

УДК 616.69.-008.14

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ НЕРВОСБЕРЕГАЮЩЕЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Карнаух П.А., Яйцев С.В., Вазенин А.В., Золотых М.А., Перетрухин А.А.

ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер»,
ЮУНЦ РАМН

Южноуральский Государственный Медицинский Университет

454000, Челябинск, улица Блюхера 42

Эл. почта: oncourolchel1@rambler.ru, jaitsev@yandex.ru, roc_chel@mail.ru, urogb1@mail.ru,
sosiska-84@mail.ru

Резюме. Целью нашего исследования стало повышение качества жизни пациентов перенесших радикальную позадилодную простатэктомию. С повышением частоты рака простаты и определением эффективности хирургического лечения существенно увеличилось количество радикальных простатэктомий. Хирургическое лечение, безусловно, в гораздо большей степени, при сравнении с лучевыми методами лечения связано с развитием импотенции, эректильной дисфункции, и недержания мочи. Частота возникновения эректильной дисфункции после простатэктомии колеблется от 10 до 50%. Поэтому разработка новых программ реабилитации больных может способствовать улучшению качества их жизни, за счёт большей вероятности восстановления эректильной функции после операции. В нашем исследовании мы наблюдали 84 пациента. Частота возникновения эректильной дисфункции составила 76%. После применения одного из существующих методов стимуляции: приём ингибиторов ФДЭ5, внутрикавернозные инъекции препаратов простагландина, физиотерапия, - нам удалось повысить эффективность лечения до 54,8%, 40% и 70% соответственно.

Ключевые слова: рак простаты; простатэктомия; эректильная дисфункция.

PREVENTION AND TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER RADICAL NERVESPARING PROSTATECTOMY

Karnaukh P.A., Jaitcev S.V., Vazhenin A.V., Zolotykh M.A., Peretruhin A.A.

The Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center,
South Ural State Medical University

Abstract. The purpose of our research is to improve the quality of life of patients undergoing radical prostatectomy. With the increasing frequency of prostate cancer and determining the effectiveness of surgical treatment significantly increased the number of radical prostatectomy. Surgical treatment is definitely in much greater extent when compared to radiation treatments related to the development of impotence, erectile dysfunction and urinary incontinence. The incidence of erectile dysfunction after prostatectomy ranges from 10 to 50%. Therefore, the development of new programmes for the rehabilitation of patients can improve their quality of life, due to the greater likelihood of recovery of erectile function after the operation. In our study we observed 84 patient. The incidence of erectile dysfunction was 76%. After applying one of the existing methods of stimulation: FDE5 inhibitors, intracavernose injections of prostaglandin, physical therapy, we were able to increase the effectiveness of treatment up to 54.8%, 40% and 70% respectively.

Key words: prostate cancer, nervesparing prostatectomy, erectile disfunction.

Цель исследования: разработать алгоритм послеоперационного наблюдения за пациентами после перенесенного хирургического лечения, коррекции возникающей у части из них эректильной дисфункции.

Введение. Рак простаты является большой социальной и медицинской проблемой.

В России число впервые выявленных случаев возрастает с каждым годом. В США пик заболеваемости пришёлся на 1991 год, и затем понижался ежегодно на 4,5% ежегодно с 1994 по 1998 годы.

В 2012 году было выявлено 217000 новых случаев рака простаты. А у более чем у 32000 пациентов он явился причиной смерти. По частоте выявления у мужчин рак простаты находится на 1 месте. Среди причин смерти на втором месте, после рака лёгкого.

Текущее увеличение числа пациентов с диагностированным раком простаты больше, чем с любыми другими солидными опухолями. Такая высокая заболеваемость зависит от многих факторов, включающих значительную осведомлённость врача и пациента, внедрение исследования простатспецифического антигена в клиническую практику и относительную лёгкость и доступность трансректальной мультифокальной биопсии простаты под ультразвуковым наведением.

Всё вышеуказанное привело к тому, что появилось большое количество случаев рака простаты которые можно излечить.

С повышением частоты рака простаты и определением эффективности хирургического лечения существенно увеличилось количество радикальных простатэктомий.

В Швеции, где популярно отсроченное лечение рака простаты, были проведены очень интересные исследования. Аус с сотрудниками в 1994 году провёл ретроспективное исследование: проанализировал 514 пациентов, умерших от рака простаты.

Была проанализирована история болезни 514 больных раком простаты, умерших от рака простаты в период с 1988 по 1991 годы. Максимальный срок

от установления диагноза до смерти составил 25 лет. Автор пришел к поразительным выводам:

Во-первых, срок наблюдения при оценке выживаемости больных раком простаты является чрезвычайно важным показателем. Так из всех больных не имевших метастазов на момент установления диагноза, 50% в конечном итоге погибли от прогрессирования заболевания. Смертность же больных проживших более 10 лет составила 63%. Таким образом, смертность от рака простаты не снижается после 10 лет наблюдения, а наоборот, оказывается удивительно высокой при увеличении более 10 лет.

Минимальным периодом наблюдения для правильной оценке раково-специфичной выживаемости является срок в 15 лет. Причём Хаггсон с коллегами отмечает, что это является справедливым в отношении всех стадий и степеней дифференцировки Аус отмечает важность возраста на момент установления диагноза. Среди больных моложе 65 лет 75% в конечном итоге умирают от рака простаты при отсутствии радикального лечения.

Другое не менее интригующее ретроспективное исследование, проведённое также в Швеции Гронберг в 1994 году, и включающее 6890 пациентов, аналогично продемонстрировало роль возраста пациентов. Так у больных с высокодифференцированной аденокарциномой простаты сокращение жизни колеблется в зависимости от возраста на момент установления диагноза – от 1,2 года у мужчин старше 75 лет, до 11 лет у мужчин в возрасте 45-50 лет. Смертность больных моложе 60 лет составила 80%, от 60-69 лет 63%, 53% у мужчин 70-79 лет и 49% у мужчин старше 80 лет.

Вышеприведенную информацию необходимо рассматривать в контексте других исследований согласно которым, тот же Гронберг в 1997 году, в Швеции 55% пациентов умирает непосредственно от рака простаты, а в США, где широко распространены радикальные методы лечения: простатэктомии и различные модификации лучевой терапии только 20-30 % больных раком простаты умирают от этого заболевания.

Исходя из выше сказанного следует, что молодые, больные раком простаты с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет имеют значительно больший риск погибнуть от рака простаты и должны рассматриваться как кандидаты для агрессивных методов лечения: хирургического и лучевого.

Радикальная простатэктомия является лучшим методом лечения, так как обеспечивает более длительный безрецидивный период после лечения с одной стороны, а с другой стороны, несмотря на большее количество осложнений, лучше воспринимается пациентами с психологической точки зрения, как метод при котором «Рак удаляется из организма».

Хирургическое лечение, безусловно, в гораздо большей степени, при сравнении с лучевыми методами лечения связано с развитием импотенции, эректильной дисфункции, и недержания мочи.

Оба этих состояния важны для сохранения психологического здоровья, социальной адаптации «молодых» пациентов раком простаты, напомним, мы говорим о мужчинах младше 60 лет.

Эректильная дисфункция частая проблема, или осложнение, возникающая после радикальной простатэктомии. Несмотря на то, что до операции невозможно предсказать на 100% отсутствие поражения нервно-сосудистых пучков (НСП), а соответственно возможность восстановления эрекции после операции, по мнению некоторых авторов, заниматься решением этой проблемы, необходимо задолго до операции. Эректильная дисфункция развивается после РППЭ 20%-90% пациентов. Причин такого значительного различия в частоте возникновения этой проблемы множество. Основное это отсутствие стандартного подхода к решению возможных проблем, а конкретно к определению 3 основных вопросов: определение эректильной дисфункции, определение группы пациентов, заинтересованных в получении помощи по поводу этой проблемы и необъективность, информации получаемой от пациентов.

Необходимо отметить, что важным моментом стало широкое внедрение нервосберегающих операций. После широкого распространения этой техники

удалось достигнуть почти 50% сохранения эректильной функции после РППЭ, данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Исследователь	Средний возраст	Число пациентов	Период наблюдения	Частичная эрекция	Эрекция, достаточная для введения члена во влагалище с/без инг.5ФДЭ
Quilan 1991	< 50	29	18	Не применимо	90%
	50-59	141	18	14%	82%
	60-69	112	18	21%	69%
	> 70	9	18	22%	22%
Leandri 1992	68	106	6/12	38%/15%	30%/56%
Jonler 1994	64	93	22.5	38%	9%
Walsh 2000	57	64	2/18	не прим.	73%/86%
Kundu 2004	> 50	125	18	Не применимо	93%
	50-59	675	18		85%
	60-69	794	18		71%
	> 70	176	18		52%

Поэтому разработка новых программ реабилитации больных может способствовать улучшению качества их жизни, за счёт большей вероятности восстановления эректильной функции после операции.

Появление новых технологий выполнения простатэктомии, лапароскопическая и роботассистированная, привело к улучшению функциональных результатов проведённой операции, о чём свидетельствует приведённая ниже информация (таблица 2).

Наиболее важным моментом возникновения ЭД после простатэктомии, как уже было сказано, прежде всего, является повреждение кавернозных нервов во время простатэктомии (прямое повреждение, пересечение, или температурное при коагуляции). Но сохранность НСП является так же достаточно субъективным показателем, требующим объективизации.

Кроме этого существует вероятность «отсроченного» повреждения нерва, вследствие возникающего в зоне операции отёка и воспаления. Возможность

этого подтверждается данными о том, что у ряда пациентов эректильная функция восстанавливается, но пропадает через некоторое время после операции.

Таблица 2

Сравнение частоты сохранения эрекции после различных способов выполнения простатэктомии (данные литературы)

	Автор	Возраст	Количество пациентов	Период наблюдения (месяцы)	Частичная эрекция	Эрекция стимулированная ингибиторами ФДЭ5
«Открытая» простатэктомия	Frazier et al 1992	65	22	12	н/о	78%
	Ruiz-Deya et al 2001	62,9	54	18	н/о	41%
	Harris 2003	65,8	12	6	83%	25%
Лапароскопическая простатэктомия	Guillonnea (2002)	70	47	4	85%	74%
	Anastaisidis (2003)	60	77	12	н/о	81%
	Curto (2006)	62,5	137	12	35%	59%
Роботассистированная простатэктомия	Menon (2005)	57,4	58	12	51%	74%
	Joseph(2006)	60	129	6	н/о	80%
	Kaul (2006)	57	102	12	71%	96%

И вполне логичным представляются выводы о том, что одностороннее сохранение нервно-сосудистых пучков лучше, чем двустороннее повреждение, но хуже чем двустороннее сохранение, при котором велика вероятность спонтанного или медикаментозно (ингибиторы фосфодиэстеразы 5типа) индуцированного восстановления эрекции. Предлагаются различные способы объективизации этого параметра.

Другим последствием повреждения НСП, ухудшающим прогноз на восстановление эректильной функции, является нарушение эластичности гладкой мускулатуры и стимуляция апоптоза гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Возможной причиной возникновения ЭД является повышение накопления коллагена, уменьшении эластичности полового члена, нарушение венознокклюзионных механизмов. Отсутствие эрекции после операции вызывает умень-

шение выработки простагландина E1, с вытекающими отсюда последствиями (нарушение выработки профибриновых компонентов).



Кроме этого имеет место апоптоз клеток гладкой мускулатуры, возникающий под действием процитокинов (с-единица N-температурной киназы и p38 митоген активированной протеинкиназы), появляющихся при повреждении аксонов нервов. Нарушение целостности нервов ведет к апоптозу не только клеток мышечных волокон, но и эндотелиальных клеток.

Следующей причиной возникновения ЭД является повреждение артерий: добавочная срамная артерия. По мнению одних исследований наличие этих сосудов является залогом восстановления потенции в послеоперационном периоде, так как согласно ангиографическим исследованиям они являются основным источником кровоснабжения пениса во всех случаях, когда они обнаруживались и были сохранены. С другой стороны эти выводы не подтверждаются данными других исследователей. Не было обнаружено зависимости наличия этой артерии и частотой возникновения ЭД у 200 пациентов, подвергнутых робот-ассистированным простатэктомиям.

В среднем добавочная артерия определяется у 25% пациентов. У 10% пациентов она располагается по латеральной поверхности простаты, а у 13% эта артерия располагается в области верхушки простаты, проходя через волокна мышцы, поднимающую анус, а у приблизительно 2% пациентов была обнаружено обе разновидности добавочных сосудов.

Таким образом исходя перечисленных причин органического характера возникновения эректильной дисфункции выводится несколько путей профилактики и лечения, возникающего заболевания. Первый и самый очевидный, кото-

рый подтверждается многими авторами, это совершенствование хирургической техники, ограничение или минимальное использование электрохирургического инструмента, либо выбор такового с минимальным воздействием на ткани, окружающие очаг воздействия электрокоагулятора.

Второй, в случае возникновения проблемы, а так же даже при отсутствии, по мнению пациента нарушений, но связанное с перенесенным вмешательством изменением ритма половой жизни, и необходимостью проведения профилактики необратимых изменений структуры пещеристых тел, медикаментозно стимулированная эрекция

2010 Mulhall применял комбинацию препаратов силденафил и ПГЕ2.

Простагландин вводился после неэффективности силденафила.

Через 2 месяца терапии эффект отмечался у 58% пациентов, через 7 месяцев 30%.

Так же к методам лечения прибегали: локальное отрицательное давление, интрауретральные и интракавернозные введения вазоактивных препаратов.

2006 Raina лечил 109 больных. 50 ЛОД, 59 наблюдение. Через 9 месяцев отметил следующие результаты: эрекции достаточной для проведения полового акта, не спонтанная, отмечалась у 32% с ЛОД терапией и у 37% наблюдения. Аналогичные результаты получены Dalkin d 2007, Kohler 2007, Yuan 2010. (21-23). Достоверного улучшения не было отмечено, но после ЛОД пациенты были готовы к половому акту, т.к. у них во время терапии достигалась эрекция.

2010 McCullough проводил исследование по сравнению эффективности ежедневного внутриуретрального введения альпростадилла против 50-100 мг силденафила. 50 мг ежедневно и 100 мг перед предполагаемым сексом, но не менее 6 р/месяц. Исследование проводилось на протяжении 9 месяцев. 1 группа 139 человек, завершили 97, во второй группе 73 пациента, в завершении не было обнаружено разницы. Таблица. Показатели достижения средней эрекции или лучше чем средняя.

На сегодняшний день наиболее дискуссионным остаётся вопрос о времени назначения препарата.

Существует мнение о необходимости назначения ингибиторов ФДЭ5 до операции и продолжение их приёма после.

Материалы и методы. В онкоурологическом отделении челябинского областного клинического онкологического диспансера за период с 2007 по 2015 год было прооперировано 273 пациента с диагнозом рак простаты. Распределение их по группам риска прогрессирования и рецидивирования заболевания, согласно общепринятой классификации, представлено в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика пациентов

	Стадия	PSA	Индекс Глисона	Количество
Группа низкого риска	T 1-2a	<10 нг/мл	<6	45
Группа среднего риска	T2b-2c	10-20 нг/мл	7	140
Группа высокого риска	T3a	>20 нг/мл	8-10	54
Группа очень высокого риска	T3b-4	>20 нг/мл	8-10	34
Итого:				273

Как видно из таблицы хирургическое лечение выполнялось нами на всех стадиях онкологического процесса. Естественно при выборе метода лечения мы руководствовались общепринятыми рекомендациями, основываясь на целесообразности выполнения операции каждому конкретному пациенту. Сложность выбора метода лечения в нашей клинике заключается ещё и в том, что нам доступны практически все из существующих методов лучевого лечения: низкодозная брахитерапия, конформная дистанционная гамматерапия, система «Кибернож».

Выбор именно хирургического варианта лечения основывался на следующих основных моментах: отсутствие медицинских противопоказаний для хирургического вмешательства, отсутствие признаков местного распространения опухолевого процесса, возраст пациента, категорический отказ от лучевых методов лечения.

Таким образом «прямыми» кандидатами для простатэктомии мы относили пациентов, относящихся к группам низкого и среднего рисков прогрессирования заболевания. Появление пациентов из групп высокого и очень высокого риска связано в основном с послеоперационными находками, при отсутствии до операции указаний на распространение опухолевого процесса за пределы капсулы простаты или на семенные пузырьки, но при гистологическом исследовании удалённой простаты стадия заболевания менялась. В случае оцениваемого нами неблагоприятного прогноза, при отсутствии иных противопоказаний, сопутствующей патологии и сомнительных данных дополнительных методов исследования, оценивавших местное распространение процесса и наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов, но настоятельном желании пациента в выполнении простатэктомии мы проводили неоадьювантную гормонотерапию на протяжении 2-3 месяцев. Исходя из наших наблюдений, мы ни разу не обнаружили после операции метастатического поражения лимфоузлов, в случае сомнительных данных КТ/МРТ органов малого таза не до не совсем согласующихся с другими прогностическими критериями. Чаще всего мы наблюдали обратную ситуацию, когда при отсутствии каких либо достоверных данных за возможность поражения лимфоузлов, обнаруживались метастазы при гистологическом исследовании.

Мы провели анализ общей и онкоспецифической выживаемости пациентов, оперированных в нашей клинике в период с 2007 по 2014 годы,

Результаты нашего лечения представлены на рисунках 1 (общая выживаемость) и 2 (общая выживаемость в группах низкого и среднего рисков) 3 (без-ПСА рецидивная выживаемость в группе низкого и среднего риска) и прилагаемых к ним таблицах.

Данные представленные в таблицах свидетельствуют о достаточно высоких положительных онкологических результатах. Анализ в целом удовлетворительных показателей выживаемости и возникновения рецидивов привёл нас к выводу о необходимости введения в нашу практику мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов в послеоперационном периоде.

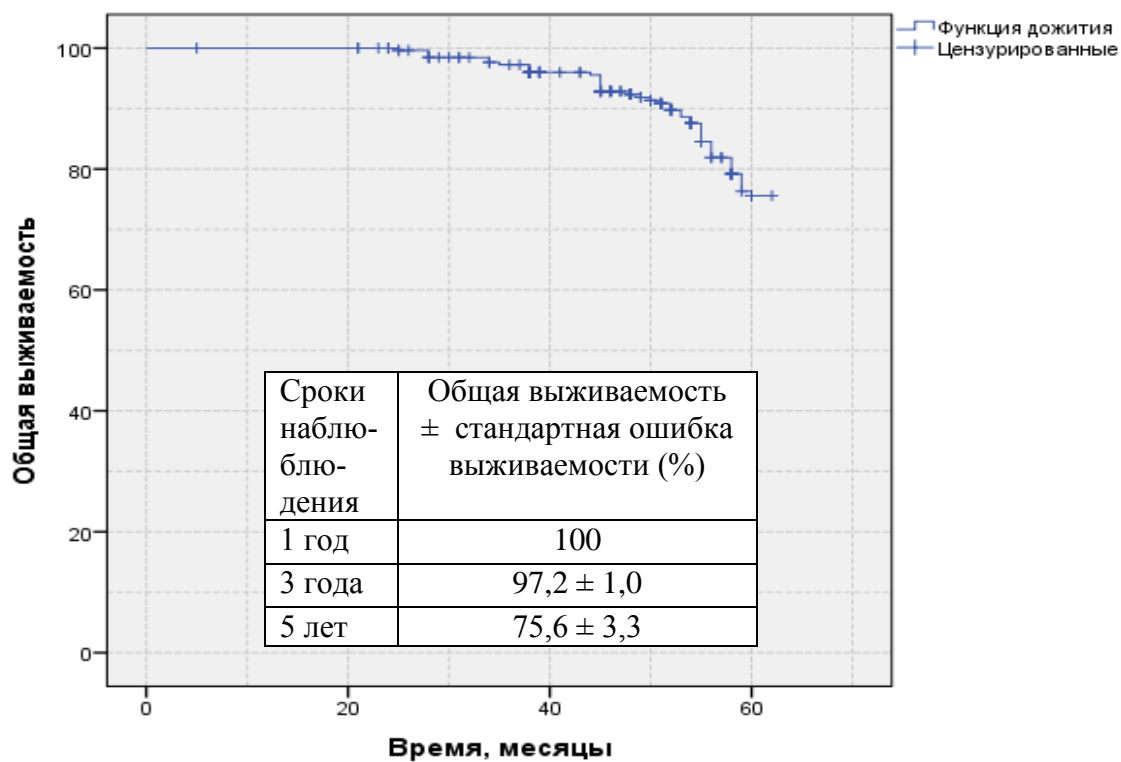


Рис.1.

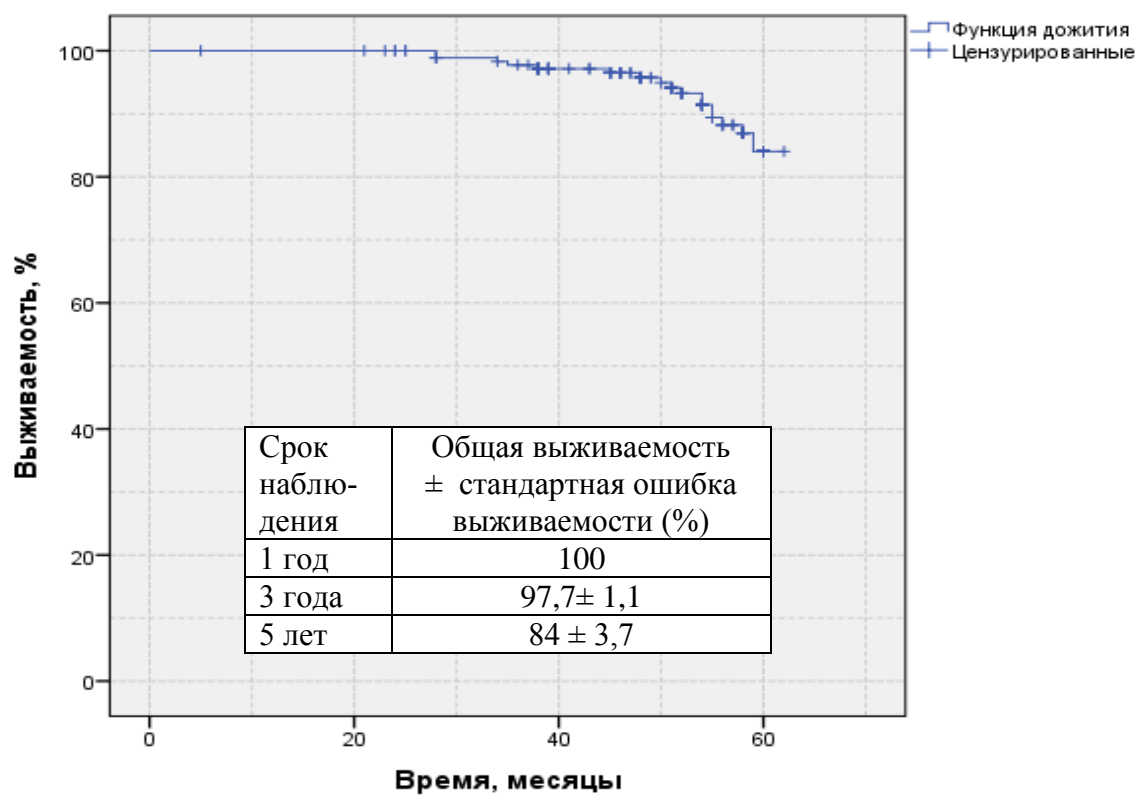


Рис.2.

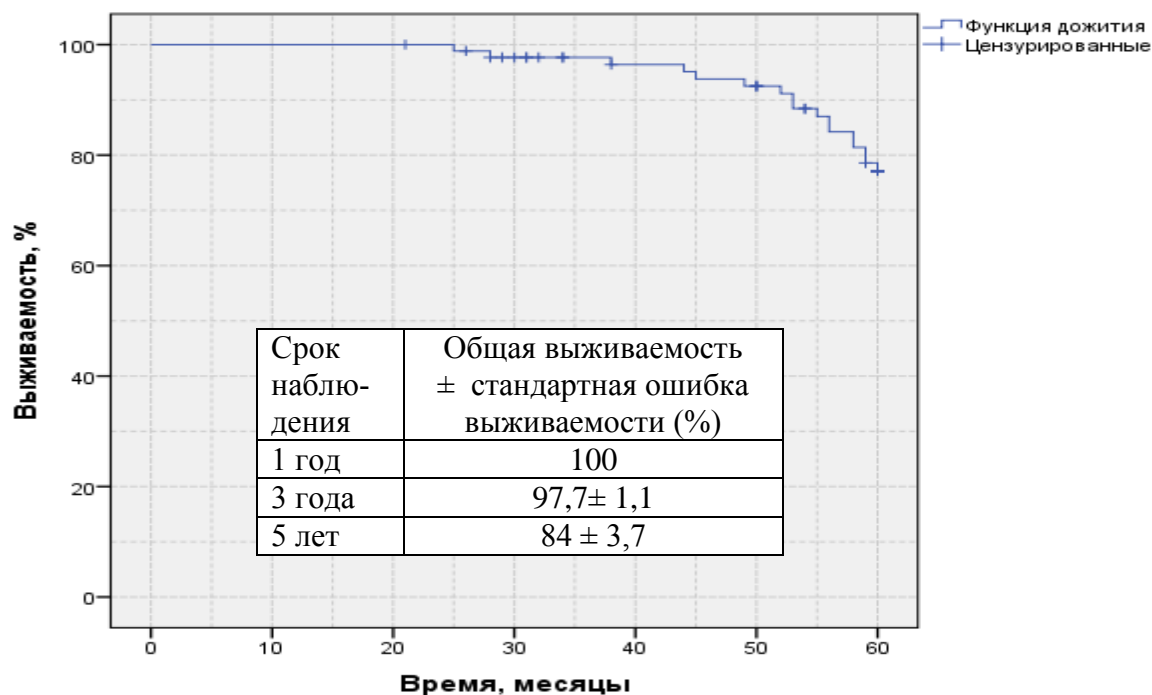


Рис.3. БезПСАрецидивная выживаемость для низкого и среднего риска

Всем пациентам перед операцией с целью оценки эректильной функции проводился опрос по шкале МИЭФ-5. Пациенты с выраженными нарушениями эректильной функции до операции не рассматривались нами как кандидаты на проведение консервативной терапии, направленной на восстановление потенции. В период с 2012 по 2015 годы мы проводили анализ степени заинтересованности сохранения эректильной функции у наших пациентов, степень выраженности симптомов эректильной дисфункции до операции. В послеоперационном периоде в течение 1 месяца мы оценивали состояние эректильной функции.

Критериями включения в наше исследование были следующие факторы: сохранение, визуально, сосудиstonервного пучка минимум с одной стороны, отсутствие необходимости назначения адъювантной гормональной терапии, желание пациента на проведение лечебно-диагностических мероприятий, направленных на восстановление эректильной функции.

Вне зависимости от состояния эректильной функции после операции после удаления уретрального мы рекомендовали приём ежедневный приём тадалафила в дозе 5 мг.

Через две недели после начала приёма мы оценивали результаты. В том случае если суммарный балл по шкале МИЭФ5 после операции значительно отличался от такового до операции мы проводили следующие варианты лечения: немедленное назначение ингибиторов ФДЭ5, внутрикавернозные инъекции, ЛОД-терапия в сочетании с препаратами тестостерона. результаты проведённой нами терапии представлены в таблице.

Таблица 4

Пред- и послеоперационная оценка эректильной функции у пациентов, перенесших простатэктомию.

Балл МИЭФ5 до операции		Балл МИЭФ5 после операции											
		Без стимуляции после вводного курса			Тадалафил 5 мг/20 мг			Внутрикавернозные инъекции			ЛОД-терапия+препараты тестостерона		
Человек	Балл МИ-ЭФ5	Человек	Балл МИ-ЭФ5	Эффективность (%)	Человек	Балл МИ-ЭФ5	Эффективность (%)	Человек	Балл МИ-ЭФ5	Эффективность (%)	Человек	Балл МИ-ЭФ5	Эффективность (%)
84	22±0,3	27	19±0,9	24%	42	17±1,2	54,8%	5 (2)	18±0,6	40%	10 (7)	19±0,7	70%

Выбор варианта стимуляции был случайным и основывался чаще всего на личных предпочтениях пациентов, изъясненных ими после информирования о возможных методах лечения. В данной таблице представлены результаты лечения в монорежиме. То есть эффективность того или иного метода лечения, выбранного случай но в качестве начального. Естественно, что в случае получения отрицательного результата, после беседы с пациентом назначался иной из существующих и доступных способов терапии. Троим из тех пациентов, у которых консервативные мероприятия оказались не эффективными было выполнено протезирование полового члена.

Положительным результатом нашего лечения мы считали те ситуации, когда балл МИЭФ5 приближался к предоперационному и положительной субъективной оценке эффективности проведения терапии со стороны пациента.

Мы обнаружили высокую эффективность применения ЛОД-терапии. но необходимо учитывать, что физиолечение мы сочетали с применением препаратов экзогенного тестостерона. Этот факт накладывает большие ограничение на

этот метод лечения и требует тщательного отбора пациентов, которым возможно его предложить.

Вывод. По нашему мнению послеоперационные результаты после РППЭ чаще всего являются индивидуальными для каждой клиники. Исходя из истории происхождения заболевания, влияние на результаты лечения, как онкологические, так и функциональные, оказывают многочисленные факторы. Самым главным является технический: максимальное сохранение сосудистонервных пучков, определение ситуации, когда допустимо выполнение нервосберегающей операции. Другим важнейшим фактором является создание структуры наблюдения за пациентами и помощи им в случае наличия каких-либо нежелательных, или не оговариваемых на дооперационном этапе, нежелательных последствий после операции. Неоспоримыми факторами, влияющими на исход операции и качество, оказываемой помощи пациентам после, является количество пациентов, находящихся под наблюдением до, во время и после операции. В настоящее время до сих пор процесс наблюдения за этими пациентами решён, но коррекция возникающих у человека социальных проблем: эректильная дисфункция и недержание мочи, при достигнутом онкологическом результате, остаётся вопросом дискуссии. Не только в части общепринятых и утверждённых алгоритмов и схем лечения, но и того, кто этим должен заниматься урологи общей практики или онкоурологии.

Литература

1. Gleason, D. F.: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Urologic Pathology: The Prostate. Edited by M. Tannenbaum. Philadelphia: Lea and Febiger, chapt. 9, pp. 171–197, 1977
2. McCammon, K. A., Kolm, P., Main, B. et al: Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. Urology, 54: 509, 1999
3. Walsh, P. C.: Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. J Urol, 160: 2418, 1998

4. Schover, L. R., Fouladi, R. T., Warneke, C. L., Neese, L., Klein, E. A., Zippe, C. et al: Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer*, 95: 1773, 2002
5. Kundu, S. D., Roehl, K. A., Eggener, S. E., Antenor, J. A., Han, M. and Catalona, W. J.: Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*, 172: 2227, 2004
6. Su, L. M., Link, R. E., Bhayani, S. B., Sullivan, W. and Pavlovich, C. P.: Nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: replicating the open surgical technique. *Urology*, 64: 123, 2004
7. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *J Urol*. 160: 1326-1328, 1998
8. Gold, L., Clark W: Systematic review of randomized controlled trials of sildenafil (Viagra) in the treatment of male erectile dysfunction. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 1004.