

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ

КАТЕДРА ПО УРОЛОГИЯ

Тема: Фотоселективно изпаряване (вапоризация) на простатата
посредством специално разработена система Зелен лазер.

Д-р Илия Калчев

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научно-образователна степен „ ДОКТОР ”

Научен ръководител: Проф. д-р Петър Панчев

Гр. София, 2013г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Увод	4
Глава I. Литературен обзор	5
1. Предистория	5
2. Кратка характеристика на лазера - видове лазер	8
3. Анатомия на простатната жлеза	12
4. Заболявания на простатната жлеза	15
5. Медикаментозно лечение на ДПХ	30
6. Видове оперативно лечение на ДПХ	40
7. Възможности за алтернативно лечение на ДПХ	43
8. Фотоселективно изпаряване на простатата (PVP)	53
9. Изводи от литературния обзор	58
Глава II. Цел и задачи	59
1.Цел	59
2. Задачи	60
Глава III. Материал и методи	61
1.Собствен клиничен материал	61
2. Методи за клинично изследване	63
3. Подробно описание на техниката на PVP - Зелен лазер	72
4. Регистриране на ранни и късни хирургични усложнения	82

Глава IV. Резултати	83
1. Клинико-епидемиологични резултати от собствения материал	83
2. Оперативни резултати	88
3. Хистологични резултати	100
Глава V. Обсъждане	101
1. Клинична характеристика на предоперативното разпределение и статус на пациентите	101
2. Сравнителен статистически анализ на предоперативните показатели при двата вида операция - вапоризация, енуклеация. Ниво на достоверност ($p < 0,001$)	110
3. Клинична характеристика на следоперативните резултати – анализ	112
4. Следоперативни усложнения, връзка с други величини и коморбидитет - статистически анализ	116
5. Предимства на PVP Зелен лазер	119
6. Терапевтично поведение, сравнено с резултати на чуждестранни автори	120
7. Предложение за алгоритъм за лечение на ДПХ чрез PVP Зелен лазер	121
Глава VI. Изводи	122
1. Изводи относно възрастта на пациентите , ко-морбидното състояние и приложението на PVP Зелен лазер	122
2. Изводи относно приложението при различни нозологични единици	122

3. Изводи относно клиничния стадий на ДПХ, приложението на PVP и оперативната техника	122
4. Изводи относно PSA	123
5. Изводи относно морфологичната диагноза	123
6. Изводи относно обективните показатели Qmax и IPSS и тяхната динамика	123
7. Изводи относно поносимостта, ранните и късни усложнения, времето за премахване на уретралния катетър	124
8. Изводи относно предимствата на приложението на PVP	125
Глава VII. Приноси	125
Приложения	126
Библиография	131

1. Увод

Настоящият труд разглежда приложението в клиничната практика на фотоселективната вапоризация на простатната жлеза (PVP), нейното възникване като идея, натрупаният опит на практикуващите и чуждестранни автори и резултатите от внедряването на този оперативен метод в България.

В урологичната практика се прилагат няколко вида лазерни системи, с различен вид генерационен кристал и съответно дължина на вълната, някои от тях имат само историческа стойност - Nd:YAG, Holmium, KTP, Diode. Физическите им свойства определят вида и смисъла на тяхното приложение - за вапоризация и аблация на тъкан или фрагментация на конкременти в пикочните пътища.

Фотоселективната вапоризация се осъществява с лазер, съдържащ Калий-Титанил-Фосфатен кристал (KTP), чиято дължина на излъчваната вълна е 532 nm. Тази дължина е във видимия спектър, вижда се оцветена в зелено и позволява селективно поглъщане от хемоглобина като предоставя подобри коагулационни свойства при работа и по-голяма ефективност на преминаването на енергията в простатната тъкан. Това позволява оперирането при наличие на антикоагулационна или антиагрегационна терапия, което се среща често при възрастовата група на пациентите, нуждаещи се от такъв вид хирургия.

Основните заболявания, при които се прилага фотоселективната вапоризация са доброкачествената простатна хиперплазия, склерозата на мехурната шийка и обструктивният, напреднал карцином на простатата - с цел дезобструктиране на простатната част на уретрата.

Съвременните лазерни системи, като KTP (Зелен лазер) работят при различна мощност на приложената енергия от 10-180W, което позволява да се вапоризират различни по обем жлези при съкратено време на процедурата и минимален анестезиологичен и оперативен риск. Сравнителната малка инвазивност на този метод ограничава болничния престой и времето за следоперативна катетеризация до минимум, понякога да часове.

Възможността за приложението на тази процедура при пациенти с тежък ко-морбидитет разширява избора на лекуващия лекар към по-радикалните опции.

Глава I. Литературен обзор

1. Предистория

Терминът LASER е акроним от (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), в превод (Усилване на светлината чрез стимулирано излъчване на радиация) е представен за първи път от Gordon Gould, докторант от Колумбийския университет на конференция през 1959 г. /1/

Фундаменталните основи за създаването и развитието на лазерните технологии са поставени от такива имена като Albert Einstein, Max Planck, Rudolf Ladenburg, Willis Lamb, нобеловият лауреат Alfred Kastler, работили в областта на квантовата физика.

Като създатели на лазера се посочват няколко учени, които едновременно са работели и развивали идеите – Charles Townes, Arthur Shawlow от Bell Laboratories, Gordon Gould и Александър Прохоров от Съветския съюз, станал по-късно носител на Нобелова награда. Съдебни спорове за правото на патент между първите трима не довеждат до еднозначно признание на конкретния принос./2/

Theodore Maiman, през 1960 г. работи с първия реално функциониращ лазер в Hughes Research Laboratories, Калифорния, САЩ. /3/

Първи приложения в човешката дейност.

Веднага след теоретичното и прототипно създаване лазерите намират приложение в различни сфери на човешката дейност. В началото на 80-те години на миналия век е тяхното широко навлизане в индустрията, медицината, телекомуникациите, обработката на данни, метрологията и инспекцията и други. развитието е главоломно - цитирано за периода 1983-84 година, т.е. за период от само 1 година ръстът в приложението по сектори е: обработка на материали -36%, комуникации - 50%, обработка на данни - 47%, медицина - 43%, метрология - 50%, печат и графика - 15%./4/

Първи приложения в медицината.

Първите видове лазери са конструирани с много кратък интервал помежду си и именно те са тези, които за първи път се използват в клиничната медицина и хирургията. Периодът за експериментиране с тях е в началото на 70-те години и широкото им навлизане в медицинските специалности е в началото на 80-те.

Създаденият от Maiman рубиев лазер въпреки, че се използва все още инцидентно за манипулации в дерматологията почти няма съвременна употреба в медицината.

Аргоновият лазер се използва широко в офталмологията, дерматологията и по-малко в УНГ, урология, неврохирургия и гинекология.

CO₂ лазерът е намерил приложение в почти всяка медицинска специалност, докато Nd:YAG се използва предимно в урологията и гастроентерологията за коагулиране и вапоризация на тъкани. Специален вид късо-пулсов, мощен Nd:YAG лазер се използва в офталмологията при хирургия на катаракта.

КТР лазерът е създаден от J. Bierlain в DuPont през 1983 г. чрез дублирането на Nd:YAG с КТР, като за името му се използва само КТР. Той е широко разпространен в различни хирургични специалности./5/

С навлизането на лазерите в медицинската практика става възможно развитието на минимално инвазивната хирургия, особено популярна в наши дни заради ефективността си по отношение на разходите и бързото връщане на пациентите към обичайният им начин на живот.

За първи път в урологията.

Още от създаването на лазерите се дискутира тяхната възможна употреба в медицинската практика.

Parson през 1966 г. за първи път прилага експериментално лазер при пикочен мехур на кучета.

Mulvanу през 1968 г. за пръв път осъществява литофрагментация на урологичен конкремент с рубиев лазер. По-късно изоставя опитите си заради сериозното тъканно увреждане, предизвикано от лазера./6/

През последните две десетилетия лазерите в урологията се използват при различни патологии - ДПХ, стриктури на пикочните пътища, заболявания на уротела, уролитиаза, туморни процеси на гениталиите.

Първоначално използваните аргонов и рубиев лазер днес са изместени от лазери с твърда генерираща среда - Holmium, Nd:YAG, KTP, Thulium. Съвременните лазери имат по-добри характеристики по отношение на компактност, мощност, икономичност и ефективност. Създадените за тях оптични влакна са по-тънки и гъвкави, което позволява да се използват със съвременните уретеро-реноскопи при минимално инвазивни интервенции.

Лазерите въздействат върху материята чрез фототермичен, фотохимичен и фотомеханичен ефект. Фототермичният ефект се предизвиква от поглъщането на енергията на фотоните от тъканта. Това води до повишаване на температурата на тъканта и до два ефекта - инцизия или аблация, които определят хирургичното приложение.

Загриването на тъканта предизвиква поредица от феномени с покачването на температурата - над 45 гр настъпва ензимно увреждане и нарушение на клетъчните мембрани, над 60 гр започва денатурация на белтъците и коагулация, над 100 гр тъканната вода кипи и клетката се разпада, над 150 гр се получава карбонизация. Карбонизацията - поради черното оцветяване е универсално поглъщаща фотоните и експоненциално нараства постъпването на енергия в тъканта, водещо до пълна вапоризация./7/

Фототермичният ефект е най-голям при т.н. пик на абсорбцията, който варира за различните субстанции и зависи от дължината на вълната.

Повечето биологични тъкани се състоят от вода и хемоглобин, като пиковите на абсорбция са между 1910-2870 нм за водата и 532 нм за хемоглобина. Конструиранияте лазери използват тези свойства, особено при ДПХ, туморни лезии и стриктури.

Фотомеханичният ефект се осъществява при пулсово излъчващите лазери. Лазерната енергия предизвиква рязко изпаряване на течност - кавитационен ефект и силна механична вълна, която от своя страна осъществява търсения ефект. Този тип лазери се прилагат за литотрипсия на конкременти в урологията.

Фотохимичният ефект има по-ограничена употреба в урологията - например при фотодинамичната терапия на туморите на уротела. Това е ново, перспективно поле за развитие, при което се прилага химична субстанция, която селективно се абсорбира от туморните клетки и ги прави фоточувствителни към определена честота на лазерната вълна. Приложеният лазер унищожава предимно туморните клетки без значителен ефект върху здравата тъкан.

За първи път върху простатната жлеза.

Първите съобщения за прилагане върху простатната жлеза са от 1985 г. на Schanberg et al. при 10 пациента с ДПХ, което е довело до значително подобрене на обструктивните симптоми и обективните показатели./8/

През 90-те години някои автори публикуват съобщения за странично приложение на лазерния лъч при простатектомия. /9/

Използват се и животински модели - например кучета./10/

Целта при всички тези първоначални опити е да се създаде минимално инвазивна опция при хирургията на простатната жлеза и по-специално простатектомията. Подобряването на техническите параметри на лазерите, фиброоптичните влакна и модулирането на различни мощности предизвиква интереса на все повече изследователи и уролози, което се изразява в лавина от публикации през следващите 10 години.

2. Кратка характеристика на лазера - видове лазер.

Принципът за произвеждане на лазерното излъчване се състои в поставяне на определена активна субстанция с контролирана чистота, форма, концентрация и размер, през който да преминава светлинно лъчение с определена дължина на вълната. Такава субстанция може да бъде кристал, газ, течност или плазма. Допълнителна енергия, т.нар. "напомпваща енергия" се подава към нея, която предизвиква преминаване на електрони от по-ниски към по-високи енергийни нива. При последващото им връщане отново в по-ниско ниво придадената допълнителна енергия се отделя с фотон. Тези фотони допълнително активират срещнатите по пътя атоми от средата и така се получава верижна реакция на активация и значителна амплификация (усилване на светлината). Серия от 2 огледала,

т.нар. оптичен резонатор предизвиква връщането и преминаването на излъчените фотони многократно през субстанцията и така се получава още по-голяма амплификация на излъчването. Част от генерираната оптична енергия се отделя от резонатора като лазерен лъч.

Предизвикващата процеса, допълнителна енергия може да бъде оптична, химическа или електрическа. При голяма част от медицинските лазери напоящата енергия е електрическа, която се конвертира в светлинна. В енергийното равновесие на системата подаваната енергия към субстанцията трябва да превишава определен праг, при който се преодоляват загубите на фотони в резонатора и се произвежда лазерен лъч.

Веднъж генериран, лазерният лъч от резонатора се трансферира до целта чрез оптични влакна или както е при CO₂ лазера чрез серия от огледала и артикулиращо рамо.

Съществуват лазери с продължителна вълна (continuous wave) и пулсово-излъчващи (pulse operating) лазери. КТР лазерът е с продължителна вълна, а Холмиум лазерът, който също се използва в урологията е пулсово-излъчващ с възможност за модулиране на честотата.

При лазерите с продължителна вълна инициращата енергия се подава непрекъснато в активната среда и част от стимулираните емисии се отделят от резонатора като лазерен лъч.

При пулсовите лазери се осъществява един от двата механизма - допълнителната енергия се подава към системата пулсово и предизвиква също пулсови емисии или енергията има продължителна характеристика на подаване като се използва система от въртящи се огледала, които придават пулсовата честота на генерирания лъч.

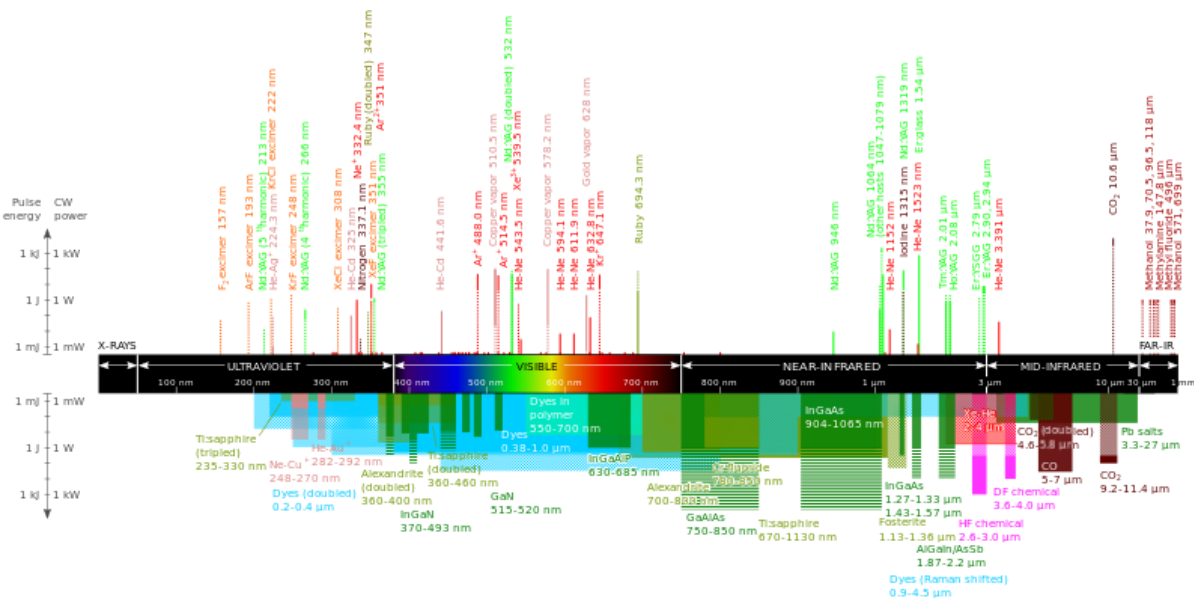
Различните видове лазери се класифицират според активната им среда, съответно дължина на вълната. /Фиг. 1/:

Газови лазери - Хелий-неон, CO₂, Аргон-йонен, Хелий-сребро, Неон-мед, които имат предимно техническо приложение, като CO₂ лазерът се използва за медицински цели.

Химически лазери - Водород - флуорид, Деутерий -флуорид лазер - също с техническо значение.

Лазери с твърда среда - Неодим, КТР, Итербий, Холмиум, Тулиум, Ербиум и други. Някои от тях имат сериозно приложение в урологията като КТР, Холмиум и Тулиум, които ще бъдат разгледани по-долу.

Полупроводникови лазери - диодни и др. /Фиг.1/



Фигура 1. Видове лазери според дължината на вълната.

Използваните в урологията лазери са КТР, CO₂, Nd:YAG, Argon, Holmium, Diode./11/

CO₂ лазерът е един от първите газови лазери, приложен за първи път от Patel през 1964 г. /12/ Излъчва с дължина на вълната 10,600 nm, което е в инфрачервената част на спектъра. Прониквателната му способност е 0,1 mm и е с продължителна вълна на излъчване. Той се характеризира с висока стойност на абсорбция от тъканите и предизвиква почти мигновена вапоризация. Под вапоризираната област остава много тънък слой от коагулирана тъкан. Той е широко разпространен в дерматологичната практика.

Nd:YAG лазерът работи на дължина 1064nm и се абсорбира зле от водата и хемоглобина, затова вапоризацията при този лазер е възможна при голяма мощност и основното поле за приложение е за тъканна коагулация,

като се работи в контакт. Той намира приложение при оперативното лечение на уретрални стриктури. /13/

KTP лазерът работи на 532 нм дължина на вълната, селективно поглъщана от хемоглобина, но не и от водата, което дава възможност за ефективна тъканна вапоризация. Този лазер е внедрен в урологичната практика първоначално с мощност 80 W, след това 120 W, като последното поколение машини са 180W. Той се използва предимно в простатната хирургия./14/

Holmium лазерът работи на вълна от 2100 нм, което е в инфрачервената област на спектъра и е пулсов лазер. Той се абсорбира от водата и затова работата с него изисква контакт с тъканта или конкремента за разбиване. Двойната му употреба го прави удобен за работа както в простатната хирургия, така и при случаи с литиаза. /15/

С Холмиум лазерът се извършва енуклеация на простатната тъкан, като за това е нужна мощност от 60-80W. За нуждите на литотрипсията мощността е 5-10W с пулсова честота от 5-12 Hz. Цветът и видът на камъните е без значение. Лазерният лъч предизвиква фототермична аблация на конкремента като буквално вапоризира неговата повърхност. Прониквателната му способност е много малка около 0,5 мм и дори по-малка.

Diode лазерът използва за активна среда полупроводници, обикновено излъчването е диапазона между 810-830 нм, което осъществява добра тъканна коагулация. Понастоящем диодни лазери се използват и в простатната хирургия. /16/

Thulium лазерът е Nd:YAG, дублиран с тулий. Тулий е химичен елемент - метал с пореден номер 69 и е открит от шведският химик Per Teodor Cleve. Тулиум лазерите излъчват с вълна в диапазона 1930-2040 нм. Тази дължина на вълната е близка до тази на Холмиум лазера и се абсорбира от водата. Този лазер е приложим при всички видове тъкани, като обикновено с него се извършва енуклеация на простатната жлеза с последваща морселяция. Той работи на различна мощност, като са публикувани резултати с 70W и 120W. /17/

3. Анатомия на простатната жлеза.

Простатната жлеза е нечифтен орган при мъжа, разположен под пикочния мехур като обхваща началната част на пикочния канал и определя тази област от него като простатна част на уретрата. Средният обем на неувеличената жлеза е около 20-25 кубически см грама), размерите са 4 см ширина/ 3 см височина/ 2 см дебелина. Общото ѝ разположение е в малкия таз, без контакт с перитонеума, над мускулите изграждащи периеума. Оформен е лигамент, който я свързва с пубисната кост - lig. puboprostaticum. Тясно залягащи към задно-горната ѝ повърхност са двата ductus deferens и семенните мехурчета. В задната си част простатата е отделена от ректума чрез два слоя на фасцията на Denonvilliers. Фасцията на Denovilliers в областта на дорзо-латералния ъгъл на жлезата се разделя на два листа като вътрешния заляга плътно към простатната капсула. /18/ Между двата листа, двустранно, преминават съдово-нервните комплекси, които осигуряват еректилна функция. Тези структури са определящи за отдиференцирането на интерфасциалната от интерфасциалната нерво-съхраняваща радикална простатектомия./19/

Анатомично и за целите на хирургичната практика в нея се оформят няколко части - апекс, който е разположен дистално, непосредствено преди външния волеви сфинктер и база, контактуваща с пикочния мехур проксимално и оформяща с него т.н. вътрешен неволеви сфинктер. /20/ Жлезата има оформена дебела капсула от концентрични гладко-мускулни влакна и колаген. Артериалният приток е от долната везикална, вътрешната пудендална и средната ректална (хемороидална) артерии. Венозният отток е през перипростатните плексуси, вървящи странично в съдово-нервен сноп и е свързан с дълбоката дорзална вена на пениса и вътрешната илиачна вена. Инервацията на простатата е богата на симпатикови и парасимпатикови влакна от плексусите и имат отношение към акта на еякулация и уриниране. Лимфният отток е към лимфните възли в областта на вътрешните илиачни съдове, сакралните, везикалните и външните илиачни съдове и оттам по хода на парааорталните лимфни пътища. Простатата има два странични дяла и един среден, който при неувеличени жлези е много слабо изразен. В случаи на хипертрофия могат да се наблюдават различни комбинации на увеличение на дяловете - симетрично на всички, ексцентрично само на някой от латералните, на двата латерални без средния или само на средния

с или без интравезикално прорастване. В преминаващата през простатата уретра се намира семенното хълмче - *colliculus seminalis* или *veru montanum* в англо-саксонската литература, което маркира с дисталната си част началото на мембранозната част на пикочния канал и мястото на волевия сфинктер. В семенното хълмче се отварят двата еякулаторни канали - *ductus ejaculatorii*. При големи хипертрофирани жлези тази структура понякога е удължена с форма на гребен и затруднява преценката по отношение на безопасната резекционна линия.

Простатата е изградена от 2 части - жлезна и мускулна. Жлезната част се формира от около 30 тубуло-алвеоларни жлези като отводните им канали се сливат и се отварят в областта на *col.seminalis*. /21/

Жлезният епител се изгражда от един ред кубични или цилиндрични клетки, произвеждащи кисел секрет, влизащ в състава на еякулираната течност.

Мускулната част на простатата е изградена от гладкомускулни влакна, които са пространствено обвити около жлезичките заедно с еластични влакна. Тази мускулна система осигурява свиването на жлезите при акта на еякулация и изстискването на простатния секрет в пикочния канал.

За нуждите на клиничната практика е разработена зоналната теория на Mc Neal, тя приема съществуването на няколко морфологични зони в жлезата – периферна, транзиторна (преходна) и централна зона. /22/

Това разделяне се използва за практическите нужди на биопсичната практика – приема се, че по-голямата част от карциномите на простатата произлизат от периферната зона. 60-70% от карциномите са в периферната, 10-20% в переходната и 5-10% в централната. Това е отчетено в различните методи и алгоритми за взимане на материал от жлезата при суспекция за карцином.

Простатната жлеза при деца е много малко тяло, което нараства през пубертета и добива описания по-горе вид. През старческата възраст настъпва обратна инволюция, но при някои индивиди напротив се наблюдава значителна хипертрофия - т.н. доброкачествена простатна хиперплазия. При някои пациенти в напреднала възраст се оформят малки алвеоли в простатния паренхим, в който се натрупват сферични телца от белтък и нуклеинови киселини, впоследствие по тях се отлага калций и те

стават видими при ехографско изследване чрез плътната калциева сянка, която образуват. Това се т.нар. калцификати в простатата, които представляват проблем при лазерната вапоризация на простатата, тъй като отразяват светлинната енергия към лазерното влакно и са честа причина за неговото увреждане и счупване. Такива простатни калцификати се наблюдават и при по-млади мъже след прекарани възпалителни заболявания на простатната жлеза.

Простатата като жлеза с външна секреция осигурява жизнеспособността на сперматозоидите в еякулата./23/

Най-използваният маркер в простатната диагностика е ПСА – простатно специфичният антиген. Той е едноверижен гликопротеин с високо молекулно тегло – 34000 далтона. Това е маркер, специфичен за простатата, но не специфичен за карцинома на простатната жлеза./24/

Стойностите му се повлияват от обема на жлезата, наличието на възпалителен процес в нея, при карцином на простатната жлеза и растат с възрастта на пациента. За нормални стойности се приемат 0-4нг/мл, като в много лаборатории нормалната стойност е до 5нг/мл.

ПСА позволява мониторирането на пациенти с различни простатни заболявания като простатит, доброкачествена хиперплазия и карцином на простатата след започването на консервативно или оперативно лечение. ПСА се тълкува само в комплекс с другите изследвания от семиотиката на простатната патология и не служи за еднозначно поставяне на диагноза.

Ехографското изследване на простатната жлеза я представя като ясно отграничен обект, с хомогенна дребнозърнеста структура с по-ниска ехогенност централно и зона с по-висока ехогенност в периферията, преминаваща в добре изразена капсула с по-висока ехогенност./25/

Компютърната аксиална томография изобразява анатомично простатната жлеза като овална, отграничена, мекотъкнна структура със средно изразена плътност и позволява да се измерят точните и размери, както и да се идентифицират патологични процеси в нея./26/

Ядрено-магнитният резонанс на простатната жлеза осигурява висока разделителна способност особено при отдиференцирането ѝ от околната мастна тъкан, мускулатурата и останалите тазови структури. Възможно е дори различаването на периферната, преходната и централната зона./27/

4. Заболявания на простатната жлеза.

Основните заболявания на простатната жлеза са доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ), възпалителните процеси - остър и хроничен простатит и простатният карцином.

Доброкачествената простатна хиперплазия е състояние на уголемена жлеза, по-голяма от 20 гр, съчетана с намален максимален дебит на уриниране и висок симптоматичен индекс - т.нар. IPSS скор (International Prostate Symptoms Score). ДПХ е хиперплазия и на стромалната, и на епителната хистологична компонента, може да доведе до доброкачествено простатно уголемяване и да причини уринарна обструкция./28/

Уголемяването на простатата е било познато от древността като причина за затруднено уриниране, но съществен принос за изясняване структурната ѝ анатомия и връзка с функцията имат няколко автора - Gil- Vernet, McNeal и др.

В публикуваната от Gil-Vernet през 1953 г. книга - " Biologia y patologia de la prostata" той представя нехомогенната структура на простатата като изградена от три зони - предна, задна и междинно поле, което ги разделя. Предната част е от мехурната шийка до веру монтанум, а задната е до волевия сфинктер. Изказаната от него хипотеза е, че ДПХ произлиза от страничните лобове в проксималната част, точно под и зад мехурната шийка.

В описаната от Mc Neal зонална теория, преходната зона е мястото, където най-често се развива доброкачествена хиперплазия, а периферната - карциномът на простатната жлеза./29/

Честотата на ДПХ в популацията не е точно определена, въпреки че съществуват различни епидемиологични проучвания. Те обикновено са фокусирани в национален мащаб и не биха могли да бъдат пренесени цялостно в световен мащаб.

Berry et al. през 1984 г. публикуват честотата на ДПХ въз основа на хистологични данни като възрастово разпределение. /30/

Описва се, че хистологична ДПХ не се наблюдава при мъже под 30г. възраст, увеличаване на процента мъже с ДПХ с нарастването на възрастта

и максимален брой във възрастта 80-90г. - 88% от хистологичните препарати.

Публикация на Lytton през 1968 г., базирана субективно само върху ректално туширане, установява увеличение на простатата до 20% при мъже над 60г. и при 43% при тези над 80г. /31/

Arrighi et al. през 1991 г. публикуват данните от голямо проучване, наречено Baltimore Longitudinal Study of Aging, което обхваща група от 1057 мъже, проследени за 30 години с разработени въпросници и ректално туширане. При 527 от тях е диагностицирана ДПХ като 110 са преминали впоследствие оперативно лечение. /32/

Етиологията на ДПХ не е изяснена напълно, но изпъкват някои съществени детайли. Хиперпластични нодули могат да бъдат образувани както от жлезната, така и от стромалната компонента, както и като комбинирано от двете. Това дава възможност консервативната терапия да бъде насочена и към двете или поотделно.

Идентифицирани са два основни фактора, необходими за развитието на ДПХ - дихидротестостерон (ДХТ) и възраст. /33/

Концентрацията на ДХТ в простати с хиперплазия е по-висока от тази в жлези, при които няма данни за хиперплазия. В области на една и съща простата с ДПХ, в които е изразена хиперплазията, количеството на ДХТ е по-голямо.

Физическата или медикаментозната кастрация повлияват растежа на жлезата и нейния обем. Клинични проучвания показват, че със стареенето простатата става по-чувствителна към андрогени. В животински модели се установява, че увеличението на простатата с възрастта не се предизвиква от клетъчна пролиферация, а по-скоро от намалена клетъчна смърт. Разглежда се възможността взаимодействието между стромалните клетки и епитела да е причина за ДПХ като стромата да регулира специфично епителните клетки чрез секретирани растежни фактори за фибробластите. /34/

Според друга теория на Tenniswood в стареещите стволни клетки настъпва блок, който спира навлизането им в цикъл на програмирана клетъчна смърт - апоптоза. /35/

Хистологично хиперплазията се изразява с различни комбинации от увеличение на жлезната и стромална компонента. При прогресията на болестта се оформят различни по големина възли, понякога със зони с инфаркти, които могат да изместват съседните зони и дори да проминират и деформират простатната капсула. При това прорастване се получава отделяне на преходната зона от периферната и в този план обикновено преминава енуклеационната линия при отворените простатектомии.

Randall в аутопсично изследване описва наблюдаваните макроскопски изменения при ДПХ в 5 категории: изолирано увеличение само на средния дял - 30%, изолирано увеличение на латералния дял - 15%, увеличение на латералните и средния дял (трилобово) - 23%, висок стоеж на мехурната шийка - 15%, висок стоеж и увеличение на латералните лобове - 17% /35/

Това показва, че при ректалното туширане не може да се оцени точната причина за обструкция, тъй като средният дял и мехурната шийка не могат да бъдат палпирани. Големината на простатата сама по себе си не определя тежестта на симптомите и вероятността от операция.

ДПХ прогресира бавно с почти незабележимо намаляване на максималното уринарно флоу - с около 0,2 мл/година. Симптомите не се повлияват значително, тъй като мехурната функция в началото на заболяването е сравнително добра. Могат да бъдат наблюдавани случаи с нормална урофлоуметрия при пациенти със значителни обеми на простатата при същевременно хипертрофия на пикочния мехур, единствен белег за обструкция е повишеното крайно интравезикално налягане.

Симптомите, свързани с ДПХ, се разделят на две групи:

Обструктивни симптоми:

1. Изчакване (hesitancy) преди да започне уринирането.
2. Намалена сила и калибър на струята.
3. Чувство за непълно изпразване на мехура.
4. Повторно уриниране до 2 часа след предишното.
5. Напъване при уриниране.
6. Накапване след уриниране (dribbling).

Иритативни симптоми, които възникват като вторична реакция на пикочния мехур на обструкцията в мехурната шийка:

1. Неотложен позив за уриниране.
2. Често уриниране.
3. Никтурия - нощно уриниране.
4. Чувство за тежест и болка в супрапубисната област.

Иритативните симптоми са белег за започнали изменения в мехурния детрузор, които хистологично се изразяват в хипертрофия, хиперплазия на клетъчни елементи и отлагане на колаген. Когато обструкцията не е преодоляна с години, отложеният колаген намалява разтегливостта и съкращението на детрузора и се наблюдава намален комплайънс.

За обективизиране на симптомо-комплекса при ДПХ са разработени валидизирани въпросници, които са придобили голяма популярност. Те позволяват цифрова оценка въз основа от събиране на стойностите на параметрите за най-важните симптоми.

Barry et al. публикуват през 1992 г. въпросник, приет от Американската урологична асоциация (AUA), наречен AUA Symptom Score Questionnaire./37/

Този въпросник впоследствие става известен като Международен простатен симптоматен скор или индекс (IPSS). /Приложение 2/. Пациентът попълва отговорите на 7 въпроса, които включват информация за обструктивни и иритативни симптоми и се отнасят за последния месец. Събирането на точките от въпросите, които имат еднаква тежест дава общия сбор или скор. За всеки въпрос възможният избор е между 0-5 точки. Така сборът варира между 0-35, т.е. между пълна липса на симптоми и максимална изразеност на всички описани. Не съществува точна дефиниция на разделението в групи по точки, но общо приетото е 0-7 леко, 8-19 средно и 20-35 тежко изразена симптоматика.

Отделна таблица в края на IPSS се отнася за качеството на живот на пациента на фона на уринарните смущения, като точките варират от 0 - задоволство до 6 - ужасно. Тази таблица може да ориентира лекаря относно преживяването на този сбор от симптоми от пациента.

Съществуват мнения, които оспорват обективността на информацията, получена чрез самооценка на пациентите. Установено е, че мъжете много точно предават броя на нощните ставания да уринират, но силно преувеличават броя на дневните уринирания./38/

Автори като Sagnier, който е от френски произход коментират необходимостта от внимателна лингвистична преценка и превод на тези въпросници с цел интервюираните пациенти да разберат точно въпросите и да предоставят възможно най-близкия до реалността отговор./39/

Много автори установяват липсата на корелация между сбора от точки по този въпросник и измерваните параметри при урофлоуметрия или уродинамични изследвания като - максималният и средният уринен ток, количеството на остатъчната урина и обема на простатната жлеза. /40/

Това показва, че IPSS въпросникът трябва да се приема за преценка само на тежестта на симптомите от самия пациент и да се разбира, че във всички случаи е налице субективност в тази оценка. IPSS не трябва да се абсолютизира и не може да е база за решение за оперативно лечение само по себе си. Преценката, че пациентите с леки оплаквания според IPSS трябва да бъдат само наблюдавани, тези със средни да бъдат лекувани с медикаментозна терапия и с тежки да бъде проведена простатектомия се оказва вярна само за пациентите от първата група. Това се показва от Kaplan в двугодишно проучване. /41/

IPSS може да бъде надежден предиктор по отношение на резултата, който може да се очаква при конкретния пациент след лечение. При мъже, попадащи в групата със слабо изразени симптоми, т.е. до 7, може да се очаква никакво или много слабо подобрене след провеждане на оперативно лечение, докато при тези с 17 и повече точки от групата на тежко изразените оплаквания има 87% вероятност да получат значително подобрене след провеждане на простатектомия. /42/

В диференциалната диагноза на ДПХ влизат както заболяванията на самата простата с възпалителен или злокачествен характер, така и заболявания на пикочния мехур, уретрата и някои неврологични патологии. Всички те могат да наподобяват симптомите, свързани с ДПХ, като това изисква уточняване с допълнителни методи. Уретралната стриктура протича със симптоми на значителна обструкция и иритативна симптоматика, тя би могла да бъде отдиференцирана с урофлоуметрия,

при която се наблюдава плато на графиката с малки стойности на уринарния поток. Конкременти в пикочния мехур могат да предизвикат обструкция и дразнене, а също и хематурия. Карциномът на простатата и простатитите могат да причинят сериозна обструкция. Уринарни инфекции често имитират иритативните симптоми от мехура. Патологични процеси в лумбалния отдел на гръбначния мозък предизвикват различни симптоми, наподобяващи тези от долните пикочни пътища и трябва да бъдат изключени.

Простатитите са възпалителни заболявания на простатната жлеза, които са много често срещани с предилекция при мъжете под 50 г. През 1990 г. Националният здравен институт на САЩ отчита повече визити при уролог за простатит, отколкото за ДПХ или карцином на простатата. Според Roberts et al. от 10-30% от мъжете ще бъдат диагностицирани с простатит до навършването на 79 години. /43/

Въпреки широкото разпространение на тези заболявания в мъжката популация, голяма част от патофизиологията и патогенезата им остава неясна за съвременната наука. Наличието на остър и хроничен простатит не буди съмнение при настоящето ниво на знание, но точната класификация е спорна, особено за хроничните простатити. Причината е различното протичане и неизяснената етиология. Приетата широко класификация на простатитите - **NIDDK Classification**, използва за категоризацията както клинични и лабораторни, така и хистологични критерии: /44/

Категория I: Остър бактериален простатит

Категория II: Хроничен бактериален простатит

Категория III: Хроничен тазова болка синдром

III A: Възпалителен тип

III B: Невъзпалителен тип

Категория IV: Асимптоматичен възпалителен простатит

Първите две категории са познатите класически форми на остър и хроничен простатит с простатна симптоматика и наличие на уропатогени в посявката. Третата категория се характеризира със симптомите на

възпаление на простатата без да може да се открие бактериален причинител. Двете подкатегории показват наличието на левкоцити в простатния секрет или урината след простатен масаж. При четвъртата категория пациентите нямат симптоми, но се открива възпаление в простатата, случайно при биопсия, направена по повод на друг вид заболяване на простатата.

В диагностиката на простатите се прилага взимането на няколко проби от урина - първа, средна струя, секрет от уретрата след масаж на простатата и урина, отделена след масажа. Тази четворна проба е описана от Meares и Stanley през 1968 г. и се прилага широко до днес. Интерпретацията на вида и количеството на микробния агент в различните проби говори за локализацията на инфекцията. Само в първата проба говори за уретрална колонизация, докато при простатна локализация на инфекцията се наблюдава до десетократно увеличение на броя на микробите в последните две. /45/

Различни автори описват взимането на проби, в които се анализират освен микробите също и левкоцитите и макрофагите. В някои описани методи се взима центрофугиран седимент от простатен секрет. По-практична алтернатива на четворната проба е пред- и следмасажният тест, описан от Nickel, 1997. При пациенти, без данни за уретрит, се взима проба преди и след масаж от урина, сравнението на двете проби по отношение на бактерии и левкоцити позволява достатъчна достоверност на резултата. /46/

Острият бактериален простатит се причинява най-често от аеробна Грам отрицателна флора - *E. coli*, като най-чест причинител в до 80% от случаите, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiella* и *Proteus* общо до 10-15% /47/

Други микроорганизми като Грам положителни засягат простатата при наличието на специални условия - урологични манипулации, катетеризация, захарен диабет и др. Голяма част от инфекциите са смесени от няколко патогена. Пътят на инфекцията е най-често каникуларен (асцендентен) от уретрата, но може и да е от съседните органи - лимфен или хематогенен. Роля в патогенезата играе интрапростатният рефлукс - връщане на урина към простатните дуктуси и *Ductus ejaculatorius*. /48/

В засегнатата от остър бактериален простатит жлеза микроскопски се наблюдават неспецифични възпалителни инфилтрати, епителна

десквамация, отток на тъканите и в по-напреднали фази оформяне на микроабсцесни области с тенденция към конфлуиране. Най-често засегната е периферната зона, тъй като нейните дуктуси се отварят хоризонтално в уретрата, което улеснява рефлукса на урина и интрапростатната стаза.

Клиничната картина на острия простатит е характерна с фебрилитет, втрисане, болка в перинеума, понякога с дизурия и императивност. Острата задръжка на урината в този случай е добре да бъде преодоляна със супрапубичен дренаж, а не с ретроградна катетеризация. Диагнозата обикновено се поставя лесно с ректално туширане, ПМК, ехографско изследване и микробиология на урина. Урокултурата обикновено точно определя етиологичния причинител.

Лечението на острия простатит включва етиологично насочена антибиотична терапия, за предпочитане са флуорохинолоните заради голямата им екскреция с урината, антипиретици, аналгетици и рехидратация. Антибиотичната терапия се продължава до значително субективно подобрене и стерилизация на урината, като обикновено продължава 4-6 седмици за предотвратяване на компликации като простатен абсцес или хронифициране на процеса.

Хроничният бактериален простатит има продължително протичане във времето с по-нисък интензитет на симптомите. Причиняващите го организми са същите като при острия простатит - аеробни Грам отрицателни микроорганизми и ентерококи. Субанатомията на дуктусите на простатата и рефлуксът към тях играе важна роля. Anderson (1976) смята, че роля в патогенезата играе и секреторна дисфункция в простатата - простатният секрет в пациенти с хроничен бактериален простатит е с алкална реакция. /49/

Предизвикателство за терапията на хроничния бактериален простатит е възможността за секвестрация (отделяне) на колонии от микроорганизми, обвити от полизахариди и мукус върху ацинарни или дуктални повърхности, като по този начин те остават недостъпни за действието на антибиотиците. Наличието на простатни калкули, инкрустирани с бактерии дава възможност за реинфекции и е фактор, усложняващ лечението и прогнозата на това състояние.

Симптомите са дизурия, императивност на позивите, никтурия, както и болка, която обаче е по-слабо изразена от тази при острия простатит. Тези симптоми до голяма степен се припокриват със семиологията на ДПХ и е нужно диференциално диагностично уточняване. При ректалното туширане може да се установи различна находка - по-меки зони, втвърдяване в някои други, крепитации при наличие на конкременти и др. За уточняване на топиката на уринфекцията се прилага четворната уринарна проба, ехография и др. Изследването на ПЖК и други системни показатели рядко е информативно, тъй като те обикновено не реагират. Дори след етиологично лечение и стерилизация на урината може да има нов тласък на инфекция заради секвестрацията на патогенни микроби, останали в простатата. Рекурентността на уринарната инфекция при тези пациенти е белег за хроничен бактериален простатит. /50/

ПСА може да е повишен поради по-висока пропускливост на мемраната на glandуларния епител. Не съществува корелация между стойността на ПСА и ефективността на лечението при хроничния бактериален простатит.

Лечението е трудно и понякога обезсърчаващо, което е резултат от трудното проникване на почти всички известни антибиотици в простатния паренхим. Средство на избор са флуорохинолоните и триметоприм-метоксазол, както и амикацин, карбеницилин, доксициклин. Антибиотичната терапия продължава много дълго време - 3-4 месеца. Има сведения, че добавянето на алфа блокер към терапията намалява броя на симптоматичните рецидиви спрямо монотерапията само с антибиотици./51/

При някои пациенти консервативната терапия е неуспешна и единствената алтернатива остава хирургичното лечение - обикновено TURP. Пълната простатектомия при тези пациенти не се разглежда като опция заради по-високия ѝ риск. TURP също не би могъл да бъде a priori достатъчно ефективен, тъй като хроничният простатит обикновено засяга периферната зона, която е трудно достъпна при него. Премахването обаче на централната зона, инфектираните калкули и осигуряването на добър уринарен дебит чрез TURP благоприятстват подобрието при пациенти с неефективна консервативна терапия.

Синдромът на хронична тазова болка е най-честата форма на простатит, който е най-малко изяснен от научна гледна точка и същевременно най-

труден за лечение. Той е разделен на две групи според NIDDK класификацията според това дали се откриват или не левкоцити в простатния секрет - възпалителен и невъзпалителен тип. За двата вида са характерни съответно също с увеличението или не на простатните имуноглобулини.

Хипотетичната роля на *Chlamidia trachomatis*, в етио-патогенезата на това заболяване, чрез изследване на антигени и антитела срещу нея не се потвърждава от повечето автори. /52/

Интрапростатният уринарен рефлукс и химическото дразнене от уратите и креатинина, съдържащи се в урината, се смята, че предизвикват асептичен тип възпаление с левкоцитна инфилтрация и допълнително отделяни от тях фактори на възпалителния процес. Интересно проучване е публикувано от Barbalis et al (1998) за уродинамичните данни за възможна уретрална хипертония, която да играе съществена роля като причина за този процес. Те установяват повишено налягане на затваряне на уретрата и намален уринарен дебит при пациенти с небактериален хроничен простатит. Те подозират повишена адренергична стимулация в областта на мехурната шийка при тези пациенти, която да води до повишени интрапростатни налягания и рефлукс. Въз основа на това те дори предлагат нов термин за това състояние - "синдром на болезнената уретра при мъже". /53/

Приемането на такъв термин е ориентирано към евентуалната патогенеза, но не уточнява напълно анатомичната предилекция на находката в периферната простатна зона и характера на заболяването за целия орган.

Диагностичното уточняване се базира на клиничната изява, многократните негативни урокултури, увеличението или не на левкоцитите в простатния секрет и евентуалните биопсични изследвания. Информацията предоставят и образната диагностика - ехография, КАТ, магнитен резонанс.

Терапията включва антибиотичен курс, въпреки липсата на бактерии в урокултурата - най-често флуорохинолони, при част от пациентите настъпва симптоматично подобрение. Алфа блокерите намаляват тонуса на адренергично зависимата мускулатура на мехурната шийка и така повлияват евентуалната интрапростатна хипертония. Високата концентрация на урати в урината може да се повлияе с ксантиноксидазни инхибитори като алопуринол. Мускулни релаксанти за тазовото дъно,

biofeed back технологии с имплантивни електроди и упражнения могат да допълнят консервативната терапия. При пациенти с недостатъчно повлияване от конвенционални средства се прибегва и до частично или пълно отстраняване на простатната жлеза. Описани са приложени TURP и лазерни простатектомии.

Асимптоматичният възпалителен простатит, категория IV по класификацията NIDDK, не се представя със симптоми, той се открива случайно при биопсични изследвания, провеждани за други заболявания на простатата. Много честа находка, паралелно с ДПХ или простатен карцином, в някои от биопсичните проби е да се открие точно този асимптоматичен простатит. Той обикновено не изисква лечение и то се насочва по отношение на другото простатно заболяване.

Грануломатозният простатит може да протича като остър или хроничен. Той може да се причини от вируси, бактерии, гъби или ятрогенно - при BCG терапия за тумори на пикочния мехур. Характеризира се с грануломатозна реакция и понякога еозинофилни инфилтрати. Симптомите не се различават от описаните за острия и хроничен простатит. При откриване на етиологичен причинител се прилага подходящ антибиотик или антимиотик, в случаите с изразена еозинофилия и неуточнен произход могат да се използват и кортикостероиди.

Абсцесът на простатата е рядко усложнение на някой от описаните по-горе форми на възпаление на простатата. Най-честият причинител е *E. coli*. Той протича обикновено с по-силно изразена симптоматика, дори на фона на антибиотична терапия. При ректално туширане може да се установи флукуация на различна по големина зона на простатата. Образните техники - ехотрафия, КАТ, магнитен резонанс - позволяват уточняване на диагнозата. Абсцесът може да се дренира чрез перкутанна пункция или трансуретрална инцизия, на фона на етиологично насочена антибиотична терапия.

Карциномът на простатната жлеза е много важна патология, която често се съчетава с ДПХ. Наличието на простатен карцином се увеличава с напредването на възрастта. Вероятността от карцином на простатата при мъже под 40 г. е 1/10000, от 40-59 г. е <1%, от 60-79 г. е 12,5%. /54/

У нас 39,27% от болните са на възраст от 60-70 години. /55/

Заболеваемостта от рак на простатата в САЩ и смъртността от него намаляват през периода 1999-2008 г. Това показва голямо проучване върху няколко вида ракови заболявания, публикувано от Eherman et al. (2012) /56/

Center M et al. публикуват данни от голямо проучване върху 5-те континента за случаите на простатен карцином и смъртността от него, като използват база-данни на Световната здравна организация за периода от 1985 г. до днес. Те установяват увеличение на случаите на простатен карцином в 32 от 40 страни, като в 8 са стабилизирани на същото ниво. Смъртността намалява в 27 от 53 страни, увеличава се в 16 и остава на същото ниво в 10. Разгледаните случаи на карцином и смъртността от тях намаляват в няколко страни с висок доход и се увеличават в тези с нисък доход. /57/

Точната етиология е неизвестна, генът отговорен за фамилните форми на простатния карцином е локализиран в 10-та хромозома. Други хромозомни райони, които съдържат туморно-супресорни зони, за които се подозира участие при простатния карцином са - 8p, 10q, 13q, 16q, 17p, 18q. /58/ /59/

Патоанатомично, по-голямата част от простатните карциноми са аденокарциноми - около 95%, откриват се и саркоми и такива от преходен епител, но те са по-често рядкост.

Простатната интраепителиална неоплазия (ПИН) е прекурсор на инвазивния простатен карцином. Тя представлява наличие на туморни клетки в епитела, но базалният епителиален слой е запазен и съществува. Т.е. има цитологични критерии за карцином, но при запазена архитектура на епитела. ПИН се разделя на два типа: висока степен на ПИН - High grade PIN и ниска степен на ПИН - Low grade PIN. Обикновено при биопсично изследване, демонстриращо няколко участъка на високостепенна ПИН, може да се подозира с голяма вероятност инвазивен карцином в други участъци и е необходима допълнителна биопсия. По-голямата част - 60-70% от карциномите се откриват в периферната простатна зона, 10-20% в преходната и останалите в централната зона.

Gleason и сътр. публикуват през 1974 г. система за хистологична оценка, grading, която е валидна и до днес и се прилага широко за стандартизирано описване на микроскопската находка и е базирана върху архитектурата на туморната тъкан. /60/

Тъй като повечето простатни карциноми са мултифокални в материалите от една биопсия се наблюдават различни хистологични типове на туморната тъкан - pattern. По Глисън се оценява с първа цифра, (grade) - първият най-често срещан вариант, а с втора цифра - вторият най-често разпространен вариант. Понякога тези варианти са само един, понякога се различават. Присвояваните цифри са от 1-5 и затова сборът по Глисън (score) варира между 2-10. Колкото по-нисък е скорът, толкова по-високо диференциран е карциномът - като приета условност високо-диференцирани - 2-4, средно - 5-6 и ниско - 8-10. Първият вариант е най-важен по отношение на прогнозата. Вариантите с нисък Глисън се представят с малки близкоразположени жлези с малко количество стромални елементи около тях. С увеличаването на Глисън оценката строежа на жлезите става по-неясен, като при Глисън 4 е характерна картината на непълно изградени жлези. При Глисън 5 жлезите са крибриформни, имат формата на повлекла и често некроза централно.

Цялостта на описанието на туморният процес се допълва от TNM стадирането на конкретния случай и пациент. TNM системата (Tumor, Nodule, Metastasis) е създадена от Pierre Denoix между 1943-1952 г. /61/Приложение 3/.

Тази система описва наличието и разпространението на туморната лезия, определени чрез ректално туширане и трансректална ехография, като не се включват резултатите от биопсията. Стадиите T1 се характеризират с нормален резултат от ректалното туширане и различно количество на процента тъкан с карцином, открит при резекция. T2 стадиите са с положителна находка на ректално туширане и разлика в разположението в един или двата дяла на простатата. Три T3 стадиите има инвазия на простатната капсула и T4 с прорастване към съседни органи. N характеристиката показва наличието или липсата на метастази в регионалните лимфни възли. Сигнатурата M демонстрира наличието и вида на далечните метастази за конкретния случай. Пълното описване на туморният процес с TNM и Глисън скор е задължително при всяко съвременно цитиране и обсъждане.

Клиничните прояви на простатния карцином наподобяват тези на ДПХ с обструктивни смущения от страна на долните уринарни пътища и иритативни от страна на пикочния мехур. Понякога симптоматиката се предизвиква от метастатичната генерализация като костни болки,

патологични фрактури, оплаквания от лимфна и венозна стаза, от страна на белите дробове. При някои пациенти се наблюдават васкуларни прояви - мигриращи тромбофлебити.

Простатно-специфичният антиген е основен маркер, използван в откриването на простатният карцином, диференциалната диагноза с други състояния и проследяването на резултатите от лечението. Нормалните стойности за ПСА са в диапазона до 4-5нг/мл, като стойности от 5-10 нг/мл се описват образно като "сива зона", в която е необходима допълнителна диагностика за уточняване на причината. Специфичността на ПСА не е висока и той сам по себе си не може да отдиференцира простатен карцином от други състояния, протичащи с увеличението му - като ДПХ, възпалителни процеси в простатата или инструментирани върху простатната тъкан. Опити за повишаване на специфичността на ПСА са формулирането на ПСА скорост на увеличение (PSA velocity) и ПСА плътност. ПСА скоростта показва нарастването на серумните му нива за период от 1 година - суспектни са увеличения от 0,75 нг/мл/год. /62/

ПСА плътността е съотношението на стойността на ПСА към обема на простатната жлеза. Суспектни за карцином са нива над 0,1-0,15. Този показател не се възприема еднозначно от повечето автори заради субективността при измерването на простатния обем, особено при трансабдоминална ехография и различното съотношение между епител и строма в различните жлези като ПСА се секретира от епителната компонента. Съществуват стандартизирани таблици за статистически нормалните стойности за различните възрасти, а също така съотношението между молекулярните форми на ПСА - свободен и свързан към протеини. При пациенти с карцином на простатата количеството на свободния ПСА е по-ниско от това при пациенти с ДПХ. Гореизброените допълнителни, свързани с ПСА, изследвания и съотношения подпомагат преценката за извършването на биопсия при негативно ректално туширане и повишени стойности на общия серумен ПСА.

Биопсията на простатната жлеза е най-важното диагностично изследване за доказване на простатния карцином, неговата класификация и стадиране. Съвременната техника за провеждане на простатна биопсия е под трансректален ехографски контрол. Най-често се прилага секстантната биопсия, при която се взимат по 3 проби от всяка страна в периферната зона от апекса, средната част и от базат, общо 6 проби. /63/

Откриването на карцином с биопсия не винаги е възможно и при пациенти с растящо ПСА и негативно ректално туширане се извършват повторни биопсии. Прилагат се техники с увеличен брой на взетите проби, което е възможно понастоящем в амбулаторни условия и с локална анестезия. Въведена е и сатурационната биопсия, при която се взимат 20 или повече проби от жлезата. Този голям брой проби осигурява по-голяма вероятност за откриване на карцинома при пациенти с няколко негативни преди това./64/

Giulianelli et al. (2011) показват 35,7% по-голяма откриваемост на карцинома при пациенти с ПСА<10 нг.мл. и една предишна негативна биопсия. /65/

Разработен е генетичен тест, наречен РСА3, чрез който се открива свръхекспресия на туморна РНК в урина, отделена от пациент след простатен масаж. Той дава представа за вероятността за наличие на простатен карцином и цели намаляване на излишните биопсии. Приема се, че стойност на РСА3=20 е изключваща, а стойност на РСА3>35 - сигнификантна. Рере Р (2011) установява, чрез изследване на РСА3, съотношението на свободен и общ ПСА и извършени впоследствие сатурационни биопсии, че при РСА3 до 35 и ПСА своб./общ <15% позволява да се избегнат излишните биопсии в 32,4% от случаите. /66/

Цитираните автори и проучване демонстрират сложността на проблема за простатната биопсия и ефективното откриване на простатния карцином. В редица случаи се касае за клинично незначими карциноми, които тревожат пациентите заради повишението на ПСА. Правилната преценка кога да се извърши простатна биопсия е много важна при пациенти с клинична ДПХ и повишени нива на ПСА, които подлежат на оперативно лечение.

Диагнозата на уточнения простатен карцином се доизгражда с КАТ или МРТ на таз и лимфни вериги, Ро-графия на бял дроб и костна сцинтиграфия.

Стратегията на лечението се определя от това дали болестта е локализирана, локално-авансирана или метастатична. При локализиран простатен карцином се прилага един от следните методи:

– Изчакване с наблюдение (watchful waiting) - при възрастни пациенти с високо-диференцирани тумори.

– Радикална простатектомия, с различни хирургични опции - отворена, лапароскопска, робот-асистирана, с или без нервосъхраняване (nerve-sparing).

– Външна насочена лъчетерапия 65-70 Grey.

– Брахитерапия с радиоактивни игли или 125-йод зърна.

– Криохирургия.

При локално авансирало заболяване:

– Лъчетерапия

При метастатично заболяване:

– Хормонална терапия с антиандроген само или в комбинация с LH-RH агонист при пълната антиандрогенна блокада.

5. Медикаментозно лечение на ДПХ.

Медикаментозната терапия на ДПХ навлиза широко в лечебната практика от средата на 80 г. на миналия век. Разработването на ефективни средства е свързано с напредъка в знанията за етиологията и патогенезата на ДПХ на тъканно и молекулярно ниво и набелязването на конкретни таргети, върху които да се влияе. Особено значение има разбирането на хормоналния контрол върху растежа на простатната тъкан, вътрешният път за метаболизиране на тестостерона в активния метаболит дихидротестостерон(ДХТ) и разпределението на алфа адренергичните рецептори в областта на пикочния мехур и долните уринарни пътища.

Медикаментозното лечение е вече първа линия на терапия като се избягва директното преминаване към хирургично лечение при повечето пациенти. Броят на простатектомиите по повод на ДПХ намалява значително по данни на Американската здравна организация Medicare. Така от провежданите 250000 простатектомии в средата на 80-те години към 1997 г. те намаляват на 88000. Като намалението е различно при пациенти от европейската и тези от афро-групата, съответно - 50% и 40%./67/

Причините за това намаление могат да се потърсят в различни фактори, но основната е навлизането на медикаментозната терапия широко в практиката. Промяната в мисленето на пациентите и на самите уролози бе

причина и за промяна в парадигмата на лечението на симптомите от долните уринарни пътища като цяло. Голяма роля играе и агресивния маркетинг от производителите на лекарствени средства, който ориентира решението към медикаментозна опция, понякога и при пациенти, можещи да разчитат по-скоро на хирургичния метод.

Препоръките на Американската урологична асоциация предлагат прилагането на медикаментозна терапия при наличието на безпокоящи средни до силни симптоми от долните уринарни пътища и IPSS>8. /68/

Според препоръките на Японската урологична асоциация лечението при ДПХ трябва да започне с медикаментозна терапия - алфа блокери, с 5-алфаредуктазни инхибитори при простати над 30мл и допълнително М-холинолитик при пациенти със симптоми за свръхактивност на мехура. Преминаването към хирургично лечение е след данни за неуспешна терапия с горните средства./69/

Европейската урологична асоциация, аналогично на Американската и Японската, препоръчва медикаментозна терапия при средно и силно изразени симптоми от долните уринарни пътища.

5-Алфа редуктазните инхибитори са медикаментозна група, която повлиява процеса на превръщане на тестостерона в неговия активен метаболит дихидротестостерон (ДХТ). Тестостеронът циркулира в плазмата почти напълно свързан с протеини - SHBG(Sex hormone binding globuline). Ензимът 5-Алфа редуктаза съществува в като 2 изоензимни форми с различно разпределение в тъканите. Изоензим 1 е представен предимно в кожата, а изоензим 2 в простатата, семенните мехурчета и епидидима. Различните препарати от тази група инхибират по различен начин двата ензима. ДХТ формира комплекс с рецепторите си и се транспортира заедно до ядрото, където оказва влияние върху експресията на гените и простатния растеж. Поради ефективното блокиране на редукцията, концентрацията на тестостерон в простатата е силно повишено, но без системни ефекти и без повлияване на плазмената му концентрация./70/

Първият синтезиран и наложен на пазара 5-алфа редуктазен инхибитор е финастерид. Голямо проспективно 4 годишно проучване, известно като PLESS (Proscar Long Term Efficacy and Safety Study) разглежда ефекта от лечението и страничните действия при група от 3040 пациента с увеличена

простата и средни до силно изразени оплаквания, приемащи постоянно финастерид. Проучването е контролирано с плацебо група и стандартизирано с въпросник за пациента. Установява се статистически значимо намаляване на симптомите при третираните пациенти в сравнение с плацебо групата, като то е особено забележимо при ПСА > 1,4 нг/мл. Това се обяснява с по-бързото влошаване на симптоматиката в контролната група с по-голям обем на жлезата, корелиращ с по-висок базов ПСА. Статистическо значимо повлияване се установява за уринарното флоу и при IPSS скората. Като странични ефекти се наблюдава намаляване на сексуалната удовлетвореност и желание при мъжете, приемали финастерид, в сравнение с контролната група. Това проучване с ниво I на достоверност показва, че дългосрочната терапия с финастерид е ефективна и повлиява както симптомите, така и обективните показатели. /71/

5-Алфа редуктазните инхибитори са препоръчителни при обеми на простатната жлеза над 30 гр. Проблем в употребата на финастерид и тази група медикаменти въобще е влиянието им върху серумните нива на ПСА и диагностицирането на простатния карцином. При голяма част от пациентите със симптоми от долните пикочни пътища и увеличение на простатата се наблюдават повишени нива на серумния ПСА. Употребата на финастерид намалява стойностите на ПСА и може да предпостави късно или недиагностициране на простатен карцином. Намаляването на ПСА нивото е с около 50% за период от 4-6 месеца. /72/

Този феномен подчертава значението на медикаментозната терапия не само от гледна точка на терапевтичния ефект, но и отношението и към общо-диагностичния процес и проследяването на пациентите. Andriole et al., 1998 г. публикува данни от голямо рандомизирано проучване, повече от 3000 пациента, показващо, че при пациенти, приемали финастерид за преценка на реалната стойност на ПСА, е необходимо тя да се умножи по 2. /73/

Пациенти, презентирани се със задържане на ПСА на високи стойности, при терапия с финастерид трябва да бъдат преценени за евентуална простатна биопсия заради риска от наличие, паралелно с ДПХ, на простатен карцином.

Дутастеридът е друг представител от групата на 5-алфаредуктазните инхибитори. Той се различава значително от финастерида по няколко

параметра - има много по-дълго време на полуживот - до 5 седмици в сравнение с финастерид - 6-8 часа; той блокира и двата изоензима на 5-алфа редуктазата и с това причинява по-значително намаляване на ДХТ в простатата и в серума. Той е подходящ за терапия на жлези с обем над 30 гр, както и в случаи, при които се цели намаляване на простатния обем предоперативно, тъй като приложението му може да предизвика намаление на простатния обем до 50%. Лечението с Дутастерид намалява риска от остра ретенция на урината, субективната симптоматика и хирургичните интервенции при пациенти с увеличена простата и средни към тежко изразени симптоми.

Дутастеридът също има потенциал да намали риска от развитие на, откриваем чрез биопсия, простатен карцином при индивиди от рисковата група или увеличава времето за прогресия при пациенти с нискорискови локализиранни простатни карциноми, както показва проучването REDUCE. /74/

Увеличаващи се нива на ПСА при пациенти на терапия с Дутастерид са суспектни за развитие на простатен карцином и тези пациенти трябва селективно да бъдат преценени.

Choi et al. установява по-голямо намаление на простатния обем и по-голямо намаление на нивата на ПСА при пациенти, приемали Дутастерид, в сравнение с тези с Финастерид. /75/

При терапията с Дутастерид се наблюдават сходни с Финастерида странични ефекти като импотенция, намалено либидо, еякулаторни нарушения.

Лечението с 5-алфа редуктазните инхибитори протича дълго като това е предпоставка за различна степен на изява на гореизброените странични ефекти. Съвременните тенденции в тяхната употреба са комбинирани терапии с алфаблокери като отделни или съвместни препарати.

Алфаблокери са друга голяма група медикаменти, прилагани масово в терапията на нарушенията на долните пикочни пътища и ДПХ. В простатната жлеза и мехурната шийка са експресирани алфа1 и алфа2 адренергични рецептори, като по-голямата част, около 98% от алфа1 рецепторите са разположени в стромалните гладкомускулни елементи. Тяхната активация допринася до голяма степен за динамичната

компонента на уринарната обструкция. Тези гладкомускулни влакна са инервирани от адренергични симпатикови нерви като съществуват и данни, че активацията на алфарецепторите оказва влияние върху симптомите и в на централно ниво в нервната система. Блокирането на адренорецепторите предизвиква много бърз ефект на отпускане на гладкомускулните компоненти в простатата и мехурната шийка и облекчаване на симптомите на обструкция. Този бърз ефект прави приложението им ефективно не само при пациенти с различен вид обструкция, но и при такива с епизод на остра ретенция. Fitzpatrick et al. (2012), анализират данните от мултицентрично изследване на 6074 катетеризирани пациента по повод на остра ретенция. Прилагането на алфа1 блокери няколко дни преди опита за сваляне на катетъра значително повишава броя на успешните случаи. /76/

Алфаблокери повлияват и детрузорната нестабилност чрез алфа1d рецепторите, разположени в тялото на пикочния мехур и фундуса, с което допълнително допринасят за намаляване на неприятните субективни усещания при пациентите.

Общо групата на алфаблокери заради различното разпределение на популациите от рецептори и ефект върху тях предизвикват поредица от странични ефекти, познаването на които е ключово за ефективната терапия, особено при пациенти с ко-морбидитет.

Субтипът алфа1в рецептори е експресиран в гладкомускулните елементи на съдовата стена на артериите и вените, вкл. и на тези в простатната жлеза. Ефективното им блокиране е причина за хипотония, световъртеж, липса на сили, а понякога синкоп и загуба на съзнание при лабилни пациенти.

Други странични ефекти от прилагането на алфаблокери са еякулаторните нарушения - ретроградна еякулация и еректилна дисфункция, по данни от различните автори съответно - до 1% при повечето алфаблокери като за Тамсулозин е значително повече - 8-18%, и 2-10% за ЕД.

В последните години (от 2004 г.) се натрупаха данни за връзката между системната употреба на алфаблокери и предимно Тамсулозин и т.н. интраоперативен флопи-ирис синдром (IFIS). Този синдром се дължи на повлияването на алфа1a рецепторите в гладкомускулните елементи на

ириса и представлява проблем в хирургията на очните лещи, като значително влошава следоперативните резултати. /77/

Това причини включването му в Препоръките на Американската урологична асоциация през 2010 г.

Един от най-популярните алфа блокери в лечението на ДПХ е **Доксазозин**.

Той не е уроселективен и повлиява алфа 1a, 1d,1b рецепторите като първите два са отговорни за позитивния му ефект върху обструкцията и простатната релаксация, а третият - за системното му действие върху съдовете. Този препарат е за предпочитане при пациенти с ДПХ и артериална хипертония заради едновременното повлияване и на двата проблема.

Доксазозинът бързо облекчава обструкцията, като полуживотът му позволява еднократно дневно дозиране, но може да бъде титриран като дневна дозировка съобразно клиничния ефект. Дневният прием е в широки граници от 1-8мг. Обективните данни от изследванията показват повишаване на Qmax с до 4 мл/с и намаляване на IPSS скората с до 50%. Mc Donald et al.(2004) анализира данните от уродинамични изследвания , IPSS при 6033 пациента със симптоми от долните уринарни пътища на базата на ДПХ и установява много добра поносимост и ефикасност на лечението с доксазозин и дори още по-добър ефект от приложението му в комбинирана схема с финастерид. /78/

Афлузозин е уроселективен алфа-блокатор с еднакво изразена селективност към алфа 1a, 1b и 1d рецепторите. Той се прилага при средно към силно изразени симптоми на обструкция. Дневната дозировка е 10мг като не е необходимо титриране на дозата, под формата на нативен или препарат със забавено освобождаване.

Афлузозин сигнификантно подобрява мехурното напълване и уринирането, което се изразява с намаляване на стойностите на IPSS по отношение и на двете групи симптоми./79/

Значително предимство на афлузозин е много ниското му въздействие върху сексуалната функция, под 1% еякулаторни нарушения и еректилна дисфункция 1-5%. Тази особеност го прави предпочитан при пациенти, желаещи да продължат сексуалната си активност, въпреки напредването

на възрастта. За сравнение сексуалните нарушения при тамсулозин са от 8-18 пъти по-чести.

Тамсулозин е много популярен уроселективен алфаблокер, прилаган широко като монотерапия или в комбинирани схеми с 5-алфаредуктазни инхибитори, както и с М-холинолитици. Дневната му доза е 0,4 мг, приемана сутрин в нативен или препарат с изменено освобождаване. Алфаблокерният му ефект е еднакво изразен за алфа 1a и 1b рецепторите и значително по-слаб за 1d. Това го прави предпочитан препарат при пациенти, при които е желателно да се сведе до минимум системният хипотоничен ефект. Той може да бъде прилаган с различни групи кардиологични препарати - бета-блокери, АСЕ инхибитори и калциеви антагонисти.

Приложението на Тамсулозин в доза 0,4 мг дневно предизвиква значително повишение на Qmax и намаление на IPSS скората, като пациентите от група със силно изразени симптоми мигрират към такава със средно до слабо изразени./80/

Силодозин е нов алфаблокер, от 2008 г., който не е регистриран за употреба в България. Той е уроселективен, със значително по-висок афинитет към алфа1a рецептора в сравнение с другите подтипове. Той е 15 пъти по-селективен от Тамсулозин към алфа1a. Това свойство го прави безопасен за прилагане при пациенти със системна антихипертензивна терапия и лабилен сърдечно-съдов статус. Съществуват няколко публикувани серии, предимно на японски изследователи, по отношение на ефективност, поносимост на терапията и странични ефекти за доза от 8 мг дневно.

Kawabe et al.(2006) провеждат рандомизирано проучване на силодозин в сравнение с тамсулозин и плацебо при група от 457 пациента, като установяват предимства на силодозин пред тамсулозин и ефективно действие спрямо плацебо. Намалението на IPSS скората при силодозин е 8,3 сравнено с 6,8 при тамсулозин, а в групата пациенти със силно изразени оплаквания е 12,4 срещу 8,7 съответно. Като най-сериозен страничен ефект се проявява ретроградната еякулация, което може да се предположи заради значително по-високата селективност спрямо алфа1a на силодозин - 22,3% и 1,6% съответно. /81/

Ортостатична хипотензия е рядко наблюдавана под 3%. Необходими са допълнителни проучвания за късни резултати от приложението на силодозин, както и сравнителни такива спрямо другите алфаблокери.

Съвременен подход към медикаментозното лечение на ДПХ е **комбинираната терапия.**

Комбинирането при един пациент на лекарствени препарати от 2 различни групи позволява по-добър контрол върху симптомите и повлияване на етиопатогенезата на ДПХ.

Най-честата комбинация е алфаблокер с 5-алфа редуктазен инхибитор, като предпочитаната форма е с уроселективен алфаблокер. Алфаблокерът повлиява динамичната компонента на обструкцията, свързана с гладкомускулните елементи в долните пикочни пътища, а 5АРИ - статичната компонента - жлезната тъкан. Включеният алфаблокер предизвиква бърз положителен ефект върху симптомите като очакваният ефект от 5АРИ настъпва по-късно, затова дизайнът на проучванията за ефективност на комбинациите трябва да бъде с по-дълго наблюдение. Много важен момент в интерпретацията на резултатите е и преценката спрямо различни групи простатен обем, особено тези с по-голям обем над 100гр, важно е също и въздействието върху прогресията на ДПХ.

Kirby et al.(2003) цитират резултати от проучването PREDICT за комбинацията от доксазозин с финастерид като пациентите се рандомизират в 4 групи - 2 с отделна употреба на медикаментите, 1 с комбинация от двата и 4-та плацебо. Авторите не установяват разлика и допълнителен ефект от прилагането на финастерид към доксазозин. Тук трябва да се подчертае, че проучването е проведено за период от 52 седмици, който би могъл да се окаже малък за преценка на резултатите от приложението на 5 АРИ и оценката е извършена само върху базата на динамични изследвания - Qmax и IPSS ./82/

Други автори - McConell et al.(2003) разглеждат този проблем, със същите медикаменти от друг ъгъл - те сравняват резултатите за по-дълъг период от време - за 4,5 години и влиянието на комбинираната терапия върху прогресията на ДПХ и риска от последващо хирургическо лечение. Те установяват значително намаление на честотата на прогресия на ДПХ при комбинираната терапия в сравнение с отделното прилагане на

медикаментите - т.е. наличието на синергичен ефект. Значително намален е рискът от остра ретенция и необходимостта от хирургично лечение. /83/

Ценността на този подход е дългосрочните добри резултати по отношение на хирургичните опции за лечение.

Комбинираната терапия на тамсулозин с дутастерид показва преимущество по отношение на риска от остра ретенция и хирургично лечение за дълъг период от време - 4 години, като особено изразено е това за групите пациенти с обем на простатата над 40 гр. Тези клинични данни показват ползата от комбинираната терапия на тамсулозин и дутастерид при пациенти със средни до силно изразени симптоми. /84/

Montorsi et al.(2011) съобщават за подобни резултати, но при жлези до 58гр. При по-големи обеми те не намират синергичен ефект от комбинираната терапия. /85/

Противоречивостта при гореизброените 2 авторски групи при жлезите с големи обеми се дължи вероятно на периода на проучване - 4 години, като е възможно при анализа на 10-годишен период тези флукутации да бъдат изгладени и да се получат кохерентни резултати за тази пациентска група.

Този тип клинични проучвания, насочени към по-големи интервали от време, над 4 години и голям брой включени пациенти с различна степен на изразеност на оплакванията могат да бъдат приети като доказателство от първа степен и да се ползват за индивидуалната преценка на конкретния случай. Ефективното повлияване динамичната компонента, свързана с акта на уриниране, може да бъде измерена чрез Qmax и това да бъде базата за решение на лекуващия лекар за повлияването на обструкцията. При липса на техника за уродинамични измервания може да се използва IPSS. Добрият контрол върху симптомите и добрата поносимост на комбинираната терапия могат да бъдат насочващи за лекуващия лекар към продължаване на този комбиниран подход за дълъг период от време. Контролът на ПСА трябва да бъде провеждан, както е в случаите с монотерапия с 5АРИ и получените данни да бъдат умножени по 2. Задържането на висок ПСА на фона на комбинирана терапия или неговото постоянно повишение изискват преценка за риск от карцином и евентуална биопсия.

Страничните ефекти от комбинираната терапия с алфаблокер и 5АРИ се доближават до тези, характерни за двете различни групи. При употребата на доксазозин и финастерид, се наблюдават съответно много близки стойности до тези при монотерапия с тях. За сравнение: хипотензия - 4,03 и 4,33 съответно за доксазозин и комбинирана терапия, намаление на либидото - 2,36 и 2,51 за финастерид и комбинирана терапия съответно. / 83/

Като **комбинирана терапия** се разглежда и приложението на медикаменти за ДПХ и свръхактивен пикочен мехур, СПМ, едновременно. Оплакванията от императивност на СПМ могат да възникнат на базата на ДПХ като при някои пациенти това са преобладаващите оплаквания и те са отразени по съответен начин в IPSS въпросника. Дългогодишното свързване на императивните и неотложни позиви с женския пол е причина често те да не се лекуват и да предизвикват сериозно намалени в качеството на живот на пациентите. Честотата на СПМ при пациенти с ДПХ е 52-80% по данни от литературата като този тип симптоми персистират дори след оперативна интервенция при 38% от пациентите. Добавянето на инконтинентни периоди при тези пациенти е признак за напредване на заболяването и лош прогностичен белег.Трябва да се отбележи, че честотата на инконтинентните епизоди при мъже е много по-нисък от този при жени. Рискът от остра ретенция при прилагането на М-холинолитици при пациенти с инфравезикална обструкция на базата на ДПХ е също причина за рядкото прилагане на този вид терапия при случаи, в които е необходимо.

Приложението само на алфаблокер или М-холинолитик при пациенти с ДПХ и СПМ като монотерапия не е ефективно.

Rovner et al. (2011) публикуват данни от проучване при пациенти с установено увеличение на простатата и IPSS>12 и наличие на свръхактивен пикочен мехур, документирано с валидирани въпросници и дневници на уриниранията. Те прилагат М-холинолитик - Толтередин комбиниран с Тамсулозин. Те установяват значително подобрение по отношение на различните симптоми на императивност и клиничния резултат от комбинираната терапия при пациентите. /86/

Напоследък се натрупаха данни за повлияване на симптомите от долните уринарни пътища от 5- фосфодиестеразни инхибитори, група

медикаменти, използвани при лечението на еректилна дисфункция. Точният механизъм на действие в този случай е неизвестен, но се смята, че азотният оксид на клетъчно ниво оказва влияние не само върху дилатацията на съдовете, но и при релаксацията на гладкомускулните елементи в простатната жлеза.

Комбинираната терапия на алфаблокер с 5-фосфодиестеразен инхибитор се оказва по-ефективна върху симптомите от долните уринарни пътища и безопасна по отношение на страничните ефекти.

Gacci et al. (2012) публикуват данни от рандомизирано проучване с приложението на тамсулозин - 0,4мг и варденафил 10мг дневно при пациенти с ДПХ. Наблюдението за 12 седмици се обективизира с урофлоуметрични изследвания - Qmax и IPSS. Установява се сигнификантно подобрене в симптомите и Qmax при пациентите от групата на комбинирана терапия в сравнение с тази, само на тамсулозин. Не се наблюдава увеличение на страничните ефекти при комбинираната терапия в сравнение с групата само на тамсулозин. /87/

Друго проучване на Roehrborn et al. (2010) изследва приложението на тадалафил, дози от 2,5мг до 20мг/ дневно като монотерапия при пациенти с обструкция от ДПХ. Те установяват сигнификантно подобрене в IPSS скората без статистически значимо подобрене в Qmax. /88/

Фитотерапевтичните средства са различни препарати, съдържащи екстракти от *Pygeum africanum* и *Serenoa repens*. Приема се, че ефектът на тези средства наподобява ефекта от алфаблокерите, но механизмът им на действие не е напълно изяснен и са необходими рандомизирани проучвания.

Описаните терапевтични опции дават големи възможности на лекуващия лекар за избор на подходяща схема и дозировка, но медикаментозното лечение понякога е неефективно и представлява предизвикателство в ежедневието на практика.

6. Видове оперативно лечение на ДПХ.

Оперативното лечение на ДПХ се прилага при липса на подобрене от медикаментозната терапия и средно към силно изразени дизурични

оплаквания. Иритативните симптоми от страна на пикочния мехур показва наличие на влошаване във функцията на долните пикочни пътища и е също показание за хирургично лечение. Абсолютни показания имат пациенти с декомпенсация на мехура, увреждане и дилатация на горните пикочни пътища, бъбречна недостатъчност, мехурни конкременти и такива с рецидивиращи уринарни инфекции. Острата ретенция на урината също е показание за хирургично лечение, въпреки натрупаните данни за успешно премахване на уретрален катетър при пациенти алфаблокерна терапия.

Оперативните намеси при ДПХ включват отворените операции, трансуретралните резекции и използването на енергии по трансуретрален път. По-долу ще бъдат разгледани отворените оперативни техники като ТУРП и другите процедури ще се разгледат в следващия раздел.

Отворените операции за ДПХ имат дълга история. Те са извършвани по различно време от различни хирурзи чрез различни достъпи, някои от които имат само историческа стойност като перинеалния и ишиоректалния достъп по Voelcker.

В настоящия текст ще се използва широко приетият в нашата страна термин аденомектомия, касаеща операцията при ДПХ, а не приетото название простатектомия в англосаксонската литература.

Използваният широко и до днес достъп е супрапубичният при трансвезикалната аденомектомия. Принос в описването на техниката имат McGill (1887), Fuller (1895), Freyer (1900). Въз основа на наблюдението на усложнения като постоперативно кървене и фистули няколко автори добавят модификации към тази техника – Harris (1929), Hryntschak (1995)./89/

При супрапубичната трансвезикална аденомектомия се прониква екстраперитонеално чрез разрез, обикновено вертикален, в супрапубичната област, послойно през кожата, подкожните тъкани, коремната фасция и мускулите до пикочния мехур. Пикочният мехур се отваря и аденомът на простатата се излющва по тъп начин в плана на разцепване обикновено като се използва показалецът и внимателно се отдели терминалната уретра в областта на външния сфинктер. Хемостазата се осигурява с подходящ по обем балон на уретралния катетър или се обшива простатното ложе по една от модификациите на

операцията, напр. по Харис- Хринтчак. Пикочният мехур се затваря като се оставя цистостомен катетър за подсигуряване на дренажа. Възстановяването на раната е послойно.

Друг тип супрапубична операция, но без трансвезикален достъп, е операцията по Millin, при която след достигане до пикочния мехур се прониква в пространството на Retzi до простатната капсула. Капсулата се отваря и аденомът се излющва също по тъп път, използвайки показалеца. В голяма част от случаите се поставят хемостатични шевове, директно в ложето на простатата, не се оставя цистостомен катетър и дренажът е само през уретралния катетър. При този достъп рискът от кървене е значително по-голям, тъй като се преминава през превезикалното пространство и пубо-простатният лигамент.

Отворените операции в последните години намаляват като брой поради все по-ранното започване на лечението при пациентите с обструктивна симптоматика и извършването на трансуретрална хирургия при по-малък обем на жлезите. Въпреки това, съществуват пациенти с простатен обем над 100гр и с наличие на гореизброените абсолютни индикации, за които отворената техника е най-подходяща. Съвременна публикувана американска серия с отворени операции е на Helfand et al. (2006), включваща 56 мъже, на които е била извършена трансвезикална аденомектомия. Наблюдението е дългосрочно - до 11 години, средно 39,2 месеца. Авторите съобщават за 36% кръвозагуба, изискваща кръвопреливане и нисък процент на следоперативни усложнения - 3% уретрални стриктури и 3% склероза на мехурната шийка. Всички пациенти имат значително подобрение на симптомите като понижението на ПСА следоперативно е от средно 13,34 до под 1 нг/мл. Този резултат говори за дефинитивния ефект от операцията при тези пациенти. /90/

Интраоперативната кръвозагуба, която се изтъква като най-голям проблем, при тези операции се контролира сравнително лесно чрез обшиване или поставянето на по-голям катетърен балон в ложето. В много центрове се прилага преливане на автоложна кръв, взета от пациента преди операцията, както и такава от донор.

McConnell et al. (1994) цитират данни за пери и следоперативните усложнения на отворена аденомектомия, залегнали като препоръки за уролози на Американската администрация за финансиране за

здравеопазването, включващи голям брой изследователски източници. Постоперативният процент на тотална инконтиненция е до 0,5%. Наличието на ретроградна еякулация е до 80% от пациентите. Общият периоперативен риск от усложнение е 21% като непосредственият риск от периоперативна ревизия поради кървене е 1,5%. Честотата на хемотрансфузия е 35%. Рискът от орхиепидидимит следоперативно е 2,6% и стриктура на уретрата, изискваща УТИ - 13,4%. /91/

Навлизането на високотехнологични решения в съвременната урологична практика позволява да се имитира техниката на отворената операция за излющване на аденомната тъкан от капсулата през различни достъпи. Пример за това е Холмиум (HoLEP) лазерната енуклеация и описаната наскоро енуклеация със Зелен лазер (GIEP), при които, въпреки трансуретралния достъп, отстраняването на аденома е в плана на разцепване с капсулата на жлезата.

Друг пример за новоописана техника, наподобяваща отворената простатна хирургия е на Fareed et al. от Кливлънд, САЩ (2012) за трансвезикална еднортна робот-асистирана аденомектомия при малка серия от пациенти - 9. Те публикуват първоначални резултати с интраоперативна кръвозагуба от 425мл и 1 пациент, при който се е наложила конверсия към класическа процедура. Оперативното време е значително удължено в сравнение с конвенционалната хирургия - 3,9 часа. Авторите съобщават и за значително количество следоперативни усложнения - дълбока венозна тромбоза, инфаркт на миокарда, мехурна хемотампонада, уроинфекция и др. /92/

Тези резултати отразяват началната част на кривата на опита на екипа, липсата на подходяща инструментация в етапа на енуклеация на аденома, но и недостатъчно добрия ефект от този вид процедура в сравнение с конвенционалната.

7. Възможности за алтернативно лечение на ДПХ.

ТУРП

Трансуретралната резекция на простатата е златен стандарт в оперативното лечение на ДПХ. Това е най-широко разпространеният оперативен метод при това заболяване, с най-голям натрупан опит и данни

сред уролозите и база на сравнение при всички въвеждащи се нови техники.

В САЩ това са 90% от операциите на простатата или около 400 хил. случая годишно. /93/

Този висок брой се дължи и на факта, че голяма част от пациентите с ДПХ се консултират и лекуват от уролог от самото начало на симптомите от долните уринарни пътища като повечето оперирани жлези са с размери под 100 гр, обикновено между 30-80гр.

В тесен смисъл, под ТУРП се разбира провеждането на трансуретралната резекция в сладък разтвор, необходим за протичането на резекционния ток. Навлезният широко в практиката през последните години биполярен ТУРП се провежда в солеви разтвор и позволява избягване на осмотичните усложнения при по-продължителна работа при класическия ТУРП.

Голямо предимство при ТУРП в сравнение с лазерните и плазма вапоризационните техники е възможността за хистологично изследване на резекционния материал.

ТУРП е ендоскопска процедура, която се извършва с резектоскоп и режеща бримка трансуретрално в сладка среда. Операцията изисква обща или спинална анестезия и обикновено продължава между 30-60 мин. Иригационната течност осигурява видимостта на хирурга и отнасянето на резецираните парчета от жлезна тъкан. Чрез работата на резектоскопа се отстраняват постепенно слоеве от двата странични и средния дял до постигане на дезобструкция и широко отваряне на мехурната шийка. Операцията завършва с хемостаза и поставяне на уретрален катетър. Катетеризацията е обикновено до 24-48 часа, а хоспитализацията 1-5 дни, средно 2 дни./94/

Младенов Д. (2007) публикува данни от голяма 10 годишна серия за 985 оперирани с ТУРП пациенти - 27,76% от общия брой, оперирани ДПХ пациенти, като тази оперативна техника е предпочитана при обеми на жлезата 40-80 гр. /95/

Meuhoff (1986) публикува данни от рандомизирано проучване при 75 пациента за дългосрочните резултати, до 5 години, от ТУРП в сравнение с отворена аденомектомия. Той намира значително подобрене - до 90% на обструктивните и иритативните симптоми и при двете групи пациенти.

Сравними стойности се установяват и при появата на сексуална дисфункция и ретроградна еякулация. Около 25% е честотата на реоперации и за 2-те групи, независимо от бенигнената хистология. Той заключава, че няма значителна статистическа разлика в късните резултати на двата типа хирургическа интервенция. /96/

В друга серия на Bruskevitz et al. от същата 1986 г. се цитират данни от наблюдения до 3 години. 1 година след операцията 84% от пациентите смятат, че имат подобрение, като този процент намалява до 75% на третата година. Интересен е фактът, че на третата година 18% от пациентите се оплакват от императивна инконтиненция, с 6% увеличение на година. Същевременно основните оплаквания от никтурия и чести позиви предоперативно не се съобщават от пациентите. Авторите заключават, че ТУРП осигурява добри дългосрочни резултати по отношение на обструктивната и иритативна симптоматика. /97/

Въпреки, че ТУРП на простатата се причислява към малко инвазивните процедури тя също е асоциирана с различни компликации и съпътстващи проблеми. По-честите от тях са интраоперативно кървене, ТУР синдром, контрактура на мехурната шийка, перфорация, сърдечно съдови нарушения и др. Същите автори - Mebust et al. (1989) в една от най-големите публикувани серии за ТУРП цитират 0,2% смъртност при проследените 3885 мъже, следоперативни усложнения - 18% и процент на хемотрансфузия 4-5%. /94/

Трябва да се подчертае, че някои от усложненията, възникващи при ТУРП, се наблюдават и при другите оперативни методи при ДПХ - отворени операции и лазерна хирургия.

Mayer et al. (2012) коментират в сравнителен план измененията, съпътстващи провежданите ТУРП процедури в последните 3 десетилетия. Те намират, че не е променена средната възраст на пациентите за извършване на ТУРП - 67 години. Промяна има в увеличение на предоперативния обем на простатата - 47,6 гр. и в увеличение на резецираното количество тъкан - 25,8 гр. Наблюдава се обаче нарастване на броя пациенти със следоперативна ретенция на урината - 6,8%, което авторите отдават на влошена детрузорна функция на мехура, като резултат от дълго продължаващите медикаментозни терапии при пациентите. /98/

Тези резултати идват да покажат още веднъж важноста от преценката на терапевтично поведение от уролога за всеки конкретен случай, тъй като следоперативната ретенция е сериозен проблем, трудно поддаващ се на терапия и може значително да повлияе на качеството на живота.

Уникален тип усложнение, наблюдаващо се само при ТУРП, е ТУР синдрома. Субективна граница за риска от него се смята увеличаване на времето на резекция над 1 час, но той може да се наблюдава и по-рано при повишено хидростатично налягане на иригационния разтвор или отваряне на околопростатни венозни синуси. ТУР синдрома се причинява от масивното навлизане на иригационния разтвор в кръвообращението. Характеризира се с хипонатриемия, хиперволемиа. Клиничните прояви са хипотензия, брадикардия, объркване, прозяване, гадене, повръщане. В следоперативния период се наблюдава различна по степен олигурия поради хипотензията. Броят на пациентите с прояви на ТУР синдром е от 1-7%. Супрапубичният дренаж не коригира хипонатриемията и не повлиява продължителността на болничния престой./99/

Причина за това е, че процентът на течността екстравазирана около простатата при липса на перфорация на капсулата е по-малка от тази постъпила в кръвния ток.

Лечението е прилагане на диуретици и вазопресорни средства за поддръжка на диурезата, осмотични разтвори при мозъчен или белодробен оток и кислород.

Същият автор Nahn (1996) публикува данни за риска от остър инфаркт на миокарда след ТУРП. Той установява 60% увеличение на риска от първи инфаркт при пациенти с абсорбция на 500 мл иригационен разтвор в сравнение с базовата честота за популацията и 6 пъти по-голям риск, ако пациентът е имал един инфаркт. /100/

Този поглед върху заболяемостта от други състояния след оперативни интервенции на простатата демонстрира необходимостта от преценка на риска спрямо ползата и терапевтичното отношение към този риск в следващите години.

Биполярен ТУРП.

Биполярният ТУРП е оперативна техника, подобна на класическия ТУРП, но провеждаща се в изоосмотична среда. Използва се физиологичен 0,9%

p-p на NaCl, като резекционния ток протича през бримката. Този тип техника позволява по-дълго време на резекция и работа при по-големи жлези. Следоперативно е наличен резекционен резултат за хистологично изследване като той е с достатъчно качество за анализ. Честотата на сериозна хемодилуция е рядка и биполярният ТУР е с минимално рисков профил по отношение на ТУР синдром.

Семерджиев (2011) съобщава данните от 4-годишен анализ на 309 проведени биполярни ТУРП, като при нито един от случаите не е наблюдавана статистически значима разлика в стойностите на кръвния Na преди и следоперативно, хемодилуция и ТУР синдром. Не са наблюдавани и случаи на хипотония, брадикардия и прояви от ЦНС. Субективни оплаквания от задух, гръдна болка и др. са налични при 1-3% от пациентите, най-често с придружаващи други декомпенсиращи състояния като ХОББ, ИБС, ХБН и АХ. /101/

Петков (2011) съобщава за много леко, незначително от клинична гледна точка, намаление на серумния Na - с 2,4 ммол/л, като сигнификантно намалява постоперативното време на престой на уретралния катетър при пациентите с биполярна резекция в сравнения с тези с монополярна. Клиничните резултати, постоперативно оценени с Qmax и IPSS, са сравними при двата вида резекции. /102/

Публикувани са значителен брой сравнителни серии между монополярен и биполярен ТУРП. Такова мултицентрично, рандомизирано проучване от университетски институции представя Mamoulakis et al. (2012). Оперирани са 279, разпределени в 2 равни групи. Той разглежда безопасността на двете техники като сравнява спада на хемоглобина и серумния натрий при двете групи заедно с други параметри като капсулна перфорация, резекционно време, престой на катетъра и др. Не се установяват сигнификантни разлики в параметрите освен при намалението на серумния натрий, но и то е с много малки стойности, които нямат клинично значение - 0,8 и 2,5 ммол/л за биполярна и монополярна резекция респективно. Авторите заключават, че биполярният ТУР е свързан с по-нисък риск от хипонатриемия, но разликата е незначителна в опитни ръце. /103/

Биполярният ТУРП би имал значителна полза при лекари с по-малък оперативен опит с оглед на възможността за по-дълго оперативно време и по-ниския риск от електролитни нарушения.

Повечето автори не установяват разлика в параметрите за оценка на резултата от операцията и престоя на катетъра при биполярния и монополярен ТУР. Традиционното за Североамериканската школа ранно изписване на пациента и ранно сваляне на уретралния катетър се демонстрира с публикацията на Mendez-Probst C (2011), при която се установява по-висок брой на пациенти, изписани в деня на хирургията при биполярната в сравнение с тези с монополярна резекция. Всички останали параметри не демонстрират съществена разлика. /104/

Тази липса на сериозни разлики между биполярния и монополярен ТУР в опитни ръце е причина за сериозна преценка относно икономическата страна на това сравнение. В държави със силно развита система на рамбурсирано здравеопазване, като Канада например, се коментира усилено ползата от биполярни процедури при наличието на нискобюджетен вариант като монополярната резекция, изискваща много по-малка инвестиция в апаратура и водеща до сравними клинични резултати.

Биполярна плазмена вапоризация на простатата - TUVis.

Биполярната плазмена вапоризация на простатата е нова оперативна техника за ДПХ, възникнала върху техническата база на биполярния ТУР. Тя представлява послойно изпаряване (вапоризация) на простатната тъкан по подобен начин на лазерните техники и се изпълнява в изоосмотичен физиологичен разтвор. Тъканта се отстранява в дълбочина по удобен за хирурга начин - последователно двата странични дяла и средния. Плазмената вапоризация често се хибридизира с биполярна резекция с цел получаване на хистологичен резултат, тъй като вапоризираната тъкан се унищожавя. Тя позволява хемостататично изпълнение на операцията и постигане на добър дезобструктивен ефект. Дълбочината на коагулация в подлежащата тъкан не може да се прецени точно и зависи от енергията и разстоянието, от което се работи. Обикновено тя не надхвърля 1-2 мм, което позволява работа до самата простатна капсула. Тази техника е приложима при пациенти на антикоагулация и антиагрегация.

Delongchamps et al. (2011) публикува сравнителна серия от 111 пациента, разделени в две групи - плазмена вапоризация и монополярен ТУРП. Всички пациенти са на различни схеми на антикоагулация. Пациентите на TUVis имат по-малък брой промивки на мехура, по-малък спад на хемоглобина следоперативно и по-малко късна хематурия в сравнение с тези с монополярен ТУРП. При вапоризацията се наблюдава по-къс престой на уретралния катетър и период на хоспитализация. Резултатите след 3 месеца не се различават за двете групи. /105/

Публикувани са и сравнителни серии между монополярен, биполярен ТУРП и плазмена вапоризация въпреки, че сериите не са големи и не са мултицентрични. Lee (2011) разглежда ретроспективно в сравнение група от 73 пациента, оперирани от един хирург. Пациентите са разпределени, като най-малко 15 са тези с плазмената вапоризация. Групата с TUVis има най-късо оперативно време, най-малко количество използван иригационен разтвор и следоперативни промивки. Следоперативните резултати са сравними при всички пациенти, като плазмената вапоризация има предимство по отношение на хемостазата и болничния престой. /106/

Съществуват хибридни техники на биполярна резекция и плазмена вапоризация - Георгиев (2011) публикува изследване върху 134 оперирани пациента с хибриднизирана техника. Пациентите са проследени в стандартни времена - 1-6-12 месец. Наблюдава се средно оперативно време 47 мин, средно време за катетеризация 2 дни и среден болничен престой 3 дни. Не са наблюдавани хемотампонада и сериозен спад на хемоглобина. /107/

Получените резултати са сравними с тези от лазерните вапоризации като позволяват взимането на хистологичен материал и неговия анализ.

Цитираните по-горе данни показват, че плазмената вапоризация на простатата има сериозен план за развитие и бъдеще, сравнимо с това на лазерните техники. Високата хемостатична ефективност я прави предпочитан метод при антикоагулирани пациенти и при такива в напреднала възраст.

Трансуретрална микровълнова терапия при ДПХ.

Един от прилаганите алтернативни ниско инвазивни методи за лечение на ДПХ е микровълновата терапия с трансуретрален достъп. Тази техника

визира увреждане и намаляване на обструктивната тъкан в простатата чрез висока температура, доставена локално, като целта е да се получи кухина и подобряване на показателите за уриниране. Този метод е разработен с цел постигане на максимална неинвазивност на процедурата и постигане на дългосрочни резултати. Характерно е по-продължителното време за катетеризация след процедурата, дължащо се на некрозата и тъканния отток на мястото на приложената енергия. В следоперативния период се прилагат НСПВС в по-дълъг срок.

Младенов (2007) цитира проучване върху 42 пациента с ДПХ, с простатен обем средно 31 гр, при които се прилагат температури в интервала между 45-60 градуса, като при по-големите жлези се използват по-високи температури. Третирани с висока температура жлези впоследствие демонстрират наличие на кухини от тъканната деструкция. Авторът установява значително влошаване на иритативните и обструктивни симптоми непосредствено след процедурата, като резултат от некрозата и постепенно подобрене до 6 месец следоперативно с течение на резорбцията на тъканите. Обективните показатели на 3 месец сочат увеличение на максималния уринарен дебит от 8,2 до 10 мл/с , IPSS спад от 17,1 до 9, средното количество остатъчна урина от 58 на 35 мл и промяна на стойностите на ПСА от 6,2 на 2,8 нг/мл. /108/

Подобни резултати се цитират от италиански автори Lucarelli (2011) в серия от 135 пациента, третирани с високо енергиен протокол за 30 мин и наблюдавани на интервали от 1 година за 5-годишен период. Те установяват спад на IPSS от 17,8 на 5,6 , увеличение на Qmax от 9,4 на 15,7 мл/с, трайност на резултатите след 5-годишен период. Авторите приемат, че микровълновата терапия е сравнима по ефект с ТУРП в дългосрочен период. /109/

Очевидно, трансуретралната микровълнова терапия има своето място в терапията на ДПХ със стабилните дългосрочни резултати като основен неин недостатък може да се очертае необходимостта от по-дълъг период за катетеризация след процедурата, който увеличава риска от инфекция и увреждане на уретрата.

Криохирургия при ДПХ.

Криохирургията е метод, широко прилаган при карцинома на простатната жлеза като някои автори експериментират с приложението му при ДПХ.

Същността на метода е прилагането на ниски температури локално в простатната жлеза с цел аблация на подлежащата тъкан. Използват се сонди, които обикновено се насочват с ултразвук или ядрено-магнитен резонанс, приложени трансперитонеално. Не са публикувани сериозни серии и рандомизирани проучвания за криохирургия при ДПХ, съществуват отделни съобщения под формата на описани случаи. Ghanouni (2011) демонстрира приложението на криохирургия с две сонди в преходната зона и извършване на 2 крио цикъла и наблюдение на показателите на 10-та седмица. Той отчита промяна на Q_{max} от 5,1 на 10,3 мл/с и намаление на остатъчната урина от 187 на 58мл и запазване на тези резултати в следващите седмици. /110/

Криохирургията при ДПХ е експериментален метод с ограничено приложение, въпреки възможностите му за развитие, базирани на огромния опит, натрупан в терапията на простатния карцином и овладяването на конкретната техника и усложнения.

Лазерни технологии, прилагани при ДПХ.

В оперативното лечение се прилагат няколко вида лазери в зависимост от вида на излъчващия кристал, определящ дължината на вълната. Това са Холмиум, KTP, Диоден, Nd:YAG, Тулиум лазери. Предаването на енергията се извършва чрез оптични влакна, които са различни видове в зависимост от ъгъла на излъчване - странични или терминални. Дължината на вълната на лазерите определя степента на поглъщане от различните структури и тъкани, при по-голямо поглъщане от водата се работи в контакт с тъканта, при пик на поглъщането от хемоглобина от 1 мм разстояние. Някои от лазерите се използват предимно за вапоризация като Nd:YAG, KTP; други като Холмиум предимно за резекция, а някои и за вапоризация и резекция като Тулиум. Количествата на енергията могат да се настройват според предпочитанията на хирурга, вида операция и нейния етап. Различното количество енергия предизвиква различни температури на загряване на тъканите като при вапоризацията може да достигне до 1000 С. Практически операцията се извършва с лазерен цистоскоп с постоянна иригация с физиологичен разтвор, което определя ниско рисковия профил по отношение на електролитния баланс и хемодилуцията.

Nd:YAG лазерът се използва за вапоризация на простатата. Той стои в технологичната основа на Холмиум, Тулиум и КТР лазерите. Техниката на работа е като при КТР фотоселективната вапоризация, описана по-надолу в този труд.

Диодните лазери са също вапоризационни лазери с аналогична оперативна техника.

Холмиум лазерната система има преимуществото да бъде приложима при всички размери на простатата и едновременно при наличие на мехурни конкременти. С Холмиум лазера се извършва енуклеация на простатата и резекция на обструктивната тъкан с последващо извличане на резецираната тъкан посредством специална резекционна бримка или морселатор. Втората част от процедурата е времелимитираща и изисква понякога повече от час. Енуклеацията е обикновено ретроградна от мехурната шийка към апекса като обикновено се изрязват 3 отделни сегмента на 5 и 7 часа с първоначално отделяне на средния дял и след това на двата странични. Коагулацията се осъществява с отдръпване на излъчващото влакно и предаване на енергията от разстояние. Операцията с Холмиум лазер е с много ниска кръвозагуба, тъй като дължината на вълната осигурява много добра повърхностна коагулация - в дълбочина до 3-4 мм и затваря съдове с диаметър до 1 мм.

Съществуват голям брой публикации за ефективността, резултатите и безопасността на Холмиум, вкл. сравнен и с ТУРП. Donovan (2000) цитира резултатите от голямо рандомизирано проучване с повече от 300 пациента, разделени в 3 групи - ТУРП, Холмиум лазер и медикаментозно лечение. Авторите обективизират резултатите чрез IPSS, Qmax и резидуална урина. Проучването показва, че хирургичните лечения са били със значително по-добри резултати от консервативното, като лазерът има преимущество по отношение на болничния престой и усложненията пред ТУРП. /111/

Типично за Холмиум лазер енуклеативната техника усложнение е увреждането от хирурга на простатната капсула в стремежа да се отдели аденомната тъкан от нея. Честотата му е 1-2%. Процесът на морселаия на резецираната тъкан в мехура също води до специфични усложнения като - увреждане на мехурната лигавица и евентуално перфорация - 1-2%, трудности в извличането на тъканта от мехура - 1-2%. /112/

Тулиум лазерът позволява извършването на вапоризация и енуклеация на простатата с последваща морселяция на резецираните фрагменти. Мощността му може да бъде настроена между 70 - 200W. Вапоризационната техника се извършва както при описаната по-надолу в този труд фотоселективна вапоризация, послойно и отделно за 3-те дяла на простатата и мехурната шийка. Енуклеационната техника е както при Холмиум лазера на 3 сегмента, като някои хирурзи предпочитат отделянето на простатата анблок в 1 сегмент - така енуклеацията протича по-бързо, но морселяционния процес се забавя значително. При Тулиум лазера се работи във физиологичен разтвор и риска от електролитни нарушения е минимален.

Wach (2011) цитира серия от 90 пациента с големи простатни жлези - среден предоперативен обем 108,5 гр, при които е извършена Тулиум лазер енуклеация с последваща морселяция. При проследяване след 12 месеца се установява средно 86% намаление на остатъчния простатен обем и средно намаление 88% на ПСА. Наблюдава се сигнификантно намаление на IPSS скората, без промяна в сексуалната функция, като 1,8% от пациентите са имали уретрална стриктура и 7% симптоматична уроинфекция. /113/

Усложненията при повечето лазерни техники са сходни в процентно отношение и варират в малка степен между отделните публикации и центрове. Поради все още непълното им навлизане във всички оперативни центрове има значителни разлики в резултатите на отделните хирурзи, отразяващи нивото на опита.

8. Фотоселективно изпаряване на простатата (PVP).

Фотоселективното изпаряване (вапоризация) на простатата е свързано с приложението на KTP лазер, излъчващ енергия с дължина на вълната 532 нм. Тази дължина има пик на абсорбция в червения цвят на хемоглобина, което е предпоставка за високи хемостатични и аблационни свойства в тъканите. Процедурата се извършва с физиологичен разтвор като иригант и енергията преминава през течната среда почти без абсорбция. Лазерният лъч предизвиква загряване на тъканта и нейното изпаряване като ефективността се оценява по големината и броя на мехурчетата газ. Образуваният газ се елиминира чрез иригацията. Прониквателната способност на KTP лазера е 0,8мм, с много малка подлежаща зона на

коагулация - 1 до 2 мм, което прави възможно послойното изпаряване на простатната тъкан до капсулата. За сравнение въведените в практиката първоначално Nd:YAG лазери предизвикват коагулация на 7 мм дълбочина, което води до описаните при тях тежки дизурии и отпадане на некротична тъкан. Вапоризацията се изпълнява от разстояние 1 мм, почти контакт, под ъгъл от 70 градуса.

История на фотоселективната вапоризация.

Първите приложения на KTP лазера са от средата на 90-те години и са част от т.нар. хибридни техники, използващи Nd:YAG лазер за основната част от процедурата - отстраняване на обструктиращата тъкан и KTP лазер с малка мощност, около 20 W, с който се извършва инцизия на мехурната шийка и евентуално част от средния дял. Тази хибридна техника позволява по-ефективна простатна вапоризация по това време. /114/

Идеята на допълнителната употреба на KTP лазера е избягване на ефектите, свързани с дизурията при Nd:YAG лазера, когато с него се обработва по-голяма площ.

Първата публикация за KTP фотоселективна вапоризация е на Watson (1995), който прилага 30W KTP с Nd:YAG. /115/

Той описва техниката като безопасна, но проблем са дизуричните смущения, изискващи по-дълга катетеризация и по-дългото време за клинично подобрене.

В следващите години се публикуват серии, сравняващи техника само с Nd:YAG лазер и хибридна в комбинация Nd:YAG и KTP. Kollmorgen (1996) установява предимство на хибридната техника по отношение на процента рекатетеризация в сравнение с Nd: YAG, приложен самостоятелно, съответно - 33% и 70, 5%. /116/

Сериозна тежест имат публикациите, сравняващи хибридните техники с ТУРП, златният стандарт в простатната хирургия. Carter (1999) публикува данни от рандомизирано проучване с едногодишно проследяване. Установяват се еднакви резултати в двете групи по отношение на IPSS, Qmax и резидуална урина. Еднакво е и времето за следоперативна катетеризация. Установява се разлика в по-голямата честота на уретралните стриктури при ТУРП, свързано с по-големия диаметър на шафта - 24,26 Fr в сравнение с лазера - 21Fr и по-високата честота на

уросепсис при лазера, дължащ се на по-голямото количество отпадаща некротична тъкан. /117/

Хибридни техники постепенно отшумяват с появата на по-мощни лазери, скъсяващи дългите оперативни времена, първоначално прилагани към животински модели. Измества се и акцента към изцяло фотоселективни КТР вапоризации. Въвеждат се по-мощни КТР лазери, първоначално 60W, а след това 80W като с последния се натрупва широк опит в световен мащаб. По-ниските мощности на лазерите ограничават оперативните възможности до по-малки, до 60гр, жлези поради дългото време необходимо да се изпари тъканта. Съвременните високоефективни системи, 120 - 180W, позволяват вапоризацията на всякакви простатни обеми.

Клинично приложение на фотоселективната вапоризация.

Тя се използва широко за лечение на симптоматична ДПХ. Поради възможността за прилагане на големи количества енергия с нея може да бъдат оперирани пациенти с големи жлези в тежко общо състояние, които имат противопоказания за отворена операция и ТУРП.

Предоперативната оценка при RVP е както при останалите простатни операции като е важно измерването на обема с трансректален ултразвук, за да се прецени точно необходимата евентуално енергия и време за лазерната процедура.

Характерно за RVP е липсата на хистологичен резултат след операцията, тъй като отстранената тъкан е превърната в газ. Това изисква провеждането на щателен преглед с ректално туширане и ПСА предоперативно и в suspectните случаи да се извърши биопсия. Проследяването на пациента с ПСА, ректално туширане в следващите години е стандартно както и след другите видове простатна хирургия с оглед откриването на простатен карцином.

Анестезията обикновено е спинална, епидурална или обща инхалационна, въпреки че в някои центрове, предимно в Северна Америка, където RVP се извършва като процедура за външни пациенти, се прилага понякога мехурна инстилация с разтвор на лидокаин или пудендален блок.

Sarica (2005) публикува голяма серия от 240 пациента с едногодишно наблюдение, в което участват пациенти с голям диапазон обеми на

простатата - от 28 до 120 гр и голям възрастов диапазон - 49-80 г. Установява се къс следоперативен период с катетър - средно 12,2 часа, намаление на IPSS с 84% средно и на остатъчната урина с 82% средно след 1 година. Авторът заключава, че PVP е подходяща алтернативна опция при различните възрасти и обеми на простатата, с предпочитание при по-рискови и антикоагулирани пациенти. /118/

Capitan (2011) публикува данни от рандомизирано сравнение между ТУРП и PVP при 50 пациента. Установяват се сравними резултати по отношение на IPSS и Qmax при двете групи след 2 годишно проследяване, независимо от първоначалния простатен обем. /119/

Друг вид приложение е при обструктивни, локално авансирани простатни карциноми, при които целта е дезобструкция. Cheng (2012) описва приложение на PVP за дезобструкция при 13 пациента с авансирал карцином и среден обем на простатата 65 гр. Той установява възстановяване на уринарните показатели на фона на липсващи усложнения. /120/

Голям брой от публикуваните проучвания на автори от различни центрове показват употребата на PVP при голям спектър от обеми, възраст и съпътстваща патология на пациентите.

Предимства на фотоселективната вапоризация.

Основно предимство е произтичащата от вида абсорбция на КТР лъча хемостатичност на оперативната намеса. Поради незначителното кървене тя може да се прилага при пациенти в по-тежко общо състояние и на антикоагулация или антиагрегация. Ruszat (2007) публикува голяма серия - 116 пациента, с различни терапевтични схеми - 31% на кумаринови производни, 61% на аспирин и 8% на клопидогрел и среден обем на простатата 62 гр. Установява се средно 8,6% спад на хемоглобина и нито един случай с нужда от кръвопреливане. Авторите заключават, че поради отличните хемостатични резултати от PVP тя трябва да е първа линия на терапия при пациенти с риск от кървене. /121/

Друго предимство на PVP пред другите оперативни техники е възможността за приложение при големи простати >60 гр, Sandhu (2004) цитира данни за 64 пациента със среден простатен обем 101гр, при които средното оперативно време е било 123 мин и от 64 общо 62 пациента са

били изписани до 23 часа след операцията. Всички пациенти демонстрират значително подобрение на IPSS, Qmax и остатъчна урина. /122/

PVP може да се прилага при пациенти в тежко общо състояние, с висок кардиологичен и друг риск, поради работата във изоосмотичен разтвор и ефективната бърза вапоризация. Reich (2005) публикува данни за 66 пациента с висок кардиологичен риск, ASA скор 3 или по-голям, като допълнително 26 от тях са били на антикоагулация и 3 са имали сериозно кървене предоперативно. При нито един от пациентите не е настъпило сериозно усложнение интраоперативно и не е извършвано кръвопреливане. При 77% от пациентите не е поставяна промивна система. /123/

Предимство при PVP е краткият болничен престой на пациентите, както беше показано в цитираните в по-горният текст публикации, което значително лимитира възможността от инфекции и тромбоемболични прояви. В много центрове PVP е процедура с еднокдневен престой.

Краткият престой на уретралния катетър, цитиран също в по-горните публикации, минимизира риска от инфекция, уретрална стриктура и позволява по-ранно изписване.

Усложнения при фотоселективната вапоризация.

При фотоселективната вапоризация не се описват типични усложнения като хеморагия, изискваща хемотрансфузия, хемотампонада или ТУР синдром. Цитират се рекатетеризация следоперативно поради ретенция, уроинфекция, нужда от реоперация, меатални и уретрални стриктури, контрактура на мехурната шийка. Всички тези усложнения са характерни за ендоскопската простатна хирургия и не са строго специфични за PVP. Pflitzenmaler (2008) публикува данни от голяма серия от 173 пациента след PVP и установява рекатетеризация в 10,4%, уроинфекция в 4,6%, и 10,4% реоперирани пациенти. /124/

Контрактура на мехурната шийка се описва в около 2% от случаите, уретрални и меатални стриктури при около 1-2% от пациентите и са в зависимост от размера на цистоскопското оборудване. Chahal (2000) цитира данни от 148 пациента с PVP, установяват се уретрална стриктура в 0,73%, контрактура на шийката в 2,15%, ретроградна еякулация в 79,4% от случаите. /125/

Ретроградната еякулация по-скоро може да се разглежда не като усложнение, а като белег за ефективна дезобструкция. Еректилната функция обикновено не се повлиява, въпреки че се цитират данни за 3-5% нарушения следоперативно.

В по-голямата част от публикациите не се описват случаи на персистираща инконтиненция на урината.

Прогноза след фотоселективна вапоризация.

Прогностичните резултати по отношение на уринарната функция са много добри след PVP. Многобройни проследявания на IPSS, Qmax и резидуална урина показват стабилизация на резултатите в следващите години и висок процент на задоволство при пациентите. Големи серии от пациенти установяват еднакви дългосрочни резултати с тези при ТУРП. Malde (2012) публикува данни от 5 годишно проследяване на 115 пациента след PVP, средно Qmax се подобрява от 8 на 13,9 мл/с и IPSS средно от 22 на 9. /126/

Прави впечатление дългосрочното проследяване при тази серия - 5 години.

Прогнозата по отношение на никтурията е много добра. Lee et al. (2010) установяват чрез въпросници значително намаление на този симптом след PVP - от 20-36,2% за период от 1 месец до 1 година след операцията. /127/

Друга 5-годишна серия от оперирани с PVP 246 пациенти, на Hai (2009) показва стабилност на резултатите по отношение на симптомите и обективните показатели. Процентът на подобрение на IPSS е 79%, на Qmax - 172%, намаления на ПСА -10%, на остатъчния простатен обем - 17% и резидуалната урина - 77% спрямо изходните предоперативни нива. /128/ Запазването на тези резултати за дълъг период от време показва добрата прогноза за пациентите от този тип хирургия.

9. Изводи от литературния обзор.

В настоящия литературен обзор се посочиха основните видове заболявания на простатната жлеза и видовете лечения, прилагани в световния и български опит.

В България досега няма натрупан клиничен опит с вапоризационна или енуклеационна техника с Тулиум лазер. Първите клинични резултати предстои да бъдат публикувани.

Не са провеждани големи сравнителни проучвания за ефективност и безопасност на лазерна хирургия на простатата, сравнено с други оперативни техники - ТУРП, биполярен ТУР, отворени операции, плазмена вапоризация.

Не са провеждани сравнителни проучвания между различните техники - енуклеация и вапоризация с една и съща лазерна система.

Не са провеждани сравнителни проучвания между медикаментозно лечение и лазерна простатна хирургия.

Не са проучени ранните и късни усложнения при приложението на лазери в простатната хирургия.

Не са прилагани експериментални техники за роботизирана хирургия при ДПХ.

Няма клиничен опит с приложението на криохирургия при заболяванията на простатната жлеза.

Глава II. Цел и задачи.

Изхождайки от натрупания в световен мащаб опит и съществуващите проблеми в диагностиката, изборът и провеждането на лечение на заболяванията на простатата, оценявайки всеки отделен пациентски казус, в контекста на съвременните урологични технологии, както и въз основа на конкретното проучване на собствените резултати в сравнителен анализ с водещи експерти и публикации си поставихме за цел следното:

1.Цел

Да анализираме показанията и получените клинични резултати от приложението на фотоселективната вапоризация на простатата чрез системата (КТР) Зелен лазер. Да проучим приложението на RVP при различни заболявания на простатата и долните пикочни пътища - ДПХ, простатен карцином, склероза на мехурната шийка. Да

разработим алгоритъм за приложението на RVP при ДПХ. Да разработим прогностични критерии за резултатите от приложението на RVP лазерна хирургия въз основа на изходни предоперативни параметри.

2. Задачи

За постигането на поставената цел беше необходимо изпълнението на следните конкретни и общи задачи:

2.1. Да направим задълбочен и обстоен литературен обзор на заболяванията на простатната жлеза, прилаганите хирургични и медикаментозни лечения, използването на различни лазерни системи и конкретния метод на работа с тях.

2.2. Да проучим за периода 2009-2011 г. показанията и резултатите от клиничното приложение на фотоселективното изпаряване на простатата (RVP) при пациенти с ДПХ, карцином на простатата и склероза на мехурната шийка.

2.3. Да проучим възрастовото разпределение на лекуваните пациенти.

2.4. Да проучим рисковите фактори и противопоказанията за приложение на RVP.

2.5. Да проучим възможностите за приложение на RVP при различен коморбидитет, антикоагулация и антиагрегация.

2.6. Да проучим ранните и късни усложнения от този оперативен метод.

2.7. Да проучим наличието на корелация между обективни и субективни предоперативни параметри и избора на конкретна оперативна техника с КТР лазерната система.

2.8. Да проучим чрез обективен критичен анализ резултатите от приложението на RVP в нашия опит с резултатите на чужди автори.

2.9. Да изработим алгоритъм за приложение на фотоселективната вапоризация на простатата.

2.10. Да проучим възможностите за създаване на прогностичен модел за динамиката на обективните и субективни показатели след фотоселективна вапоризация на простатата.

2.11. Да направим научно обосновани изводи за приложението на фотоселективната вапоризация, валидни за България и съответстващи на световните тенденции.

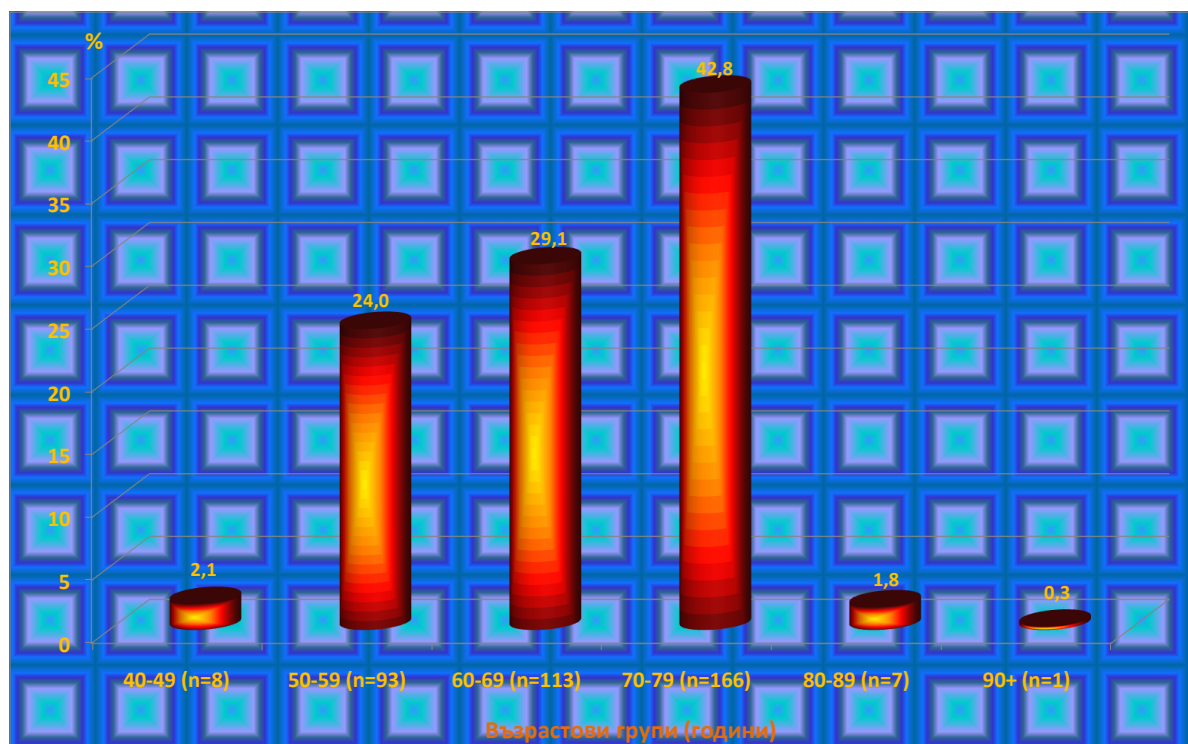
Глава III. Материал и методи.

1. Собствен клиничен материал.

Настоящото проучване обхваща 388 пациента мъже, преминали оперативно лечение чрез фотоселективна вапоризация (PVP) в урологичното отделение на Хил клиник - София през периода 2009-2011 г. Създаден бе входящ документ за анализ на данните – Приложение 1.

Средната възраст е $66,69 \pm 7,91$ години в диапазона 45-92 години.

Разпределението по възраст е показано на фиг. 2. С най-голям относителен дял (43%) са пациентите от възрастова група 70-79 години, следвани от 60-69 години с 29%. С най-малък относителен дял са мъжете на възраст 90 и над 90 години – 0,3%.



Фигура 2. Честотно разпределение на пациентите по възрастови групи

Пациентите са проследени за 2-годишен период.

Третираны бяха пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия, склероза на мехурната шийка и простатен карцином с цел дезобструкция.

Операциите се проведеха под спинална или обща инхалационна анестезия. Изборът на оперативната техника се базираше на клиничната преценка на конкретния случай в колаборация със специалисти по анестезиология и реанимация и кардиолог. Оценката на анестезиологичния риск се проведе по 4-степенната скала на ASA.

При пациенти с обеми на жлезата над 100 куб.см предпочитаната техника беше енуклеация с последваща морселяция, без да бъде абсолютизиран този критерий. Енуклеационната техника се прилагаше и при случаи, при които се целеше получаването на материал за хистологично изследване.

При пациенти с тежки съпътстващи заболявания или антикоагулация се предпочиташе оперативната вапоризационна техника, която намалява значително риска от кървене, но не позволява хистологична оценка на простатната тъкан. Този тип операции се предпочитаха при малки обеми на жлезата, склерози на мехурната шийка и дезобструктивни намеси при простатни карциноми.

Анализът на стойността на ПСА и обемът на жлезата бяха също основен критерий за преценка по отношение на вида оперативна техника като пациенти с ПСА под 4 нг/мл и нормален статус при ректално туширане се насочваха към вапоризация.

Предоперативно на пациентите бяха направени диагностични изследвания, доказващи необходимостта от оперативно лечение, описани по-долу, в раздела методи за клинични изследвания.

Извършени бяха клинични изследвания, показващи общия статус на пациентите и микробиологични урокултури за прецизиране на антибиотичната терапия следоперативно. При пациентите беше назначен Левофлоксацин - 500мг, пер ос 2 дни преди операцията, като интраоперативно се прилагаше цефалоспорин 3 генерация. Следоперативната антибиотична терапия беше стандартизирана с

флуорохинолон - Левофлоксацин, 500 мг за 7 дни, в комбинация с нестероидни противовъзпалителни средства.

Оперирани бяха пациенти на антикоагулационна терапия и на дози антиагрегация с Аспирин до 150мг.

При пациенти с атопична предиспозиция се проведе консултация с алерголог и се проведе 7-дневен предоперативен курс с антихистамин и интраоперативна апликация на метилпреднизолон според телесното тегло.

Пациентите постъпваха в деня на оперативната интервенция и бяха изписвани на следващия ден.

2. Методи за клинично изследване.

2.1. Анамнеза и физикално изследване.

При пациентите се изследва анамнестично, времето от появата на уринарните смущения, вида смущения - обструктивни, иритативни или наличието на смесена характеристика от 2-та вида, степента на изразеност и проявите на мехурна хиперактивност. Наличието или не на инконтинентни прояви и хематурия. Анамнеза по отношение на минали резултати от ПСА, биопсични изследвания и приемани препарати за консервативно лечение на симптомите от долните уринарни пътища. Информация за други урологични нарушения от страна на урогениталната система - бъбречни заболявания, уролитиаза, оперативни намеси в миналото. Анамнестично се уточни общият статус на пациента, наличието на заболявания на сърдечно-съдовата система, коронарни и артериални стентове, дихателни, онкологични и психически нарушения. Специално внимание се обърна на състоянието на коагулационния статус и приемането на антиагрегационни препарати. Събрана бе информация по отношение на наличието на алергии, фамилната обремененост и вредните навици на пациентите.

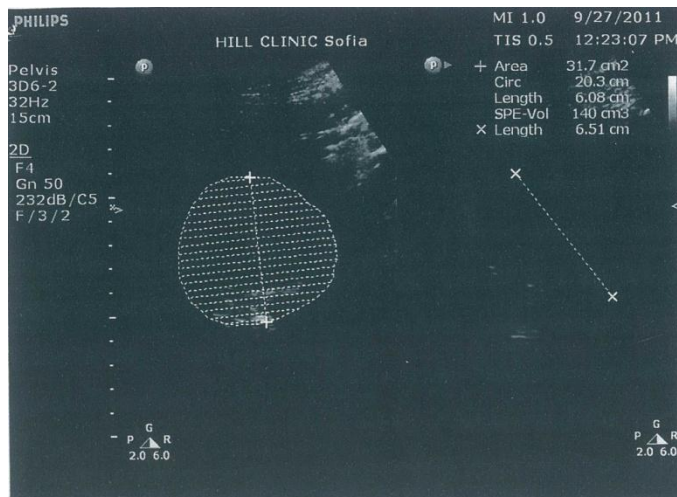
Уточнена бе лекарствената терапия на всеки пациент.

IPSS скор /Приложение 2/ беше попълнен от всеки пациент предоперативно и беше използван за следоперативна преценка и наблюдение.

Физикалното изследване включваше преглед на скротум, ингвинални канали, пенис. Ректално туширане се извърши при всички пациенти като се определи статуса на простатата по отношение на големина, консистенция, болезненост и наличие на суспектни за неоплазма участъци.

2.2. Ултразвуково изследване.

При всички пациенти се проведе ултразвуково изследване предоперативно и следоперативно при контралните прегледи. /Фиг. 3/



Фигура 3. Ехография на простатна жлеза

С трансабдоминален достъп се направи преценка на консистенцията на жлезата, нейното разположение и форма, наличието на калцификати и хипоехогенни зони. При наличието на суспекция от ректалното туше се използва увеличен зумиран образ за по-добра преценка по отношение на наличието на зони с различна ехогенност в простатния паренхим.

Следващият етап от ехографията бе измерването на двата напречни диаметра във фронталната равнина и предно-задния размер в сагиталната плоскост. Измереният предно-заден размер корелира с простатната част на уретрата и е ценен показател при последваща хирургия. При пациентите се определи обемът на простатата, който се документира на твърд хартиен носител или компакт диск. Специално внимание беше отделено за наличието на интравезикално проминираща част от простатата и тя бе измерена. Наличието на конкременти в пикочния мехур бе документирано, като те бяха измерени за преценка на стратегията на лечението.

Следващата част от ултразвуковия преглед бе с трансректален трансдюсер, при който се повториха измерванията на простатните диаметри и се прецени отново паренхима по отношение на хомогенност на картината.

С ултразвук се изследва статуса на пикочния мехур по отношение на патология - наличие на дивертикули, дефекти в изпълването, суспектни за тумори, хипертрофия или трабекулизация на мехурната стена. При наличието на патологични структури те бяха измерени и документирани.

При всички пациенти се проведе ултразвуково изследване на бъбреците, което беше информативно по отношение наличието на дренажни смущения - хидронефроза, състояние на бъбречния паренхим и конкременти.

В края на ултразвуковия преглед се направи измерване на остатъчна урина при всички пациенти, което беше документирано.

При контролните прегледи след хирургична намеса, се извършваше трансабдоминално и трансректално изследване на състоянието на простатната фоза, формата и размера на мехурната шийка, както и остатъчния простатен паренхим. Проверяваше се количеството на остатъчната урина и се документираха.

2.3. Клинико-лабораторни изследвания.

При пациентите се проведе серия от клинико-лабораторни изследвания изясняващи общия статус и специфични такива по отношение заболяванията на простатната жлеза.

Проведе се ПКК за преценка на наличието на анемия, тромбоцитопения, изходен хемоглобин и еритроцити.

Изследва се нивото на общия белтък, електролити К, Na, Cl, показатели на бъбречната функция - креатинин и урея, чернодробни ензими - АСАТ, АЛАТ, ГГТП,

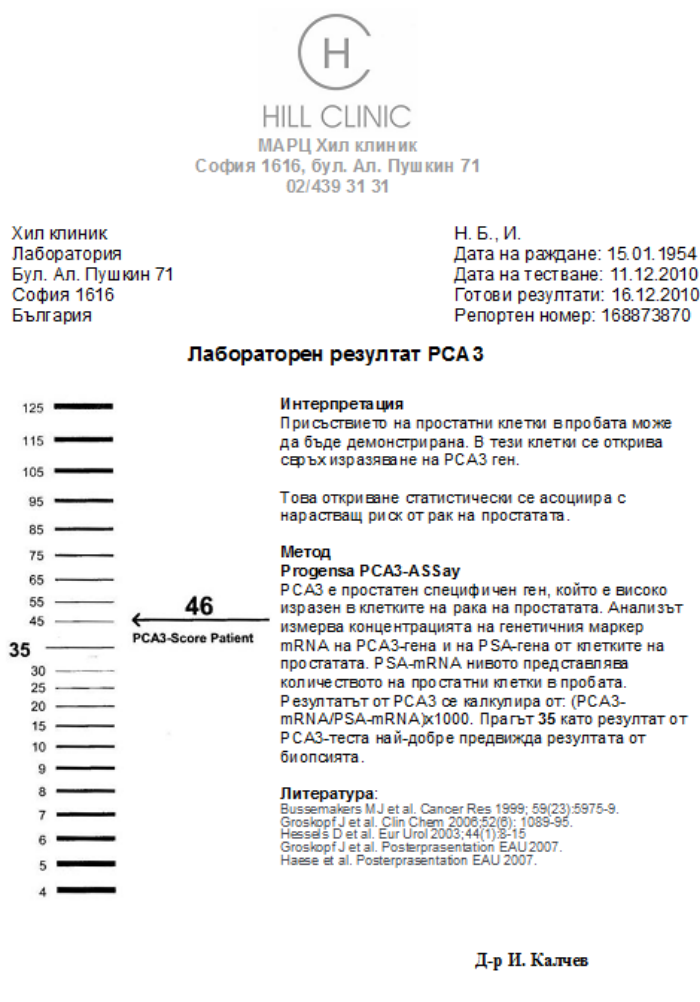
При всички пациенти следоперативно се изследваха контролно ПКК и електролити - К, Na, Cl за преценка на наличната кръвозагуба и хемодилуцията от ириганта.

При няколко пациента с изявена прекордиална болка, непосредствено следоперативно се изследва специфичен показател за микокардиолиза - тропонин.

Специфично изследване за простатата е ПСА и неговата свободна форма, те бяха направени на всички пациенти предоперативно, като в преценка с

другите показатели участваха в решението за какъв тип операция да се предприеме и дали е необходимо извършването на биопсия предоперативно.

При някои пациенти с увеличени стойности на ПСА, негативно ректално туше и нежелатели провеждането на биопсично изследване се проведе предоперативно РСА3 - тест. При него се събира малка уринна проба след масаж на простатата, в която се установява експресията на туморна мРНК чрез полимеразно - верижна реакция. Това позволява оценка на вероятността от положителен резултат при евентуална биопсия за карцином на простатата. Този тест е широко навлязъл в западната практика и се смята за надежден в преценката дали е необходима биопсия в конкретния момент. /Фиг. 4/

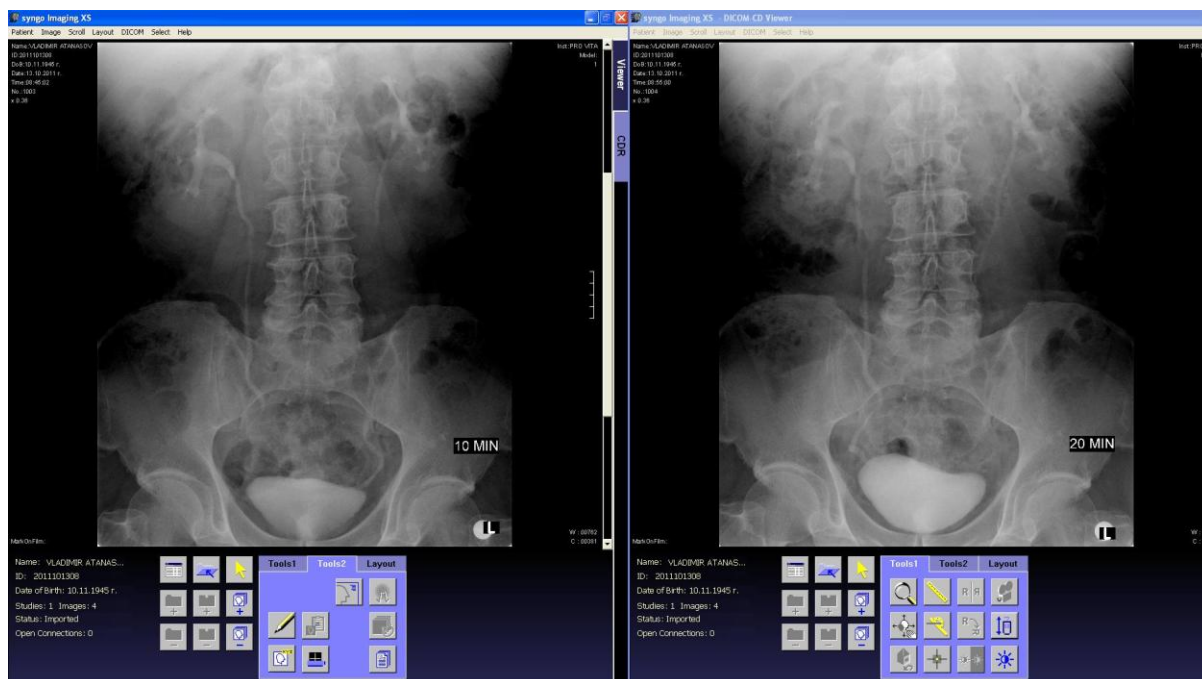


Фигура 4. Резултат от ПСА 3-тест

Специфичното изследване на ПСА ние извършвахме и за контрол на пациентите при следващите прегледи следоперативно.

2.4. Венозна урография с десцендентна цистография.

Венозната урография е много ценно изследване, позволяващо преценка на анатомията и същевременно функцията на отделителната система. Този метод ние използвахме ограничено, при няколко пациента, във връзка с наличието на широко достъпните съвременни опции - компютърната аксиална томография и ядрено-магнитен резонанс, с евентуално приложение на контраст. /Фиг.5/



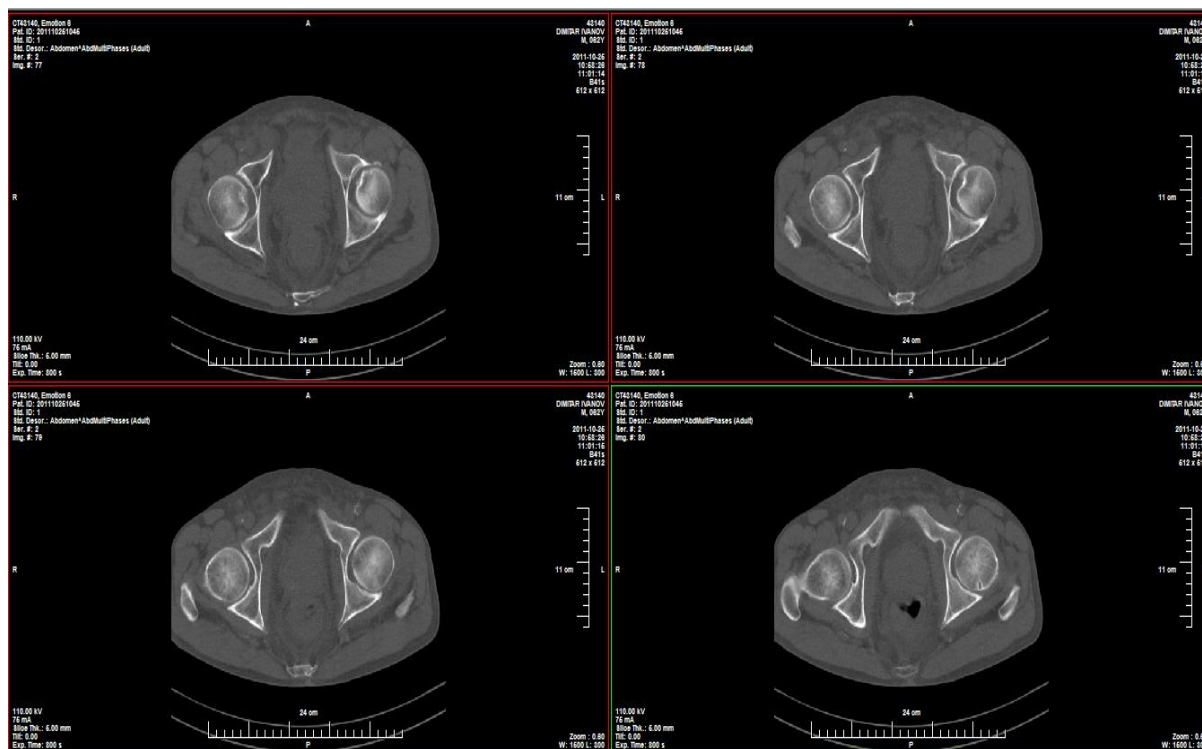
Фигура 5. Венозна урография

При пациентите се прецени времето за отделяне на контраста, кухинната система на бъбрека, състоянието на уретерите, изпълването и формата на пикочния мехур, наличието на негативна импресия от страна на интравезикално проминаращ простатен дял. В първоначалната нативна, безконтрастна фаза се демонстрираха евентуални конкременти в горните пикочни пътища или мехура. Венозна урография се проведе при пациенти с нормален креатинин и липса на алергия към контраста.

2.5. Компютърна аксиална томография (КАТ).

Поради лъчевото натоварване при този образен метод ние приложихме компютърната аксиална томография селективно - при пациенти със суспекция за неоплазмени процеси или при такива с доказани такива, при

които искахме да преценим точния вид на оперативната намеса и да оценим рисковете. /Фиг.6/



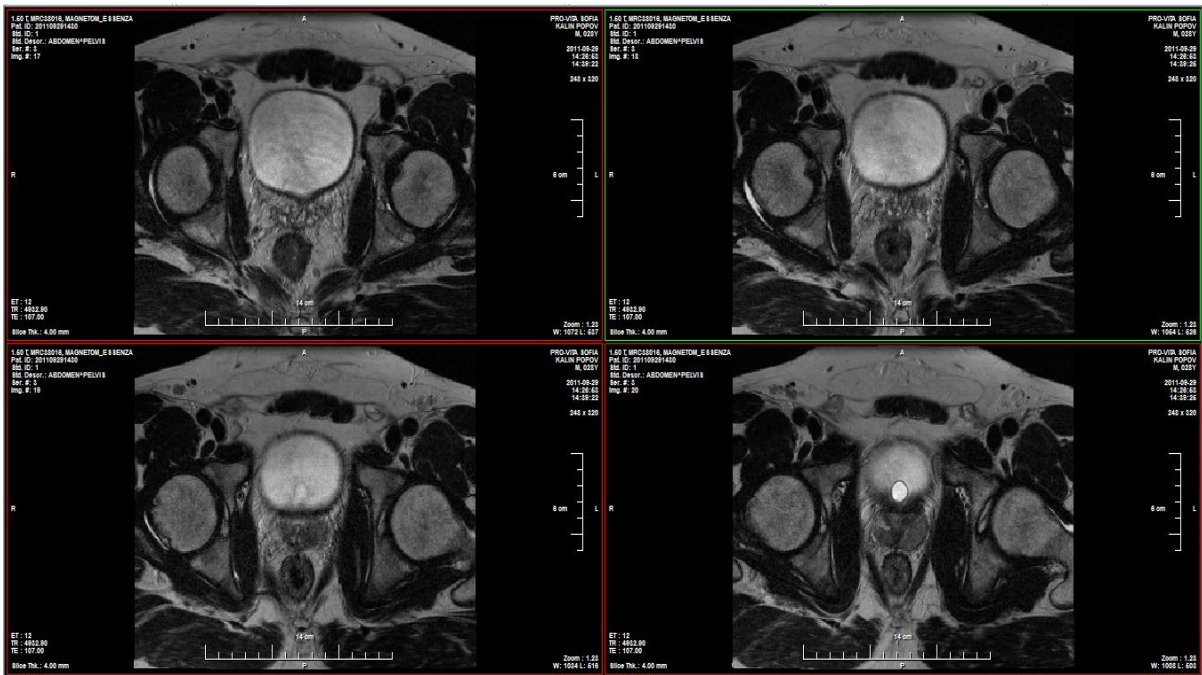
Фигура 6. КАТ на простата и малък таз.

Тя позволи точно установяване и измерване на съпътстваща литиазна патология при пациентите планирани за оперативно лечение и оценка на функцията уринарната система. При пациенти със съмнение за простатен карцином от прегледа и лабораторните изследвания ние уточнихме suspectните участъци и решихме провеждането на биопсично изследване. Чрез КАТ бяха уточнени и сравнени измерванията, направени при ултразвуковия преглед.

Информацията от КАТ беше основна в преценката на лечебната стратегия при пациентите изикващи допълнително диагностично уточняване.

2.6. Ядрено - магнитен резонанс (ЯМР).

Ядрено-магнитен резонанс проведехме при някои пациенти за преценка на точната диагноза и когато преценихме, че той ще бъде по-полезен от КАТ, поради по-голямата разделителна способност и изобразяване на меките тъкани. /Фиг. 7/

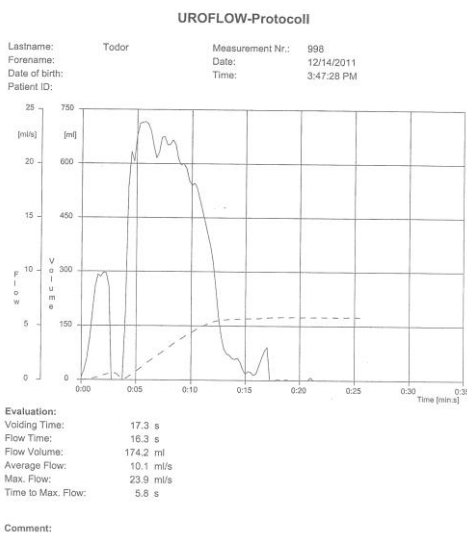
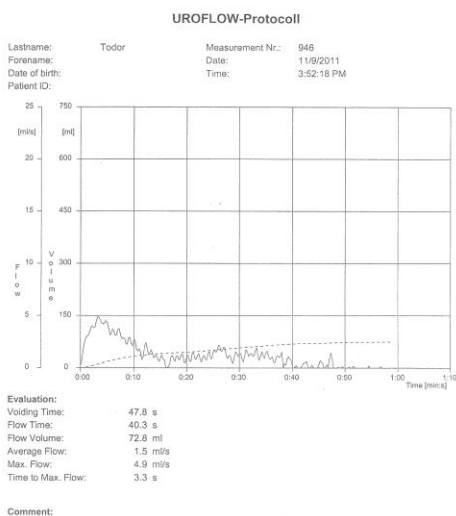


Фигура 7. Ядрено-магнитен резонанс на малък таз

Визуализираха се суспектни зони за простатен карцином, анатомичните съотношения на долните пикочни пътища, мехурната структура и се уточниха направените предварително измервания с ултразвук. Резултатите от ЯМР бяха основен фактор в преценката на терапевтично поведение при пациентите, при които той беше проведен. Високата му цена беше лимитиращ приложението фактор като в някои случаи той беше заместен с описаните по-горе КАТ и венозна урография.

2.7. Урофлоуметрия.

Ние използвахме широко урофлоуметрията за оценка на предоперативната обструкция, преценка на профила на кривата за наличието на евентуална допълнителна уретрална стриктура и документиране на обективните параметри на акта на уриниране. /Фиг. 8/



Фигура 8. Пред- и следоперативна урофлоуметрия.

Измерване на Q_{max} бе извършено при всички пациенти предоперативно с изключение на тези с постоянни катетри. Оценени бяха също времената на уриниране, достигането на Q_{max} и обемите на отделена урина, което бе анализирано с данните от ултразвуковото изследване. Урофлоуметрията бе едно от решаващите изследвания, участващи в изграждането на лечебната стратегия и решението за оперативна интервенция.

Пациентите бяха проследени следоперативно с урофлоуметрия след операцията за обективизиране на следоперативния резултат и евентуална динамика в него. При пациентите с дизурични оплаквания следоперативно, особено тези, които демонстрираха развитие на уретрални стриктури урофлоуметрията позволи преценката за извършване на уретроцистоскопия.

2.8. Хистологични изследвания.

Ние проведехме биопсични предоперативни изследвания при пациентите с ПСА над 4 нг/мл и суспектно ректално туширане, както и тези с повишен ПСА и ултразвукови или образни данни за участъци с предполагаем простатен карцином.

Простатните биопсии бяха извършени чрез Tru-cut техника, трансректално, като се предпочитаха разширени биопсии - 10 проби пред секстантните с 6. Не сме провеждали резекционни трансректални биопсии при пациентите с простатна патология.

При всички пациенти с извършена енуклеация и последваща морселаация се проведе хистологично изследване на отстранената простатна тъкан, която беше и теглово определена и описана.

При пациентите с вапоризация не се проведеха хистологични изследвания, поради липсата на материал.

2.9. Статистически методи.

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

4. *Алтернативен анализ* – за сравнение на относителни дялове.

5. *Екзактен тест на Фишер и тест χ^2* - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. *Тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк* - за проверка на разпределенията за нормалност.

7. *T-критерий на Стюдънт* - за сравняване на две зависими извадки.

8. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. *Рангово-знаков тест на Wilcoxon* - за сравняване на две зависими извадки.

10. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

11. *Еднофакторен нелинеен регресионен анализ* – за търсене на зависимост между два количествени признака.

3. Подробно описание на техниката на PVP - Зелен лазер.

3.1. Общо описание.

Използваната от нас лазерна система е Зелен лазер, HPS Green light, 120W, производство на фирмата American Medical Systems. Тази система позволява използването на мощности от 20 до 120W на стъпала от 5W. Настройката и промяната на мощността се извършва от нестерилен асистент.

Първоначалната подготовка на пациентите е стандартна, както при повечето интервенции в хирургията на таза и разположените в него органи на пикочо-половата система. Предоперативно се извършва клизма и се почиства от косми супрапубичната област, в случай на необходимост от преход към отворена хирургия. За предотвратяване на уроинфекции предоперативно се изписваше Левофлоксацин, 500 мг/дн. 3 дни преди операцията.

Пациентите с антиагрегация бяха оперирани, ако са на аспирин до 150мг/ден. При тези на антикоагулация с кумаринови производни те се прекъсваха и се предписваше 3-дневен курс с нискомолекулярен хепарин предоперативно и 3 дни след операцията.

Пациентите се премедикират и получават спинална, епидурална или обща инхалационна анестезия. Времето за операция изисква пациентите да имат минимален блок за около 2 часа, въпреки че при вапоризация на склероза на мехурната шийка или малки простатни жлези интервенцията може да продължи много малко, често под половин час. Обратно при по-големи обеми на жлезата, карциноми или смесена патология с конкременти в мехура операцията може да продължи над 2 часа като сме регистрирали екстремни случаи до 4 часа.

Нашият опит по отношение на последователността на интервенцията, при наличие на конкременти в мехура е първо тяхната дезинтеграция с Холмиум лазер, евакуация на фрагментите и след това вапоризация на простатната жлеза. Това се налага поради понякога дългото време за лазерната литотрипсия и свързаното с това лигавично кървене от аденомната тъкан, което се предизвиква от инструментиранието. В единични случаи сме извършвали литотрипсия и отложено на втори етап вапоризацията на жлезата.

Почистването на пациента е стандартно с препарат за кожна дезинфекция, най-често с Браунол - на йодна основа, като основно се почиства от умбиликалната област на корема надолу до колената, като особено внимание се обръща на областта на пениса, външният орифициум на уретрата и скротума. Почистването на областта на ануса е щателно, в голяма част от случаите ние практикувахме ректално изследване интраоперативно или непосредствено след операцията за ориентация по отношение за отнетата тъкан и оформената фоса. Това ректално туширане се извършваше през специално оформеното джобче на покривния сет.

Покриването на пациента извършвахме с еднократни сетове, предназначени за ТУР, които покриват двата крака на пациента, с оформен отвор за трансуретралната техника и найлонова торба с извеждане на оттичащата иригационна течност. Тези сетове имат описания по-горе джоб за интраоперативно ректално туширане по стерилен начин.

Пациентът се настанява на операционната маса в литотомно положение, като двата долни крайника са отведени на около 80 градуса в страни и са разположени на около 30-40 см над нивото на гърдите. При пациентите, които бяха с протезирани тазобедрени стави, поставянето на двата крака в това положение беше сериозно предизвикателство.

Оперирацията лекар се настанява между краката на пациента в седнало положение на стол, който позволява ротация и вертикална регулация на нивото.

Лазерната система се разполага зад оперирацията лекар на около 1 м, което е лимитирано от дължината на лазерното влакно. Влакното се подава стерилно от асистиращата операционна сестра отдясно и отзад на оператора. Свързване на лазерното влакно и настройката на мощността на лазера се извършват нестерилно от присъстващ асистент. Такъв

асистент е необходим през цялото времетраене на операцията поради промяната на мощността в различните етапи от операцията и евентуалната нужда от смяна на влакно интраоперативно.

Всяко влакно се придружава от електронна карта, която трябва да бъде поставена в предназначен за това слот и така да се инициализира съответната процедура.

Максималното, софтуерно ограничено, количество енергия, което може да бъде излъчено и употребено от едно влакно е 275 kJ Този лимит е поставен от фирмата производител и се налага поради постепенната деградация на излъчващия край на влакното с течение на времето през което работи и енергията, която преминава. Това постепенно повреждане на излъчващия терминален участък води до намаляване на ефективността на работа, като с напредване на енергийния лимит е необходимо да се намали дистанцията от която се работи върху тъканта. Понякога влакното се деформира и чупи, което налага отстраняването с щипка на частта останала в мехура или простатната част на уретрата.

Поради различният обем на оперираните от нас простати ние сме използвали различни количества енергия, като сме достигали до екстремни стойности от 750-800 kJ, което се доставя от 2-3 влакна. Системата позволява подмяната на влакно с ново по време на процедурата.

Иригационната течност е 0,9% разтвор на NaCl, разположен на около 60-80 см над гърдите на пациента в постоянна инфузия през цистоскопа. Осигуряването на постоянен добър дебит на промивната течност е ключово важно за добрата видимост и успешното протичане на операцията.

Ние използвахме различни по размер цистоскопни системи - 22,5 Fr, 24 Fr и 26Fr, като първият бе на ф-ма Olympus, а вторите два на Richard Wolf. Цистоскопите бяха от т.нар. free style, които позволяват 360 градусова ротация на вътрешния shaft спрямо външния по време на работа. Считаме, че това е голямо предимство, тъй като няма триене с лигавицата на уретрата при ротационните движения и съответно тя не се уврежда, намален е рискът от стриктури. Употребата на съответен размер цистоскоп ние съобразявахме с големината на простатата и риска от кървене, който очакваме. При по-големи простати използвахме 24 и 26Fr цистоскопи,

осигуряващи по-добра иригация и видимост. При енуклеации използвахме 26 Fr стандартно.

Различните размери цистоскопи доставят едно и също количество енергия към тъканта за единица време.

Камерната система бе Olympus с възможност за записване на операцията на DVD.

Операцията започва с цистоскопия на уретрата, която ние извършвахме директно с 30-градусовата оперативна оптика. В случаите на наличие на стриктури в частта до простатата се налагаше поставяне на уретротом с 0° оптика и извършването на вътрешна уретротомия под оптичен контрол.

Особено внимание се обръщаше на преминаването през външния сфинктер, който се дилатираше много бавно в случаите, в които беше не добре отворен. Проникването в простатната част на уретрата бе също под визуален контрол, внимателно, поради често възпалената и иницирана лигавица при големи аденоми. Следваше оглед на пикочния мехур и установяване точните места на уретерните остии. Същинската част на операцията не започваше до убедителното им идентифициране, въпреки трудностите при силна трабекулизация на мехура или наличието на голям среден дял, интравезикално.

След уточняването на анатомичните ориентери в мехура и коликулус семиналис се пристъпваше към поставянето на влакно в канала на цистоскопа и активирането му.

Вапоризацията се извършва от разстояние 1мм, с леки въртеливи движения на влакното, само около себе си, без движение на цистоскопа. Интервалът на ротация е около 15-20 градуса, постоянно, без спиране. Цистоскопът се придвижва по повърхността на простатата непрекъснато като по този начин се вапоризират различни съседни участъци и стремежът е повърхността да изглежда сравнително гладко. Това е необходимо за добрата хемостаза и напредване в дълбочина на отстраняването на тъкан. Образуването на неравномерности и изпъкнали участъци крие риск от отваряне на съдове и трудна за овладяване хеморагия.

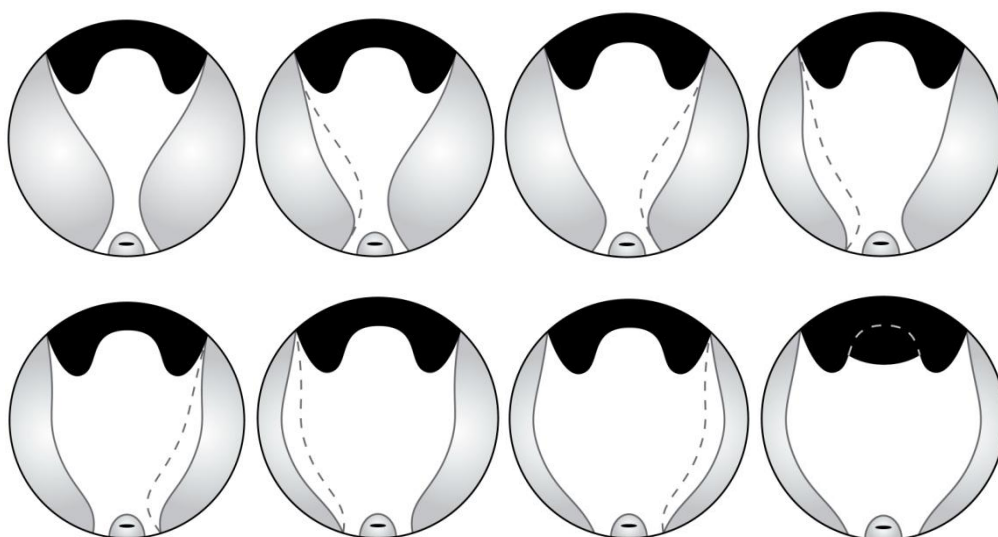
Критерий за ефективна вапоризация е отделянето на средни по размер мехурчета, като от *шампанско*. Ако мехурите са малки вапоризацията не е

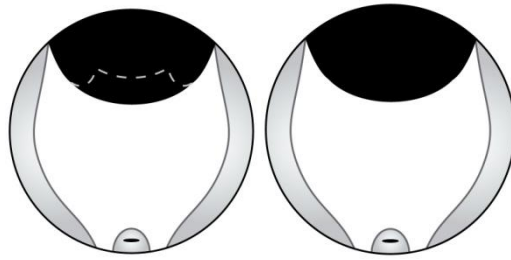
добра и се получава коагулация, трябва да се приближи влакното до тъканта до корекция на големината на отделените мехурчета. Прекалената коагулация на тъканите води до по-толеми дизурични смущения следоперативно и по-дълга катетеризация.

3.2. Стандартна техника на вапоризация на простатата.

Ние обикновено започвахме работа с 120W, но може да се започне и с по-малка мощност в повърхностните участъци и лигавицата. Считаме, че с по-малката първоначална мощност се губи време без това да дава предимства по отношение на ефективността или риска.

Вапоризацията започваше от един от страничните дялове, обикновено десния на пациента, на 9 часа, като целта беше оформяне на канал за работа, който да осигурява анатомична ориентация, свободно протичане на промивната система и видимост. Вапоризираната зона се разширяваше нагоре и надолу, постепенно, до изравняване на плана и получаване на сравнително отвесна повърхност. Аналогично се извършваше вапоризация на срещулежащия дял, ляво на пациента, до оформяне на вертикален план. След това вапоризацията се разширяваше назад до коликулус семиналис и напред до мехурната шийка. При анатомични вариации на коликулуса, при който той се представяше като гребен се ориентирахме по поглед върху самия сфинктер с изтегляне на цистоскопа назад и наблюдение върху свиването на уретрата на 12 часа. Този маньовър позволяваше безопасно определяне на нивото на вапоризация по отношение на сфинктера. Обръщаше се внимание на факта, че в предната уретра, на 12 часа сфинктерът се разполага малко по-напред. /Фиг. 9/





Фигура 9. Стандартна техника на вапоризация

Постепенно се вапоризираха двата странични дяла до оформяне на конкавност по отношение на капсулата, като нейното идентифициране се оставяше за по-късен момент на операцията, поради повишения риск от кървене.

При наличието на кървене се установяваше източника и се коагулираше с по-малка мощност - 40W от около 1мм разстояние. Добър ориентир за работна дистанция е дебелината на самото влакно, което също е 1 мм. При добър ефект от коагулацията операцията продължава от последното планово вапоризирано място. При невъзможност за добро овладяване на кървенето се пристъпва към коагулиране на областта на отворения съд в кръг около него с мощност 40-50W. Ако това не даде резултат се преминава към висока мощност 120W и се увеличава значително дистанцията - около 1-2 см и се опитва коагулация на самия съд и зоната около него. Обикновено тези методи овладяват кървенето, но в редките случаи, когато това не се получава се пристъпва към директна вапоризация на цялата област където се намира отворения съд. Стремешът е да не се оставят дребни кървящи съдчета, тъй като събирането на няколко акумулира техните лумени и съответно количеството отделена кръв и може значително да влоши видимостта и да се наложи прекратяване на операцията на ранен етап.

След двата странични дяла се преминава към вапоризация на мехурната шийка в околоръст до областта между 4 и 8 часа, където се намира евентуално средният дял. При отварянето на мехурната шийка обикновено се отварят съдове, които обикновено се овладяват лесно поради добрата видимост и иригация към мехура. Доброто отваряне на шийката осигурява отваряне на допълнителен план за работа по страничните дялове и прави вапоризацията на страничния дял по-лесна.

При наличието на добре отворена мехурна шийка се пристъпва към вапоризация на средния дял. Той се вапоризира постепенно от двете страни и отгоре до постигане на план на дъното на простатната уретра - 6 часа. При страничната работа върху него се идентифицират още веднъж уретералните остиуми, за да не бъдат наранени.

След отстраняването на средния дял и достигане до общ план на 6 часа на простатата се извършва вапоризация на тъканта в дълбочина на мехурната шийка също на 6 часа до план, в който няма праг със стената на мехура. Следва вапоризация на тъканта в страни от резекционната линия на 6 часа и появилата се тъкан от двата странични дяла в областта на 5 и 7 часа назад до коликулус семиналис. Стремежът е да се локализира при това простатната капсула, която изглежда седефено бяла и евентуално да се видят нейните влакна. Друг ориентир е намаляването на ефективността на вапоризацията от самата капсула, тъй като тя се състои от съединителна тъкан. Друг практически начин е с допирането на върха на влакното, без да се подава енергия, при жлезната тъкан той влиза лесно, докато при капсулата той се връща еластично назад.

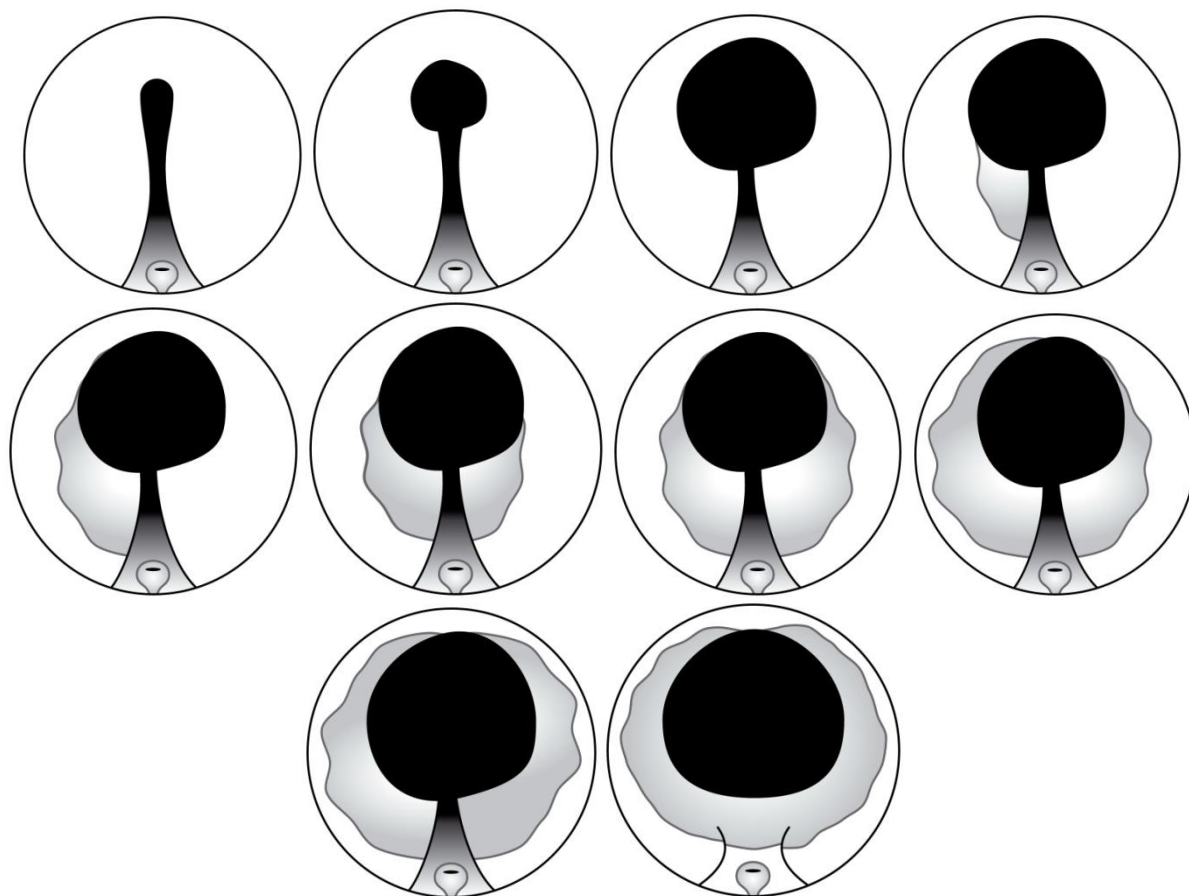
Като последен етап е оформянето на апекса с оформянето на областта около коликулус семиналис и нейното запазване като анатомичен ориентир в случай на евентуална бъдеща интервенция.

След приключването на работата по отстраняване на основната част от простатната тъкан се пристъпва към идентифициране на капсулата в двата странични дяла и внимателно вапоризиране на остатъчната аденомна тъкан.

В края на операцията се оформя фоса, в която коликулуса стои отделен и от него се вижда широко пространството към пикочния мехур. Коагулират се малки отворени съдове ако има такива. Ние практикувахме спиране на входящата иригационна течност и намаляване на налягането във фосата и мехура като при това наблюдавахме за наличието на кървящи малки съдове при ниското налягане. Те бяха коагулирани в същия момент. След това отново се отваряше входния кран и се извършваше финален оглед на уретералните остиуми, простатната фоса и коликулус семиналис. При изваждането на цистоскопа се наблюдаваше състоянието на външния сфинктер и свиването му.

Поставяше се 20 Fr трипътен силиконов катетър с човка и се включваше промивна система на регулирана съобразно цвета на урината капка. Обикновено се преминаваше към бавна капка след 5-10 мин поради бистрите промивни води.

При **много големи жлези** - обеми над 120 куб. см обикновено вапоризацията започваше от областта 1 до 11 часа от мехурната шийка назад като целта беше оформяне на работен канал за цистоскопа и първоначална ориентация, като след достатъчното му разширение вапоризацията продължаваше от двете страни надолу до достигане на дъното на простатната уретра и оформяне на пространство за работа. След това операцията протичаше при описания по-горе стандартен начин. /Фиг. 10/

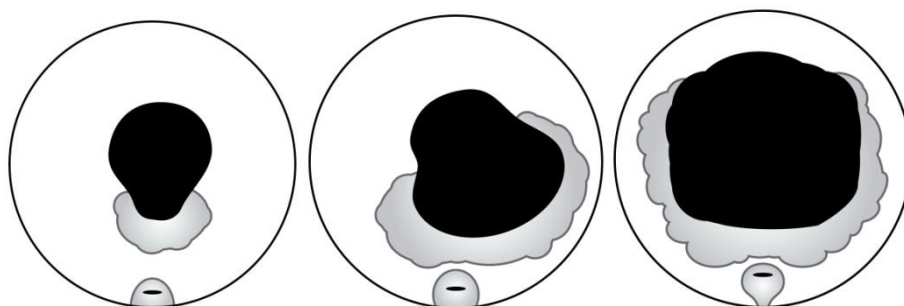


Фигура 10. Техника на вапоризация при големи жлези.

При **несиметрични** простатни жлези първо се вапоризираше хипертрофичния дял и след това се прилагаше стандартната последователност.

3.3. Вапоризация при склероза на мехурната шийка.

Вапоризацията при склероза на мехурната шийка протича бързо. Ние започвахме с мощност 120W като при възможност за проникване в мехура идентифицирахме първо остиумите и след това започвахме вапоризацията от страничните части - 3 или 9 часа постепенно в околоръст до добро отваряне. Когато цистоскопът не можеше да проникне първоначално в мехура се поставяше напред само влакното и се правеше вапоризация до достатъчно за работа разширение. /Фиг. 11/



Фигура 11. Техника на вапоризация при склероза на мехурната шийка.

В случаите, когато склерозата беше следоперативна рядко се отстраняваше допълнително тъкан от останалата евентуално простата. Когато склерозата беше първична практикувахме допълнително отстраняване на простатна тъкан за оформяне на по-добра фоса.

Операцията приключва аналогично на описаната при стандартната вапоризация техника с оглед на остиумите, фосата и сфинктера. Поставя се 20 Fr трипътен катетър и промивна система.

3.4. Вапоризация с цел дезобструкция при простатен карцином.

Вапоризацията с дезобструкционна цел при доказан простатен карцином се извършва много внимателно поради често променените анатомични съотношения. След идентификацията на остиумите и коликулус семиналис се преминава към вапоризация по стандартната техника - странични дялове, шийка, среден дял, апекс, като отнемането на тъкан цели оформяне на добър канал в простатната част и не се навлиза в дълбочина към капсулата. Вапоризацията при карциномите извършвахме с

120W, като тя е достатъчно ефективна, въпреки по-твърдата консистенция на туморната тъкан. Операцията обикновено протича по-бързо от тази при аденом със същия обем, поради това, че не се търси радикалност на вапоризацията. Поставя се 20Fr трипътен катетър и промивна система.

3.5. Енуклеационна техника с морселация.

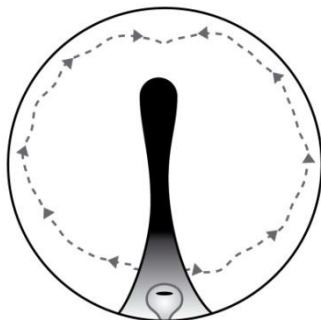
Като допълнение към лазерната система при енуклеациите на простатата се използва морселиращо (раздробяващо) устройство, чиято цел е отделената с лазера простатна тъкан да бъде раздробена и евакуирана от мехура.

Ние използвахме морселатор Piranha на фирмата Richard Wolf. При него се използва оптична система с 0 оптика и нефроскоп, който се съчленява към външния шафт на цистоскопа. През вътрешния шафт на нефроскопа се поставя самият морселатор. Той осъществява вакуум, с който се прихваща свободно движещата се енуклеирана тъкан и осцилиращо в две посоки ножче, извършващо самата морселация. Раздробената тъкан се евакуира чрез система от маркучи в контейнер и след това може да бъде измерена и изследвана хистологично.

Този тип оперативна техника бе предпочитана при големи обеми на простатата - над 120 куб.см, както и в случаите, когато е било наложително хистологично изследване.

Технически самата енуклеация бе извършвана по две техники. Част от случаите бяха оперирани като се резецираше аденома с лазер на 3 части. Започваше се с резекция от шийката на 5 и 7 часа като разрезите достигаха в дълбочина до капсулата и се продължаваха до апекса, непосредствено до коликулус семиналис. Идентифицираше се капсулата до коликулуса и целият, оформен от разрезите, централен триъгълник, който съдържа средния дял, се повдигаше механично с върха на цистоскопа и чрез лазерна резекция напред до мехурната шийка в план, непосредствено над капсулата. Висящата отпред част се резецираше хоризонтално с лазера и тъканта се освобождаваше в мехура. Извършваше се щателна хемостаза. След това се отделяше един от средните дялове като с лазера се извършваше дъговидна резекция от 12 часа, латерално до коликулуса назад. По същия начин механично и с лазер се отделяше тъканта до свободно състояние в мехура. Аналогично се постъпваше и със срещуположния дял. Когато и 3 части се намираха свободни в мехура се

осигуряваше добра хемостаза на капсулата и с вапоризация се премахваха останали неравности от тъкан. /Фиг. 12/



Фигура 12. Енуклеационни планове.

При другият тип енуклеационна техника се отделяше цялата простата ан блок. Започваше се с оформяне на канал на 12 часа, служещ за анатомична ориентация и циркулация на течността. В областта пред коликулуса се идентифицираше капсулата и се оформяше резекционен план с лазера в двете посоки нагоре пред сфинктера, до съответно 2 и 11 часа. Отпрепарирането продължаваше напред до мехурната шийка с постоянна хемостаза до достигане на мехура. След това резекцията се довършваше по диаметъра на мехурната шийка до пълното отделяне на цялата простата. Следваше идентификация на остиумите и щателна хемостаза на ложето.

Морселационната фаза започва с поставянето на морселатора, задължително в посока нагоре в пикочния мехур. Тази част от операцията изисква добра видимост, тъй като морселаторът при неправилно манипулиране би могъл да подхване мехурната лигавица и да предизвика перфорация. Фазата на раздробяване отнема различно време, може да достигне до 1 час, в зависимост от обема на енуклеираната тъкан. Морселацията на цялостно отделена простата е по-трудна, поради по-голямата и тежест и по-трудното и фиксиране от вакуума. Белег за ефективност е количеството тъкан, което се натрупва в контейнера. При привършване на морселацията се изважда устройството, прави се нов оглед на фосата, остиумите и сфинктера и се поставя 20 Fr трипътен катетър и промивна система.

4. Регистриране на ранни и късни хирургични усложнения.

Регистрирахме ранните хирургични усложнения в непосредствения следоперативен период.

Хематурия, изискваща хемотрансфузия. Това усложнение наблюдавахме много рядко, поради първично добрия хеMOSTАТИЧЕН ефект на лазера. Обикновено това бяха пациенти след енуклеирани големи простатни жлези с протрахиран ход на морселационната фаза, както и такива с вапоризация и повишили кръвното налягане следоперативно, на фона на болкова стимулация или с неефективно контролирана хематурия. При тези пациенти се коригираха кръвните показатели и не се наложи предприемането на допълнителна хирургическа хеMOSTАЗА.

Друго ранно усложнение бе **уроинфекцията**, манифестирана с фебрилитет, промени в кръвната картина и в редки случаи с появата на хемодинамични прояви. Тя се наблюдаваше както при пациенти с постоянни катетри предоперативно, така и при такива, които не са били катетеризирани. Пациентите бяха лекувани с комбинация от 3-та генерация цефалоспорин, аминоглюкозид и в някои случаи метронидазол. Прилагаха се водно-солеви разтвори и поддържащи хемодинамиката препарати.

Като ранно усложнение проследявахме за наличието на **инконтиненция**, при манифестирането на която в период след 30 следоперативен ден прилагаме М-холинолитици, най-често Толтеродин - 2мг./дн. При някои пациенти такава терапия се продължаваше до 6 месеца за корекция на мехурната нестабилност.

Като късно усложнение проследявахме за появата на **уретрални стриктури**. Стандартно провеждахме контролна урофлоуметрия на 45 ден следоперативно, но при нея рядко се демонстрираха стриктури. При провежданите на 12 месеца контролни прегледи следоперативно се събираше анамнестична информация за състоянието на уринирането и появата на промени в дебита, като при нужда се провеждаше урофлоуметрия или уретроцистоскопия.

IV. Резултати.

1. Клинико-епидемиологични резултати от собствения материал.

1.1. Разпределение по обем на жлезата.

Пациентите бяха разпределени в няколко групи в зависимост от обема на жлезата.

От табл. 1 се вижда, че:

- Най-често срещаният обем на простатата е 50-99 г. – при 215 (55%) от пациентите, следван от 150-199 г. с 63 (16%);
- Най-малко са случаите с обем до 49 г. – 34 или 9% от извадката.

Таблица 1: Разпределение на случаите по обем на простатата

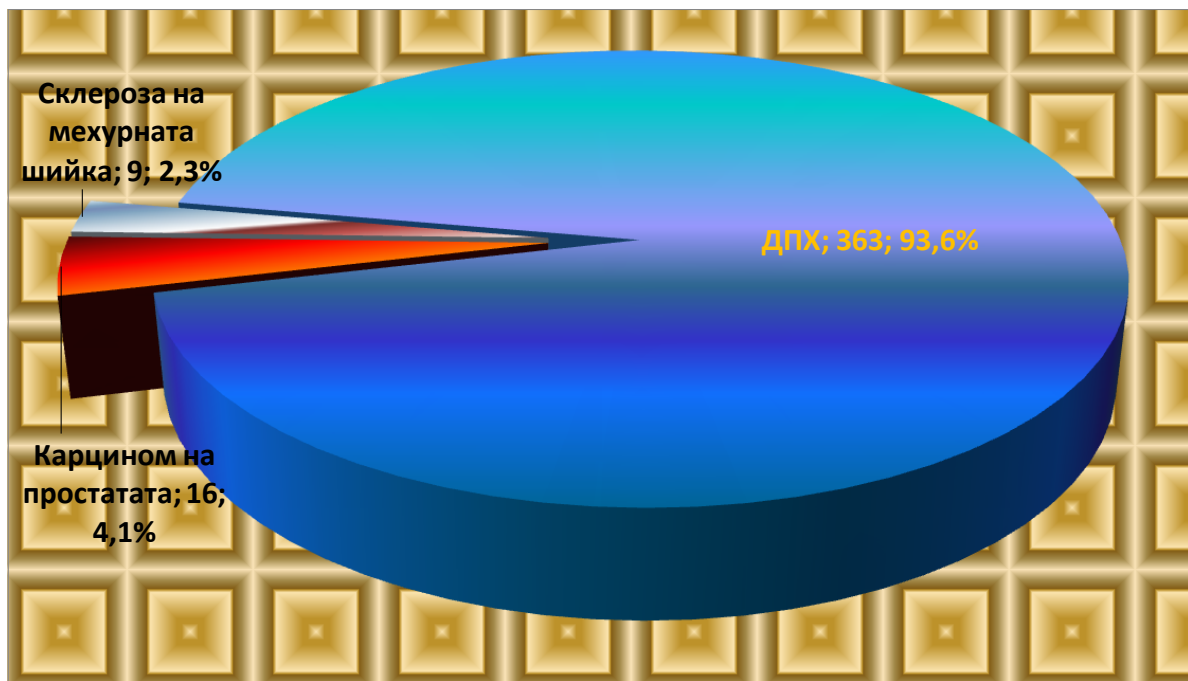
Обем на простатата (гр)	Брой	%	Sp
До 49	34	8,76	1,44
50 – 99	215	55,41	2,52
100 – 149	53	13,66	1,74
150 – 199	63	16,24	1,87
200+	23	5,93	1,20
Всичко	388	100,00	

Пациентите с екстремни стойности на простатния обем бяха включени в обща група - над 200 куб.см, като сме оперирали и случаи с обем над 300 куб. см.

1.2. Разпределение по диагноза.

Пациентите се разпределиха в 3 групи по диагноза.

В преобладаващата част от случаите диагнозата е ДПХ – 363 (94%), следвана от карцином на простатата с 16 (4%) и на последно място – склероза на мехурната шийка с 9 случая (2%) /Фиг. 13/



Фигура 13: Разпределение на пациентите по диагноза

1.3. Разпределение на пациентите по вид на приложената операция.

Малко над 3/4 от пациентите (78%) са с вапоризация, следвани от тези с енуклеация – 86 (22%) /Фиг. 14/



Фигура 14: Разпределение на пациентите по вид на операцията

От Фиг. 14 се установява, че преобладаващият тип оперативна техника е вапоризацията, с повече от 3/4 от оперираните пациенти.

1.4. Приложение при придружаващи заболявания - сърдечно-съдови и диабет.

От табл.2 се вижда, че диабет предоперативно имат 39 (10,1%) от пациентите, като по-голямата част - 349 (89,9%) нямат това съпътстващо състояние.

На таблицата е разгледано и разпределението по вида операция в зависимост от наличието или не на диабет. Установява се, че няма сигнификантна връзка между наличието на диабет и вида оперативна интервенция.

Таблица 2: Анализ на връзката между наличието на диабет и вида на операцията ($p>0,05$)

Диабет	Статистика	Вид операция		Общо
		Вапорация	Енуклеация	
Няма	Брой	271	78	349
	%	89,7	90,7	89,9
Има	Брой	31	8	39
	%	10,3	9,3	10,1
Общо	Брой	302	86	388
	%	100,0	100,0	100,0

Резултатите по отношение на наличието на сърдечно-съдова патология или инфаркт предоперативно са представени на табл.3

Проучването демонстрира сърдечно-съдова патология или инфаркт в 94 (24,2%) от случаите и липса на такава при 294 (75,8%) от пациентите.

Същевременно се наблюдава статистически значимо по-висок процент на оперирани с вапоризация при пациентите със сърдечно-съдови заболявания или инфаркт (27 срещу 15% енуклеация) (табл. 3).

Таблица 3: Анализ на връзката между наличието на сърдечно-съдова патология или инфаркт и вида на операцията ($p<0,05$)

Сърдечно-съдова патология или инфаркт	Статистика	Вид операция		Общо
		Вапорация	Енуклеация	
Няма	Брой	221	73	294
	%	73,2	84,9	75,8
Има	Брой	81	13	94
	%	26,8	15,1	24,2

Общо	Брой	302	86	388
	%	100,0	100,0	100,0

Вапоризацията, осигуряваща по-добра хемостаза, е предпочетен метод при налична сърдечно-съдова патология.

2. Оперативни резултати.

2.1. Разпределението по IPSS и Qmax. Връзка между техните стойности пред- и следоперативно.

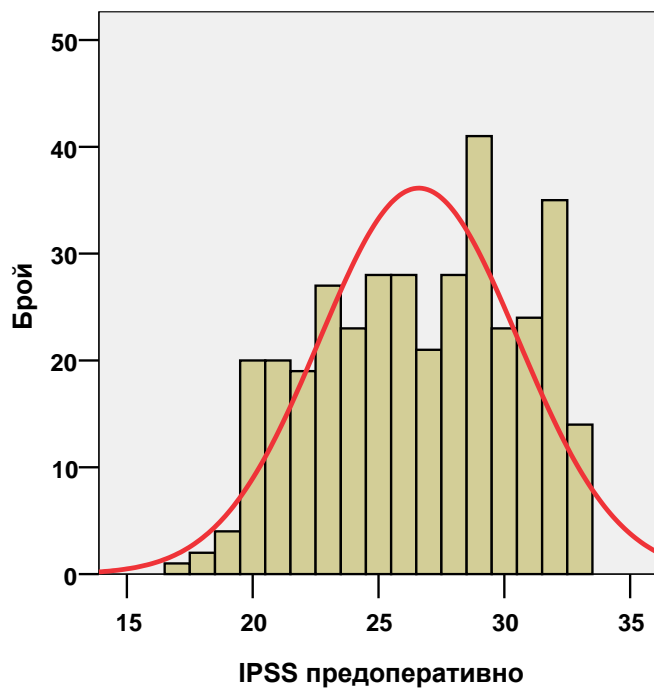
Нашите резултати по отношение на IPSS и обективния показател Qmax пред- и следоперативно са представени на фигурите по-долу. Изследва се тяхното разпределение и динамика след проведеното оперативно лечение.

От фиг. 15 се вижда, че:

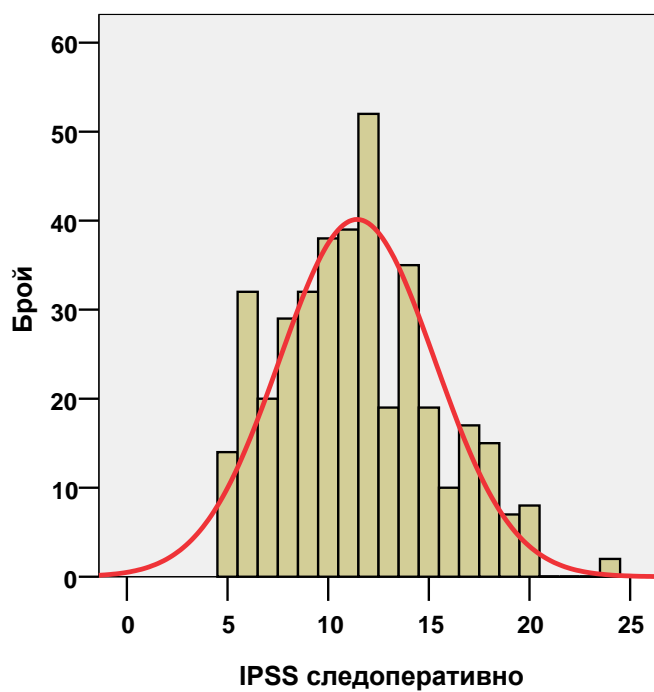
- Диапазонът на разпределение на IPSS предоперативно е между 17 и 33;
- Разпределението има сравнително равномерен характер.

Постоперативното разпределение е в по-ниски интервални граници между 5 и 24 и сравнително добре се вписва в кривата на нормалното разпределение. /Фиг. 16/

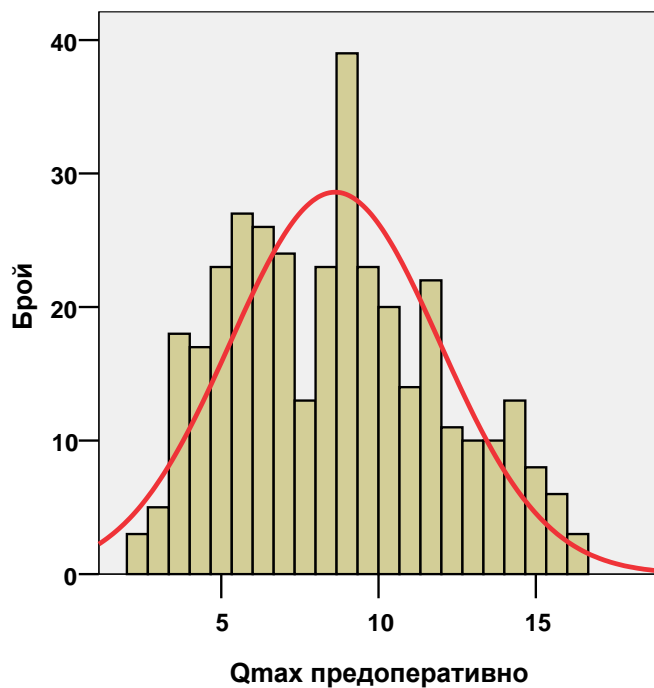
При Qmax по-ниските стойности са предоперативно, а по-големите – следоперативно. С по-голяма близост до нормалното разпределение е предоперативното. /Фиг. 17 и 18/



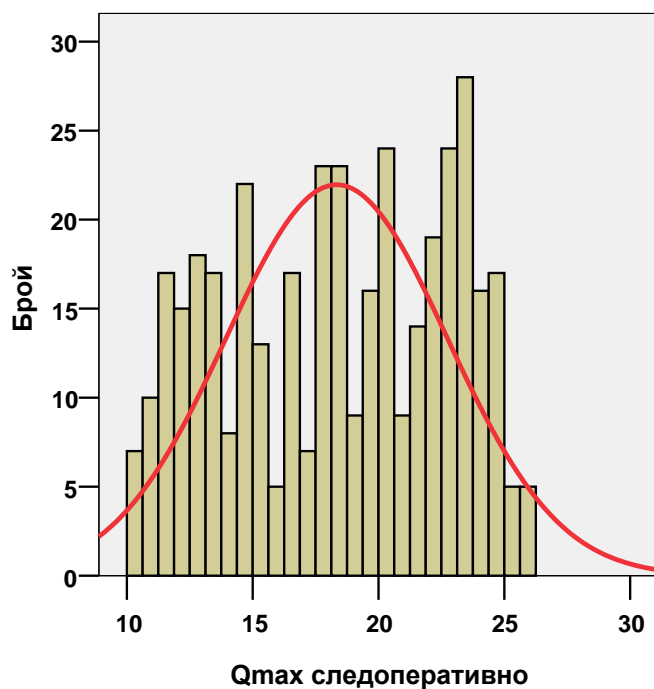
Фигура 15: Честотно разпределение на IPSS предоперативно



Фигура 16: Честотно разпределение на IPSS следоперативно



Фигура 17: Честотно разпределение на Q_{max} предоперативно



Фигура 18: Честотно разпределение на Q_{max} следоперативно

2.2. Връзка между вида операция и няколко изходни параметъра.

Нашите резултати по отношение на вида операция - вапоризация или енуклеация и предоперативните параметри - обем на простатата, PSA, възраст, IPSS и Qmax са показани в табл.4.

От резултатите става ясно, че:

- Има сигнификантна разлика между стойностите на всички разглеждани показатели при двата вида операция;
- Значимо по-високи средни стойности при енуклеацията се установяват при обем на простатата, PSA, възраст и IPSS предоперативно, както и статистически достоверно по-ниски стойности на Qmax предоперативно.

Таблица 4: Сравнителен анализ на обема на простатата, PSA, възрастта, IPSS и Qmax при двата вида операция

Показател	Вид на операцията				p
	Вапоризация (n=302)		Енуклеация (n=86)		
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Обем на простатата	76,48	29,73	185,40	38,72	<0,001
PSA	3,77	4,09	5,52	3,07	<0,001
Възраст	64,86	7,77	73,09	4,20	<0,001
IPSS предоперативно	25,41	3,57	30,82	1,72	<0,001
Qmax предоперативно	9,43	3,23	5,75	1,71	<0,001

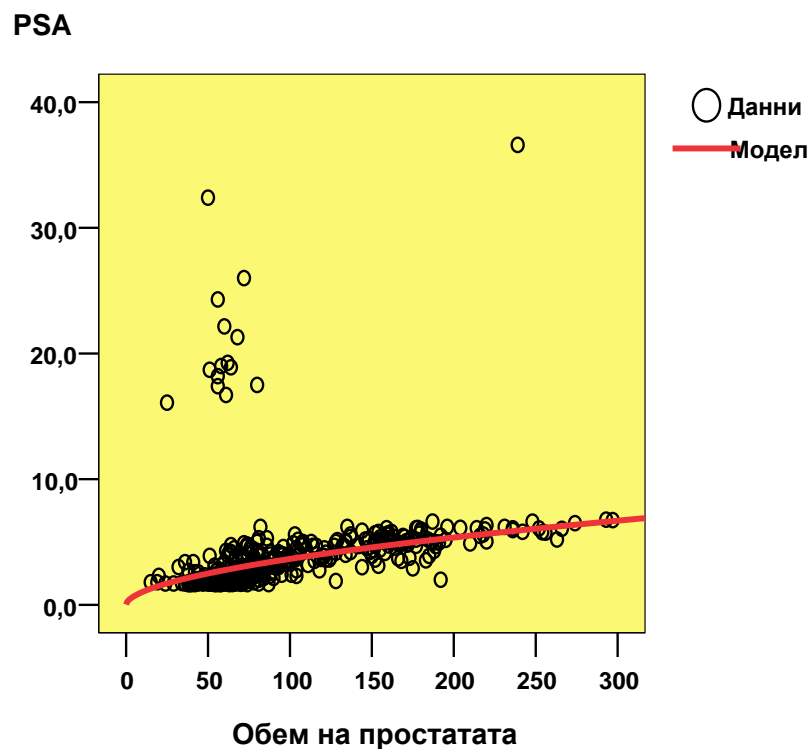
2.3. Връзка между PSA и обема на жлезата.

В клиничния материал ние изследвахме за наличието на връзка между стойността на PSA и простатния обем.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на зависимост между PSA и обема на жлезата. От изследваните 10 модела в процедурата “Curve estimation” на SPSS бе установено, че зависимостта се описва най-добре от показателен модел ($p < 0,001$, $R^2 = 0,262$) със следните параметри:

$$PSA = 0,290 * Vpr^{0,551},$$

където Vpr е обема на жлезата. Зависимостта има правопрпорционален характер, като увеличението на обема на жлезата води до увеличение на PSA. /Фиг. 19/



Фигура 19: Зависимост на PSA от обема на жлезата

2.4. Резултати по отношение на времето за премахване на катетъра.

При пациентите катетрите се извадиха следоперативно на 24,48 или 72 час, като се проведе анализ на връзката между вида операция, наличието на диабет, сърдечно-съдова патология, възраст и времето за премахване на уретралния катетър.

От табл. 5 се вижда, че:

- При 100% от пациентите с енуклеация времето за премахване на катетъра е до 24-ия час. Относителният дял е статистически достоверно по-висок от този на пациентите с вапоризация и премахнат катетър в рамките на едно денонощие;

- На около 73% от пациентите с вапоризация катетърът им се премахва през първите 24 часа, на 14% в рамките на 48 часа и на около 13% в рамките на три денонощия.

От табл. 6 и 7 става ясно, че няма сигнификантна връзка между наличието на диабет или сърдечно-съдово заболяване и времето за премахване на катетъра.

Таблица 5: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и вида на операцията

Време за премахване на катетъра (часове)	Статистика	Вид операция		p
		Вапоризация	Енуклеация	
24	Брой	221	86	<0,001
	%	73,2	100,0	
48	Брой	41	0	<0,001
	%	13,6	0	
72	Брой	40	0	<0,001
	%	13,2	0	
Общо	Брой	302	86	
	%	100,0	100,0	

Таблица 6: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и диабет

Време за премахване на катетъра (часове)	Статистика	Диабет		p
		Не	Да	
24	Брой	274	33	n.s.
	%	78,5	84,6	
48	Брой	38	3	n.s.
	%	10,9	7,7	
72	Брой	37	3	n.s.
	%	10,6	7,7	
Общо	Брой	349	39	
	%	100,0	100,0	

Таблица 7: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и сърдечно-съдова патология или инфаркт

Време за премахване на катетъра (часове)	Статистика	Сърдечно-съдова патология или инфаркт		p
		Не	Да	
24	Брой	233	74	n.s.
	%	79,3	78,7	
48	Брой	28	13	n.s.
	%	9,5	13,8	
72	Брой	33	7	n.s.
	%	11,2	7,4	
Общо	Брой	294	94	
	%	100,0	100,0	

Проведеният статистически анализ показва, че пациентите, при които катетърът е премахнат в рамките на едно денонощие са със сигнификантно най-висока средна възраст (табл. 8), докато при останалите две времена възрастта е статистически еднаква.

Таблица 8: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и възрастта

Време за премахване на катетъра (часове)	Възраст		
	n	\bar{X}	SD
24	307	67,47 ^a	8,02
48	41	63,90 ^b	6,34
72	40	63,58 ^b	7,28

2.5. Следоперативни компликации. Анализ.

Наблюдавахме следните следоперативни усложнения: късна хематурия, уретрална стриктура, преходна инконтиненция на урината, уроинфекция.

Резултатите по отношение на тези усложнения и анализ на връзката им с възраст на пациента, обем на жлезата и времето за премахване на катетъра са представени на следващите таблици.

От табл. 9 и 10 се вижда, че не се установява наличие на сигнификантна връзка между възникналите усложнения, възрастта и обема на простатата на пациентите.

От табл. 11 става ясно, че няма сигнификантна връзка между времето за премахване на катетъра и възникването на уретрална стриктура следоперативно.

Резултатите от табл. 12 показват, че пациентите с усложнение от преходна инконтиненция на урината, следоперативно имат статистически значимо по-малък процент с време за премахване на катетъра 72 часа в сравнение с тези без това усложнение.

Аналогичен резултат се наблюдава и при усложнението от уроинфекция следоперативно (табл. 13).

Наличието на късна хематурия следоперативно се свързва сигнификантно със значимо по-нисък процент на пациенти с време за премахване на катетъра 48 часа (табл. 14).

Таблица 9: Сравнителен анализ на възрастта при пациентите с и без следоперативно усложнение

Вид следоперативно усложнение	Не			Да			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Късна хематурия	380	66,79	7,89	8	62,00	7,89	n.s.
Уретрална стриктура	378	66,66	7,85	10	67,80	10,37	n.s.
Усложнение от преходна инконтиненция на урината	381	66,75	7,89	7	63,57	9,07	n.s.
Усложнение от уроинфекция	376	66,73	7,78	12	65,33	11,63	n.s.

Таблица 10: Сравнителен анализ на обема на жлезата при пациентите с и без следоперативно усложнение

Вид следоперативно усложнение	Не			Да			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Късна хематурия	380	100,86	55,71	8	89,13	38,06	n.s.
Уретрална стриктура	378	100,87	55,91	10	91,10	30,34	n.s.
Усложнение от преходна инконтиненция на урината	381	100,85	55,57	7	88,29	46,50	n.s.
Усложнение от уроинфекция	376	101,05	55,65	12	87,33	46,79	n.s.

Таблица 11: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и уретрална стриктура следоперативно

Време за премахване на катетъра (часове)	Статистика	Уретрална стриктура следоперативно		p
		Не	Да	
24	Брой	300	7	n.s.
	%	79,4	70,0	
48	Брой	39	2	n.s.
	%	10,3	20,0	
72	Брой	39	1	n.s.
	%	10,3	10,0	
Общо	Брой	378	10	
	%	100,0	100,0	

Таблица 12: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и усложнение от преходна инконтиненция на урината, следоперативно (p<0,05)

Време за премахване на катетъра (часове)	Статистика	Усложнение от преходна инконтиненция на урината, следоперативно		p
		Не	Да	
24	Брой	301	6	n.s.
	%	79,0	85,7	
48	Брой	40	1	n.s.
	%	10,5	14,3	
72	Брой	40	0	<0,05
	%	10,5	0	
Общо	Брой	381	7	
	%	100,0	100,0	

Таблица 13: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и усложнение от уроинфекция следоперативно ($p < 0,05$)

Време за премахване на катетъра (часове)	Статистика	Усложнение от уроинфекция следоперативно		p
		Не	Да	
24	Брой	296	11	n.s.
	%	78,7	91,7	
48	Брой	40	1	n.s.
	%	10,6	8,3	
72	Брой	40	0	<0,05
	%	10,6	0	
Общо	Брой	376	12	
	%	100,0	100,0	

Таблица 14: Анализ на връзката между времето за премахване на катетъра и късна хематурия следоперативно

Време за премахване на катетъра (часове)	Статистика	Късна хематурия следоперативно		p
		Не	Да	
24	Брой	300	7	n.s.
	%	78,9	87,5	
48	Брой	41	0	<0,05
	%	10,8	0	
72	Брой	39	1	n.s.
	%	10,3	12,5	
Общо	Брой	380	8	
	%	100,0	100,0	

2.6. Оперативен резултат - изразен чрез динамиката на IPSS и Qmax.

Нашите резултати по отношение на обективното подобрене на уринирането, изразено чрез динамиката на Qmax и субективното такова, чрез IPSS са представени на табл. 15.

От таблицата става ясно, че:

- При показателя IPSS се наблюдава сигнификантно намаление на средната аритметична стойност следоперативно, а
- При Qmax – статистически значимо увеличение на средната аритметична постоперативно.

Таблица 15: Сравнителен анализ на показателите IPSS и Qmax пред и следоперативно

Показател	n	Предоперативно		Следоперативно		p
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
IPSS	358	26,60	3,95	11,44	3,86	<0,001
Qmax	358	8,62	3,33	18,34	4,41	<0,001

3. Хистологични резултати.

Хистологични резултати получихме при енуклеираните пациенти - общо 86 пациента. При 85 пациента се потвърди диагнозата бенигна простатна хиперплазия, при 1 пациент се установи начален стадий на простатен карцином в преобладаваща доброкачествена простатна хиперплазия.

Глава V. Обсъждане.

1. Клинична характеристика на предоперативното разпределение и статус на пациентите.

1.1. Възрастов анализ.

В изследвания от нас контингент от 388 случая ние установяваме едно неравномерно разпределение по възраст на пациентите /Фиг. 2/. Максималният брой оперирани пациенти е в групата от 70-79г (166), следван от групата на 60-69г (113). Това разпределение съответства на прогресиращия ход на доброкачествената простатна хиперплазия с пик на изразеността на уринарните смущения в тази възрастова категория. Като процентно съотношение двете групи заедно правят (42,8% и 29,1% съответно) общо 71,1% от всички пациенти, т.е. между 60 и 79 години е съсредоточен основният брой пациенти, нуждаели се от оперативно лечение.

Тук трябва да се подчертае, че това представлява извадка на оперираните пациенти, а не епидемиологична такава на случаите с доброкачествена хиперплазия на простатата. В настоящето проучване са включени и пациенти с карцином на простатата и склероза на мехурната шийка, които имат различно епидемиологично разпределение по възраст съответно пикове на заболяемостта. Въпреки това, ние считаме, че описаното тук разпределение е най-силно повлияно от епидемиологията на ДПХ, поради значителния превес на пациентите с тази диагноза в общия брой.

Другата група с около 1/4 (24%,n=93) от пациентите е възрастта между 50-59 г. Това са пациенти с изразени оплаквания в сравнително по-ранна възраст, които са имали нужда от оперативно лечение.

В останалите възрастови групи - 40-49 г., 80-89 г. и над 90 г. се установяват малък брой пациенти, съответно – 8 (2,1%), 7 (1,8%) и 1 (0,3%). Смятаме, че това е предусловено от факта, че в по-младата възраст преобладава тенденцията за лечение на дизурията с медикаментозна терапия, както и изчаквателната стратегия. В тази възраст преобладава и броят на пациентите със склероза на мехурната шийка, при които с цел запазване на фертилитета се отлага моментът на оперативната интервенция.

Обратно на това, в категориите с напреднала възраст, над 80 г., се увеличава значително оперативният и анестезиологичен риск, които се

отчитат при взимането на решение за операция, въпреки благоприятния рисков профил на лазерната хирургия. При този тип високо-рискови пациенти често опциите са сведени до медикаментозната терапия с недостатъчен ефект или постоянна катетеризация. Друг фактор, оказващ влияние, е и по-малкият брой пациенти на такава възраст, тъй като тя се намира над средната продължителност на живота при мъжете в нашата страна.

Казуистично, вапоризация на простатата се извърши и при 1 пациент над 90 г. възраст, като считаме, че критерий за предел на възрастта би могло да е само общото състояние на пациента.

Средната възраст на изследвания от нас контингент е $66,69 \pm 7,91$ г. Подобно разпределение се наблюдава в средни и големи серии на чуждестранни автори. В голяма серия от 550 пациента Tasci AI (2011) описва средна възраст - 67,6 г., при които е извършена вапоризация на простатата с 120 KTP лазер. /129/

Подобно разпределение, средна възраст - 67 г. публикува Mosli HA (2012) за 103 пациента. /130/

Цитираните по-горе 2 чуждестранни серии наподобяват близко възрастовата структура на нашата извадка, въпреки че случаите им са само с доброкачествена простатна хиперплазия. Това подкрепя нашето становище, че разпределението, което описваме, е силно повлияно от преобладаващия брой случаи с ДПХ. Същевременно се демонстрира значителният диапазон от възрасти, при които сме приложили лазерната вапоризация или енуклеация на простатата.

1.2. Анализ на разпределението по обем на жлезата.

В нашето изследване се наблюдава много широк диапазон на обемите на оперираните простатни жлези, разпределени от нас за целта на анализа, условно в пет групи. (Табл.1) Използването на иригация с физиологичен разтвор и енуклеационната техника с морселаация прави възможно извършването на лазерна операция при много големи обеми на простатата, показани доскоро само за отворен достъп.

Съществуват различни критерии относно пределния обем за извършването на ТУРП или други трансуретрални процедури, според повечето автори това е 80-90 куб.см. Показанията биха могли да бъдат разширени до 100

куб.см при много добра техника на резекция или когато се цели дезобструкция без радикалност.

Според нашите данни при 139 (35,83%) от пациентите такава операция бе извършена при обеми на простатата, превишаващи 100 куб.см. Наблюдавахме разпределение почти по равно в групите 100-149 куб. см и 150-199 куб.см, съответно 53 (13,66%) и 63 (16,24%).

Считаме, че тъй като при нас обемът на простатата не е бил критерий дали да се извърши операция или не, това разпределение съответства на епидемиологичното разпределение на доброкачествената простатна хиперплазия по обеми. Отново с уточнението, че в описаните от нас случаи се касае и за още две нозологични единици - склероза на мехурната шийка и карцином на простатата. Обемът на простатата бе критерий за преценка на вида оперативна техника - вапоризация или енуклеация.

Основната част от случаите бяха с обем на жлезата между 50 и 99 куб.см, което позволяваше прилагане и на двата вида техника. Предвид времето и по-лесния метод на работа при вапоризация този тип обеми бяха третирани предимно чрез изпаряване. Прилагането на енуклеация при този тип пациенти е възможно и необходимо с оглед получаването на хистологичен резултат и експертиза. Материал за хистология би могъл да се получи при всеки пациент с вапоризация, теоретично, ако през някой от етапите на операцията се резецира простатна тъкан с резектоскоп. Ние не сме прилагали подобна манипулация, тъй като за вапоризация бяха определени пациенти с нисък риск от наличие на карцином на простатата - нисък PSA предоперативно и негативно ректално туше.

Оперирани жлези с обем над 200 куб.см - 23 (5,93%) - са сравнително малък процент от общия брой, в тях имаше и случаи над 300 куб.см. Ние преценихме, че за целите на анализа, те могат да се обединят в 1 група, на екстремни обеми. Тази бройка показва големите възможности на метода, като същевременно поради по-дългото оперативно време, необходимо за морселация на отделения обем значително се повишава натоварването на извършващия процедурата хирург и оперативният риск. Считаме, че лазерната хирургия би могла да замести отворената при подобни случаи, но при подходяща квалификация на екипа и добро общо състояние на пациента.

В цитираната по-горе чуждестранна серия на Tasci AI (2011) /129/ от 550 пациента се описва подобно на нашето разпределение по обема на жлезата със средна стойност - 72,93 куб.см, т.е в интервала от 50-99 куб.см.

В серия на Jeong CW (2012) за енуклеация на простатата с холмиум лазер при 140 пациента средният простатен обем е 62,7 куб.см в широк интервал от 21-162 куб.см. /131/

Първата серия е на оперирани само с вапоризация пациенти, а втората само с енуклеация. Прави впечатление съвпадението на разпределението в двете групи с нашите данни като преобладаващият простатен обем е в групата 50-99 куб.см, както и прилагането на енуклеацията като техника и при по-малки обеми на жлезите. Възможността за прилагане на вапоризация и енуклеация при равни условия при почти всички пациенти прави решението за това субективно по предпочитанията на хирурга. Въпреки това, ние сме се придържали към логиката за вапоризация при по-малки и енуклеация при по-големи обеми.

1.3. Анализ на разпределението по диагнози и вид на операцията.

Възможността за приложението на лазерната хирургия при различни нозологични единици е база за все по-широкото ѝ навлизане в урологичната практика. Тъй като вапоризацията не е възможност за радикално лечение на карцинома на простатата, прави впечатление порядкото ѝ използване в случаи с това заболяване - 16 (4%). /Фиг. 13/

Целта при този тип пациенти е дезобструктиране на долните пикочни пътища и евентуалното премахване на постоянен катетър, на фона на съпътстваща хормонална терапия. Използването на лазер при тази категория пациенти е много подходящо поради добрия хемостатичен ефект на техниката. При карциномите, поради променената морфология и неоангиогенезата овладяването на хеморагии при резекции с резектоскоп може да бъде предизвикателство. Лазерната дезобструкция протича щадящо без навлизане в дълбочина към простатната капсула. При карциномите нарастването и епителизацията на вапоризираната площ може да протече затегнато поради патологичната тъкан в съседство и дълбочина на раната, затова целта ни при тези пациенти е била да се премахне минимален обем, достатъчен за ефективна дезобструкция.

Считаме, че лазерната вапоризация дава възможност и за минимален риск от навлизане на карциномни клетки в кръвообращението и съответно риск от допълнителна дисеминация. Под вапоризираната част се разполага тънък слой карбонизирана и след това коагулирана тъкан, в който съдовете също са коагулирани. Този профил на термичния ефект в дълбочина осигурява нисък риск от навлизане на карциномни клетки в кръвообращението.

От проучването ни се установи, че основната част пациенти е била с ДПХ - 363 (94%). Това е и основното предназначение на лазерната хирургия на простатата, в частност вапоризацията и енуклеацията.

По-голямата част от публикуваните чуждестранни серии са за приложение при ДПХ. Съществуват малко съобщения за приложението на лазерната хирургия при карцином на простатата, както в цитирания от нас по-горе Cheng (2012). /120/

Прави впечатление малкият брой пациенти - 13, подобно на цитираната от нас бройка. Причина за това, според нас, е малкият брой случаи на авансирал карцином в развитите страни, както и все още тясното разпространение на лазерната техника. Друг фактор е и малкият индивидуален опит на уролозите с приложение на лазер за дезобструкция.

Ние наблюдавахме склероза на мехурната шийка при 9 (2%) от пациентите, като тази бройка не съвпада с реалното епидемиологично разпределение по диагнози. Както уточнихме по-горе, наличието на това заболяване в по-млада възраст ограничава приложението на хирургията при тях въобще, с оглед запазване на репродуктивните възможности. Операция бе извършена в случаите на пациенти с по-напреднала възраст и приключили репродуктивни намерения.

Повечето чуждестранни автори не цитират отделно извършването на вапоризация за склероза на мехурната шийка, а ги включват в група с ДПХ и по-малки обеми на жлезата. Ние считаме, че за предпочитане е да се опишат отделно, поради различния тип нозологична единица и постоперативно развитие. Така се избягва и неточността от „регистрирането“ на заболяемост от ДПХ в сравнително млада възраст при липса на хистологични данни за такава.

При пациентите приложихме двете описани оперативни техники - вапоризация и енуклеация, като разпределението бе със значителен превес на вапоризациите - 302 (77,8%). /Фиг. 14/

Както описахме по-горе, в различните обеми на жлезите могат да се приложат и двете техники, като някои автори прилагат енуклеация при екстремно малки жлези - под 30 куб.см. Това е съпроводено с повишен риск от перфорация на капсулата и увреждане на областта на тригонума, както и с не малък риск от инконтиненция на урината.

Нашият опит показва, че вапоризацията е за предпочитане при по-малки жлези и когато анестезиологичния и общ риск при пациента е повишен. Енуклеацията е за предпочитане при по-големи жлези и когато рискът от кръвене не е висок. Смятаме, че това разпределение е повлияно също от нашата крива на опита, тъй като в началото прилагаме само вапоризация и едва след натрупване на известен опит, около 50 пациента, започнахме да прилагаме енуклеация.

Енуклеирани бяха 86 (22%) от пациентите, като при някои основна причина за този избор бе необходимостта от хистологичен материал. В тази група попадат и жлезите с екстремни обеми, при които ефективната вапоризация би отнела много време и енергия.

1.4. Анализ на предоперативния статус на пациента и коморбидитет.

От възрастовото разпределение се вижда, че по-голямата част от оперираните от нас пациенти са в напреднала възраст, често свързана с други придружаващи заболявания и преживени такива. В хода на предоперативната подготовка ние изяснихме статуса по отношение на много заболявания и хирургични процедури за оценка на оперативния и следоперативен риск. За целите на анализа определихме за важни наличието или не на диабет, поради повишената вероятност за увреждания на различни органи и риска от инфекция. Както и сърдечно-съдовите заболявания, като тук включихме инфаркта на миокарда, коронарните или артериални стентове, сърдечна недостатъчност, венозната патология - тромбофлебит, и други сърдечни болести като ИБС, аритмия и т.н.

Считаме за важно да се подчертае, че лазерна хирургия извършихме при пациенти с антиагрегация с аспирин до 150мг/дн, а пациентите на кумаринови производни третирахме с предоперативен 3-дневен курс с

нискомолекулярен хепарин, като подготовка и продължителност до 3 дни следоперативно.

Диабетът, сам като фактор, когато не беше свързан с допълнителна сърдечно-съдова патология, не повлия вида на оперативната намеса. (Табл.2)

Решението каква операция да се извърши бе взето с оглед на другите предоперативни фактори. Виждаме от таблицата, че разпределението в проценти на оперативните техники в двете групи без или с диабет е почти еднакво, съответно вапоризация - 89,7% към 10,3% и енуклеация - 90,7% към 9,3%. Базирайки се на големия брой пациенти в нашето проучване смятаме, че за лазерната хирургия на простатата, наличието само на диабет не е лимитиращ фактор по отношение на решението и конкретния избор на техника. Предоперативната подготовка с флуорохинолон и урокултурата дават възможност на хирурга да елиминира рисковете от това заболяване, когато не е придружено от друга патология.

По друг начин изглеждат нещата при сърдечно-съдовата патология. (Табл.3)

Наблюдаваме влияние на този коморбидитет върху избора на оперативна техника. Методът на избор при наличието на сърдечно-съдови заболявания е вапоризацията. На таблицата се визуализира статистически значим, по-голям брой пациенти - 81(26,8%) с вапоризация от тези с енуклеация - 13 (15,1%) и сърдечно-съдови заболявания.

Считаме, че тази разлика се дължи на по-малката сравнителна инвазивност на вапоризацията и нейната по-добра хемостаза, в сравнение с енуклеацията. Друг фактор е и по-продължителната процедура при енуклеацията, необходима за морселиране на отделената простата, както и по-големия риск от екстравазация на иригант при нея. При вапоризацията съдовете са по-добре коагулирани. Въпреки, че с доброто овладяване на енуклеационната техника контролът върху съдовете е сходен между двете техники.

Трябва да се отбележи, че в приведените от нас данни има случаи на комбиниране на диабет и сърдечно-съдова патология при едни и същи пациенти. При всички случаи, тази голяма извадка показва, че сърдечно-съдовият статус е водещ в изработването на стратегията за лечение и

оценка на риска. Принципно лазерната хирургия е особено подходяща при случаи с тежък морбидитет от сърдечно-съдови заболявания, при които конвенционалната хирургия носи значителен риск.

В цитирана от нас по-горе серия на Ruszat (2007) /121/ се описва приложението на фотоселективна вапоризация при голяма серия, 116 пациента, с различни схеми на антикоагулация или агрегация. Тази серия е само за пациенти с нарушения в хемостазата, дължащи се на терапия на придружаваща сърдечно-съдова патология.

Ние бяхме по-консервативни в подготовката и антикоагулационната терапия на пациентите, съгласно описания по-горе предоперативен протокол, като същевременно сме провеждали операция при пациенти със сериозен сърдечно-съдов риск, ASA 4, оценка.

Общият брой пациенти, които оперирахме със сърдечно-съдово заболяване, бе 94 (24,2%) като при тях не сме наблюдавали следоперативно усложнение, налагащо кръвопреливане.

Reich (2005), цитиран по-горе /123/, описва извършването на фотоселективна вапоризация при 66 пациента с ASA 3-4 рисков скор като също не наблюдава сериозни усложнения, свързани с оперативната намеса.

1.5. Субективни и обективни предоперативни показатели на уринирането (IPSS, Qmax) - анализ.

За обективизиране и стандартизирано сравнение с други публикувани серии ние използвахме международния скор на простатните симптоми - IPSS и урофлоуметричния показател Qmax.

Ние установихме скор на IPSS в сравнително широки граници предоперативно /Фиг. 15/ - от 17 до 33. Разпределението е равномерно, с почти изравнен брой пациенти в отделните стойности на този скор, с лек превес на 29. Наблюдава се преобладаване, в значителна степен, на пациентите със силно изразени оплаквания, т.е. в групата 20-35. Почти незначителен брой пациенти са със средно изразена симптоматика. Считаме, че това разпределение е много характерно, тъй като това е група, подбрана за оперативно лечение, с голям брой на извадката и са представени широка гама от възрасти.

Средната стойност на IPSS предоперативно е 26,6, която попада в групата на силно изразените оплаквания. Този тип пациенти са показани за оперативно лечение и възможностите за друг тип терапия при тях биха били ограничени.

Според нас, ограничаването само на групата с най-силно изразени оплаквания като кандидати за оперативно лечение е неподходящо, тъй като при някои от тези пациенти вече е налице увреждане на мехурната функция и те рядко имат задоволително подобрение по отношение на иритативните симптоми и вместимостта на мехура.

Ние смятаме, че анализът на предоперативния IPSS по отношение на иритативните симптоми, когато увеличението на скората е за сметка на тях, трябва да насочва мисленето на лекуващия уролог към оперативната опция. Допълнителното измерване на количеството урина в мехура, ехографски, при което пациента има почти императивно желание за уриниране, също може да демонстрира наличната хиперактивност и/или намален комплайънс.

Считаме, че при наличието на по-горе изброените обстоятелства пациентите трябва да се насочват към оперативно лечение, дори и при IPSS в групата на средно изразената симптоматика - <20 .

Изследваният от нас Q_{max} има градуален характер (стойностите не са цели числа), като разпределението му предоперативно е сравнително близко до нормалното. /Фиг. 17/

Q_{max} обективно ни информира за пиковия уринен дебит и при пациенти с обструкция той е сигнификантно изменен. В неговия анализ трябва да се отчете и силата на мехурното съкращение, което в началните фази на мехурна хипертрофия може адекватно да преодолява обструкцията и да заблуди преценката на лекуващия лекар. Комплексният поглед на всички данни от пациента предоперативно, е най-надежният път към правилния избор на лечение.

В нашето изследване ние наблюдавахме стойности на Q_{max} предоперативно в широки граници от около 1 до около 17 мл/с. Средната стойност на този показател за цялата извадка бе 8,6 мл/с.

Ниските части на тези стойности демонстрират силно затруднено уриниране, почти до накапване. Високите стойности над 15 мл/с показват

обструкция, в значителна степен търпима от пациентите. Ние предложихме оперативно лечение на тези пациенти, преценявайки, че сравнително подобрява Q_{max} се дължи на по-силна мехурна функция и взимайки предвид другите предоперативни обстоятелства. Преценката ни беше, че съществува риск за необратимо влошаване на мехурната функция в обозримо бъдеще.

При някои пациенти наблюдавахме изравняване на урофлоуметричната крива, с форма на плато. При тях ние очаквахме допълнително наличието на стриктура на уретрата.

За сравнение на предоперативните стойности на IPSS и Q_{max} ще приведем цитирана от нас серия /126/ на Malde (2012), който установява при 115 пациента предоперативно средни IPSS - 22 и Q_{max} 8.

При Mosli (2012), цитиран от нас /130/, се установяват предоперативно средни IPSS и Q_{max} съответно - 25,6 и 5,8.

И двете серии показват много близки до наблюдаваните от нас стойности.

2. Сравнителен статистически анализ на предоперативните показатели при двата вида операция - вапоризация, енуклеация. Ниво на достоверност ($p < 0,001$).

За по-точно разбиране на влиянието на различни предоперативни фактори върху решението какъв вид оперативна техника да се избере ние извършихме сравнителен статистически анализ на 5 показателя - обем на простатата, възраст, PSA, IPSS и Q_{max} . (Табл.4)

При обема на простатата установихме значима статистически разлика при средните стойности за вапоризация и енуклеация - съответно 76,48 и 185,40 куб.см. Това илюстрира нашия избор за оперативен метод при разлика в обема. При по-големите обеми с приоритет е използвана енуклеацията. Прави впечатление голямата разлика между двете средни стойности - повече от 100 куб.см.

Статистически значима разлика установяваме и при PSA. Средната стойност при пациентите с вапоризация е 3,77, а при тези с енуклеация 5,53. Тази разлика е логична на фона на голямата разлика в средните обеми на простатата, цитирани по-горе. Анализът на връзката между PSA и обем

на простатата в нашето проучване /Фиг. 19/ подкрепя наличието на тази разлика.

Средната стойност при вапоризация е под общоприетите граници на нормата за PSA - 4 нг/мл. При енуклеацията средната стойност е над 4 нг/мл, в т.н. сива зона 5-10 нг/мл. Ако използваме критерия плътност на PSA (PSA density), средната стойност на PSA, разделена на средния обем на жлезата, при енуклеираните пациенти получаваме 0,029. То е твърде далече от смятаното за критично ниво, при което трябва да се мисли за биопсия - 0,1 - 0,15. Трябва да се подчертае, че преценката за предоперативна биопсия е извършена при всеки пациент с повишен PSA, като рисковите са били биопсирани. Хистологичния резултат при енуклеираните пациенти беше допълнително ниво на сигурност по отношение на риска от карцином.

При възрастта се установява също статистически значима разлика с по-висока средна стойност при енуклеациите - 73 г., в сравнение с вапоризациите - 64,8 г. Тази разлика ние отдаваме на прогресиращия тип нарастване на обема при ДПХ, която е с най-голяма тежест в разглеждания от нас клиничен контингент. Тази сравнително не малка разлика в средните възрасти се отразява в разлики на обемите и съответно до различен избор на оперативна техника.

Ситуацията при IPSS е аналогична - статистически значима разлика на средните стойности, предоперативно, между двете оперативни техники. При енуклеацията средно - 30,82, при вапоризация средно - 25,41. Това е израз на значително по-силно изразената симптоматика, свързана с по-големите предоперативни обеми и съответно обструкция при енуклеираните пациенти. Считаме също, че голям принос за по-висок IPSS дават и засилените иритативни мехурни симптоми, тъй като възрастта е по-голяма при енуклеираните пациенти, резултиращо в по-дълго негативно въздействие на обструкцията върху мехурната функция.

Логично на нашите очаквания при средните стойности за Q_{max} наблюдавахме статистически по-добри показатели при вапоризация - 9,43 мл/с в сравнение с тези при енуклеация - 5,75. Това демонстрира по-добрата функция при първия вид оперативна техника. Ние го отдаваме на по-малките средни стойности на обема на жлезата, както и на по-краткото действие на обструкцията върху мехурната функция при пациентите от

групата с вапоризация. При енуклеираните пациенти съществува събиране на неблагоприятното действие на обструкцията от обема и нейната продължителна експозиция.

Обобщено, проведенният анализ на тези 5 предоперативни показатели показва по-комплицирано (утежнено) състояние на пациентите в групата с енуклеация по всичките 5 показателя, в сравнение с тези с вапоризация.

Допълнително извършеният от нас регресионен анализ за установяване наличието на зависимост между PSA и обема на жлезата показва, че съществува такава връзка /Фиг. 19/. Зависимостта е правопрпорционална като увеличаването на обема води до увеличение на PSA.

Прави впечатление сравнително добрата групираност на данните около кривата на модела, което отдаваме на преобладаващите случаи с ДПХ в нашата извадка, както и на селектираността на контингента – пациенти, подходящи за оперативно лечение.

Ние сравнихме нашите резултати с тези цитирани от Младенов Д. (2007) /132/, който установява подобна зависимост при регресионен анализ на голяма серия от пациенти - 1218, с ДПХ.

3. Клинична характеристика на следоперативните резултати - анализ.

3.1. Субективни и обективни следоперативни показатели (IPSS, Qmax) - анализ.

Ние анализирахме данните за следоперативните показатели - IPSS, Qmax с цел да установим динамиката в тяхното развитие и оценката на пациента по отношение на подобрението.

При IPSS се установи следоперативно разпределение в по-ниски интервални граници 5-24, в сравнение с предоперативно, като то е близко и се вписва добре в кривата на нормалното разпределение /Фиг. 16/. Промяната от сравнително равномерно, предоперативно към нормално, следоперативно разпределение ние отдаваме на въздействието на оперативната интервенция и голямата извадка.

Интервалните граници показват наличие на стойности в областта на слабо, средно и силно изразените симптоми. Този следоперативен скор е зависим от първоначалния предоперативен такъв, като считаме, че при по-високите стойности силно влияние оказва влошената мехурна функция при

продължителната обструкция и по-големия простатен обем. Подробен статистически анализ е проведен в раздела за динамика на подобрението.

Намалението на IPSS, следоперативно отразява подобрение в сбора от симптоми, отчетено от пациентите.

Qmax следоперативно се демонстрира с по-високи стойности като те са в интервала 10 - 27 мл/с. /Фиг. 18/

Разпределението следоперативно се отдалечава от нормалното и има по-равномерен характер. Увеличението на стойностите на Qmax показват подобряване в динамиката на уринния поток и са обективен показател за състоянието на долните пикочни пътища.

Аналогично на приведеното по-горе за IPSS се наблюдават гранични стойности, които попадат в областта на средно изразена обструкция - около 10 мл/с, такива под нормата - 20 мл/с до напълно нормални стойности над 25 мл/с. Считаме, че запазването на стойности под нормата се дължи допълнително на влошената мехурна функция като контрактилитет и вместимост. Наблюдението на формата на урофлоуметричната крива бе информативно за суспекцията на късно усложнение от уретрална стриктура.

3.2. Статистически анализ на динамиката на позобрението. Ниво на достоверност ($p < 0,001$).

В нашето проучване проведохме статистически анализ на промяната на средните стойности за субективното подобрение, изразено чрез скората IPSS и обективното такова изразено чрез урофлоуметричния показател Qmax. (Табл.15)

В голяма степен това разглеждане показва смисъла от оперативното лечение, проведено при пациенти с различаващи се в широки граници предоперативни статуси.

При IPSS установяваме сигнификантно намаление на средната аритметична стойност следоперативно в сравнение с предоперативно - съответно 11,4 и 26,60 . Забелязваме миграцията от групата на силно изразената симптоматика към долната граница на средно изразените симптоми. Средното намаление на скората е около 15 единици. Считаме, че това намаление би могло да доведе до достигане на нормални стойности

при по-малки предоперативни скорове, в условията на променена парадигма за по-ранно извършване на операция при пациентите.

Разглеждането на средните стойности за Q_{\max} демонстрира промяна от 8,63 предоперативно на 18,34 мл/с следоперативно. Прави впечатление, че средната стойност предоперативно е доста ниска, в границите на силно изразена обструкция - под 10 мл/с. Същевременно средната следоперативна е под нормата, но близко до нея. Това показва, че възстановяването на абсолютно нормални стойности на уринния поток следоперативно е трудно и се получава при част от пациентите. Фактори, влияещи върху този показател са както анатомията на долните пикочни пътища, така и състоянието на мехурната функция. Средната стойност на разликата преди и след операцията е около 10 мл/с.

За сравнение в динамиката на IPSS и Q_{\max} разглеждаме чуждестранни серии - Nai MA (2009), който публикува резултатите от 321 пациента с фотоселективна вапоризация на простатата. /133/

Установените от него средни стойности за IPSS, предоперативно и следоперативно са съответно - 24 и 5, като средната стойност на разликата е 19 единици.

За Q_{\max} той цитира средни стойности, предоперативно и следоперативно съответно - 8,6 и 21,1 мл/с. Изходният Q_{\max} тук напълно съвпада с нашия.

Резултатите и за двата показателя в тази серия в значителна степен се доближават до наблюдаваните от нас.

В друга, цитирана вече от нас, серия на Mosli (2012) /130/ при 103 пациента той установява динамика на средния IPSS, съответно от 25,6 на 7,4 след операцията, разлика от около 12 единици. При Q_{\max} промяната е от 5,8 на 20,4 мл/с, разлика от около средно 14 единици.

Прави впечатление оставането на Q_{\max} следоперативно под нормата, в областта на 20 мл/с, аналогично на наблюдаваното от нас.

3.2. Време за премахване на катетъра - анализ.

Премахването на уретралния катетър следоперативно се съобразяваше с вида на операцията и нейното протичане, както и с необходимостта от промивна система. Допълнителна роля в преценката ни оказваше и общото състояние на пациента. В много чуждестранни центрове след PVP не се

поставя промивна система. Ние смятаме, че такава система е необходима и дава възможност за по-гладко протичане на следоперативния период и по-добра преценка на момента за сваляне на катетъра.

Ние свалихме уретралните катетри при пациентите на 1,2 или 3 ден следоперативно и групирахме случаите в 3 групи по този показател. При разглеждането на разпределението в тези групи по вид на операцията - вапоризация или енуклеация, ние установихме, че при 100% от енуклеираните пациенти катетърът е бил свален до 24 час. (Табл.5)

Този резултат отдаваме на добрата хемостаза на простатното ложе, която се извършва в края на енуклеацията, преди фазата на морселаация, продължителността на морселационната фаза, през която е налична постоянна иригация, осигуряваща допълнително време за съдовата хемостаза в ложето. Сериозно значение оказва и фактът, че при енуклеацията се отдава значително по-малка енергия от лазера в областта на и около простатата, което е предпоставка за по-малка изразеност на дизуричните оплаквания следоперативно. При някои пациенти се е налагала рекатетеризация по повод на дизурия, в непосредствения следоперативен период.

При вапоризацията основната част от катетрите са свалени до 24 час - 73,2%. В двете групи - 2 и 3 ден се наблюдават равни бройки от пациенти, съответно 41 и 40. Считаме, че този факт се дължи на големите количества енергия, необходими за вапоризацията на големи жлези, предизвикващ коагулация под вапоризираната зона на голяма площ. Нашата цел е била избягване на вторичната рекатетеризация при тежка дизурия следоперативно.

Проведохме изследване също и за наличието на връзка между времето за сваляне на катетъра и възрастта на пациентите. (Табл.8)

Демонстрира се статистически, че пациентите, при които катетърът се премахва до 24 час са с най-висока средна възраст - 67,47 г., като при останалите две времена статистически възрастта е еднаква. Този факт отдаваме на това, че при по-голямата част от изследвания контингент катетърът бе премахнат до 24 час (79,3%), както и на възрастовата характеристика на цялата извадка - средната възраст е 66,69 г. Забелязва се почти пълното съвпадение на тези две стойности.

При разглеждане за наличие на връзка между предоперативния коморбидитет и времето за премахване на катетъра пациентите се разпределиха в 3 групи по време и наличие на диабет или сърдечно-съдово заболяване.

В статистиката за диабет (Табл. 6) се установиха несигнификантни разлики в процентите за 3-те времеви категории по отношение на диабета. Считаме, че съвременните средства за контрол на диабета и предоперативната подготовка, провеждана по протокол от нас, са осигурили неповлияване на това заболяване върху непосредствения следоперативен период и времето за сваляне на катетъра.

При сърдечно-съдовите заболявания (Табл. 7) наблюдаваме аналогична картина за липса на връзка с времето за сваляне на катетъра - процентното разпределение е с несигнификантни разлики в 3-те времеви категории. Според нас освен добрият контрол на предоперативния морбидитет при сърдечно-съдово болните важна роля играе и ниско инвазивният характер на интервенцията с лазер.

4. Следоперативни усложнения, връзка с други величини и коморбидитет - статистически анализ.

В следоперативния период сме наблюдавали следните видове усложнения (Табл.9):

- Късна хематурия (след първия месец) при 8 пациента (2%). Този тип хематурия, късно в следоперативния период, се дължи на отпадането на некротична материя в участък с по-силно изразена коагулация, като в дълбочина се отварят активни съдове. Значение има и неспазването от пациента на умерен тип физическо натоварване в препоръчаните 6 седмици следоперативно, необходими за пълна реепителизиция на фосата. В единични случаи сме рекатетеризирали и сме включвали промивка. Обикновено увеличаването на течностния прием е било достатъчно.

- Уретрална стриктура при 10 пациента (2,5%). Това усложнение наблюдавахме като късна поява, след 1 година. Лечението бе с вътрешна уретротомия. Трябва да се отбележи, че при някои пациенти бе рецидив от съществуваща предоперативно уретрална стриктура, която ние коригирахме в началната фаза на операцията.

- Преходна инконтиненция на урината - при 7 пациента (1,8%). При описаните пациенти ние прилагаме М-холинолитик след изтичане на 1 месец от операцията, най-често Толтеродин -4мг/ден, като курса продължаваше 3-6 месеца до клинично подобрене. Считаме, че това нарушение бе свързано с хиперактивността на мехура, тъй като се повлия успешно при всички пациенти от медикаментозната терапия. Друго важно за нас наблюдение беше възможността пациентът да спре струята при наблюдаването от нас уриниране, при сваляне на катетъра, непосредствено след като напълвахме мехура с физиологичен разтвор.

- Уроинфекция - при 12 пациента (3%). Уроинфекцията се демонстрираше с промени в кръвната картина и втрисане, въпреки прилаганата от нас предоперативно профилактика с Левофлоксацин - 500 мг/ден. Този тип пациенти лекувахме с венозна антибиотична терапия по урокултура, водно-солеви разтвори и поддържащи хемодинамиката пресори.

Проведеният от нас анализ за връзка между наличието на следоперативни усложнения и възрастта на пациентите (Табл.9) установи, че няма такава сигнификантна връзка.

Средната възраст за пациентите по четирите групи усложнения е сравнително еднаква за тези, които са имали, и тези без усложнения. Цитираните средни възрасти са близки до средната за възрастта на цялата извадка. Считаме, че тази близост се дължи на много малкия процент усложнения и тяхната малка относителна тежест в обема на извадката.

Аналогичен анализ проведохме и за наличието на връзка между обема на жлезата и следоперативните усложнения. (Табл.10). Предположението ни бе, че големите обеми предполагат по-висок риск от усложнения следоперативно поради по-трудната технически и по-дълга интервенция. Установи се липса на статистически сигнификантна връзка с обема на жлезата. Средните обеми по групи в таблицата са близки.

Продължителната катетеризация увеличава риска от уретрални стриктури. В изследвания от нас клиничен контингент анализирахме статистически за наличието на връзка между времето за премахване на катетъра и появата на уретрална стриктура. (Табл.11). Установихме, че не съществува сигнификантна връзка между двата факта. Процентното разпределение във 3-те времеви групи на пациентите със и без стриктура остана сравнимо. Смятаме, че тъй като периодът за катетеризация е много малък - 1-3 дни,

като при 79% е само 1 ден, той не повишава риска от развитие на уретрална стриктура. Трябва да се отбележи, че наблюдението в нашия случай е 2 години, а уретралната стриктура е сравнително късно усложнение. При наблюдение до 5 години броят на това усложнение би могъл да се увеличи. При всички случаи това обаче едва ли би променило нашето наблюдение за липса на връзка. Според нас основен остава благоприятният факт, че следоперативната катетеризация е пределно кратка.

В нашия анализ за наличие на сигнификантна връзка между времето за премахване на катетъра и усложнението от преходна инконтиненция на урината (Табл.12) наблюдаваме, че по-голямата част от случаите са в групата с премахнат катетър до 24 час. Установява се сигнификантна връзка само в групата до 72 час, като процентът на тези с инконтиненция е по-малък от тези, които нямат. Това би могло да се тълкува, че удълженият престой на катетъра намалява риска от това усложнение.

Същата логика откриваме при търсенето на зависимост от времето за премахване на катетъра и усложнението от уроинфекция следоперативно (Табл.13). Тук установяваме, че най-големият брой пациенти с уроинфекция е в групата със свален катетър до 24 час. Ние смятаме, че влияние тук оказва относително най-големият брой пациенти в тази времева група.

Сигнификантна връзка откриваме в групата до 72 часа, при която процентът на пациентите без уроинфекция е по-голям от този в групата с уроинфекция. Нашето мнение е, че това се дължи на по-добрата иригация при катетеризираните пациенти, както и на невъзможността за натрупване на некротични материи и тяхното евентуално инфектиране.

При изследването за статистически сигнификантна връзка между времето за премахване на катетъра и късната хематурия следоперативно (Табл.14) установяваме наличие на такава само в групата със свален катетър до 48 час. Значимо по-нисък е процентът пациенти с късна хематурия при тази група. Този факт показва, че най-вероятно оптималният момент за премахване на катетъра по отношение на късната хематурия е 48 час.

Разгледаните факти и връзки показват, че реално действие върху някои от следоперативните усложнения оказва времето за престой на катетъра слеоперативно. Други фактори, като възрастта и обемът на простатата,

които интуитивно очакваме да оказват влияние, нямат сигнификантно значение.

5. Предимства на PVP Зелен лазер.

В анализираниите и описани по-горе резултати ясно проличават предимствата на лазерната хирургия на простатната жлеза. Те произтичат от физиката на използваната енергия, възможността тя да бъде доведена безопасно до органа и да бъде управлявана активно от хирурга.

Основно предимство е нейната широка приложимост, както се демонстрира от възрастовото разпределение и това по обеми /Фиг.2 и Табл.1/. Голяма част от оперативните техники са ограничени от тези два фактора и позволяват приложение в определени техни граници. PVP може да се извършва и при изключително напреднала възраст, над 90 години.

Друго основно предимство е приложението при пациенти със сериозен коморбидитет, характерен за възрастовата предилекция на ДПХ и другите простатни патологии. Сърдечно-съдовата патология, антиагрегацията и антикоагулацията не ограничават приложението на PVP, а напротив - тази популация пациенти може да бъде оперирана и съответно да профитира от добрата хемостаза при тази хирургия. Разработените 2 различни оперативни техники със Зелен лазер - вапоризация и енуклеация показват различен профил на безопасност и предпочитание при тази група пациенти, онагледено в Табл.3. При императивно показание за най-малък риск от кървене за предпочитание е вапоризацията.

Съществено предимство е и възможността от приложението на PVP при различни патологии - ДПХ, карцином на простатата, склероза на мехурната шийка. /Фиг. 13/

Ефективността на PVP за преодоляване на обструкцията, сравнено с други оперативни техники, е също значително предимство. Това се демонстрира от статистически сигнификантните изменения следоперативно в стойностите на IPSS и Qmax. Табл.15.

Бързото сваляне на уретралния катетър следоперативно е предимство, което оказва влияние върху усложненията от инфекция и уретрална стриктура в среден и далечен времеви период.

Като предимство може да се разглежда и изключително късия болничен престой на пациентите следоперативно - обикновено 24 часа, което в страни с високи стойности за леглоден формира сериозен икономически резултат.

6. Терапевтично поведение, сравнено с резултати на чуждестранни автори.

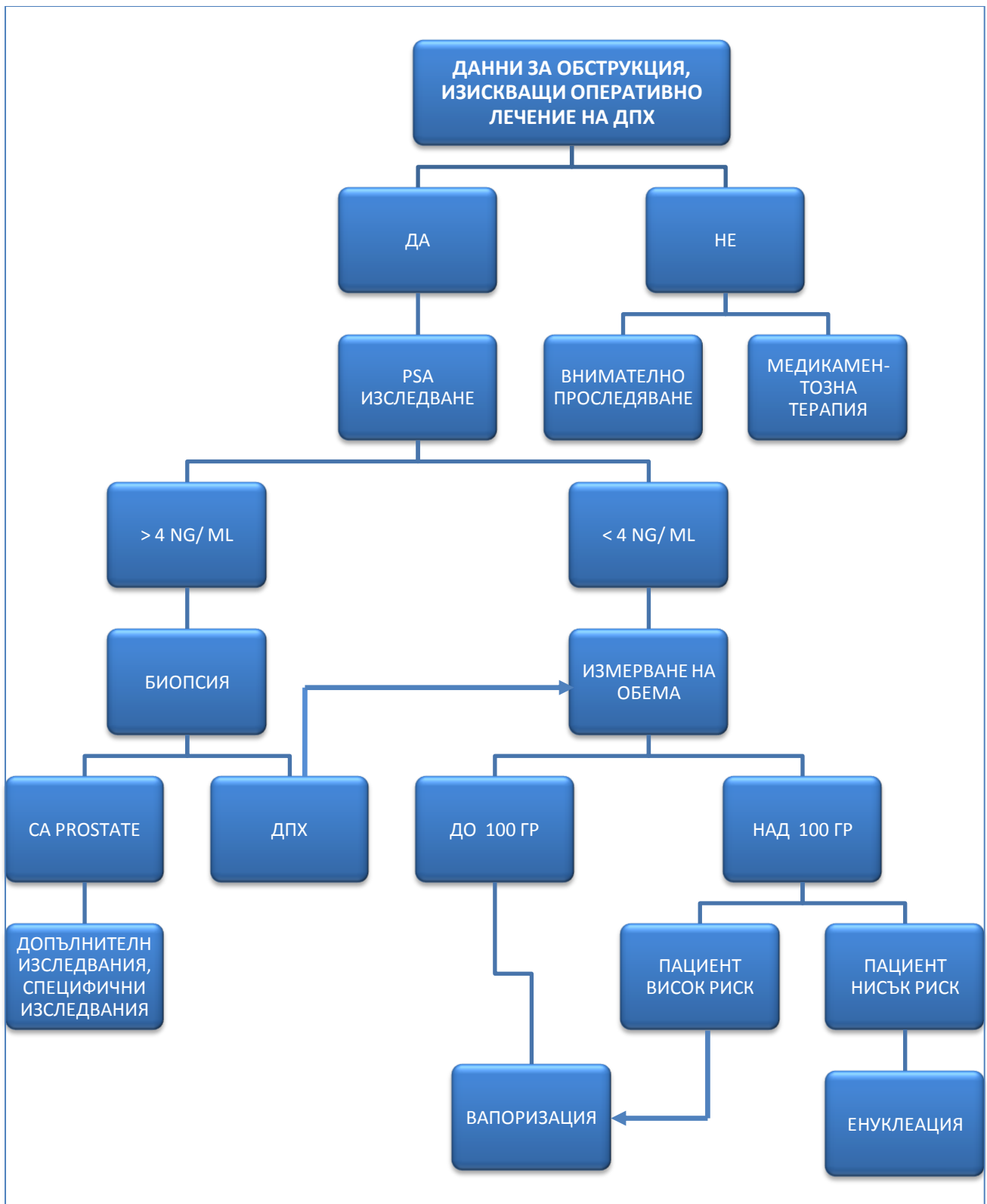
В точки 1, 2, 3 на настоящата глава, касаещи клиничния и статистически анализ на предоперативните и следоперативни параметри се приведоха данни от чуждестранни серии, касаещи всеки от тези параметри поотделно. Тези примери показваха сходно поведение и резултати на чуждестранните автори с нашето при описаната група от пациенти.

Поради липсата на публикации за големи серии с енуклеация със Зелен лазер в литературата, ние цитирахме такива, извършени с Холмиум лазер. Считаме, че поради сходната оперативна техника на процедурата, те могат да бъдат използвани в сравнение с нашите.

Нашето терапевтично поведение, с приложение на PVP при широк диапазон от различни възрасти пациенти и обеми на жлезата, съвпада до голяма степен с това на чуждестранните автори, цитирани тук. PVP прилагаме при 3 различни нозологични единици, проявяващи се с обструкция и симптоми от долните уринарни пътища. Сравнимо е поведението ни и при наличието на съпътстващи заболявания като сърдечно-съдови и диабет. Аналогично се постъпва и при приложението на средства за антиагрегация и антикоагулация.

До голяма степен се припокриват и получените и анализирани статистически от нас следоперативни резултати с тези на цитираните чуждестранни серии.

7. Предложение за алгоритъм за лечение на ДПХ чрез RVP Зелен лазер.



Глава VI. Изводи.

1. Изводи относно възрастта на пациентите , ко-морбидното състояние и приложението на RVP Зелен лазер.

RVP може да се приложи, независимо от възрастта на пациента, като долната граница на възрастта трябва да се съобрази с евентуалните репродуктивни намерения на пациента.

RVP позволява третиране на случаи с тежка сърдечно-съдова патология, като вапоризацията се явява предпочитана оперативна техника, поради по-голямата хемостатичност.

С RVP могат да бъдат оперирани безопасно пациенти с висока оценка на анестезиологичния риск - (ASA4), който обхваща всички патологични параметри на пациента.

RVP е приложим при наличие на антиагрегация и антикоагулация, които се срещат често в групата с най-голям брой оперирани пациенти.

Диабетът не оказва влияние върху избора на оперативна техника - вапоризация или енуклеация.

2. Изводи относно приложението при различни нозологични единици.

RVP може да бъде приложен при различни нозологични единици, при които е налице обструкция и симптоми от долните уринарни пътища - ДПХ, карцином на простатата и склероза на мехурната шийка.

Най-честото приложение на RVP е за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия, следвана от простатния карцином и най-малко е склерозата на мехурната шийка.

3. Изводи относно клиничния стадий на ДПХ, приложението на RVP и оперативната техника.

RVP се прилага при ДПХ в различни стадии, обективизирани чрез измерените предоперативни обеми на простатата.

Най-често използваната техника е вапоризационната, поради по-лесната процедура, добрата хемостаза и по-късата крива на опита за хирурга.

Няма ограничение за използването на RVP при големи обеми на простатната жлеза, достигащи екстремни стойности - над 200гр.

Основната група оперирани пациенти попадат в групата 50-99 гр, в която се позиционират повече от половината пациенти.

Обемът на простатата, респективно клиничният стадий на ДПХ, се явява водещ в преценката за избор на оперативна техника, като предпочитана при по-големи обеми е енуклеацията.

Средната стойност на простатния обем за енуклеация е 185,4 грама, която е в диапазона на много големите жлези.

4. Изводи относно PSA.

Увеличението на ПСА в зависимост от обема на жлезата следва правопрпорционален модел, като увеличението на обема води до увеличаване на ПСА.

При оперираните с енуклеация пациенти е налице сигнификантно по-висока средна стойност от тази при пациентите с вапоризация. Това отразява и стремежа за получаване на хистологичен резултат, възможен при енуклеацията, при случаите с по-високи стойности на ПСА предоперативно.

5. Изводи относно морфологичната диагноза.

Морфологичната диагноза следоперативно е възможна само при прилагането на енуклеационната техника. При вапоризацията не остава следоперативна тъкан за хистологичен анализ.

При съмнителни за карцином случаи, планирани за вапоризация, е необходимо да се проведе предоперативна биопсия за уточняване на диагнозата.

При пациенти, попадащи в т.нар. "сива зона", с ПСА 5-10 нг/мл може да се обмисли и прилагането на енуклеационна техника като предпочитана процедура.

6. Изводи относно обективните показатели Qmax и IPSS и тяхната динамика.

Qmax и IPSS имат нормално разпределение предоперативно, като следоперативно то се променя, като за Qmax следоперативното се отдалечава от нормалното.

И при двата показателя са налице сигнификантни промени следоперативно, като IPSS намалява, а Qmax се увеличава. Това е израз на субективното и обективно подобрене.

Средната стойност за Qmax следоперативно за цялата популация от пациенти - 18,34, остава под нормата.

Средната стойност за IPSS мигрира в групата на леко симптоматичните пациенти.

7. Изводи относно поносимостта, ранните и късни усложнения, времето за премахване на уретралния катетър.

Няма връзка между възникналите усложнения, възрастта и обема на простатата.

Поносимостта на PVP е много добра при всички пациенти, като няма случай завършил с летален изход.

Ранните и късни усложнения, характерни за трансуретралната хирургия са с много ниска честота. При PVP не съществува риск от TUR синдром.

Времето за премахване на уретралния катетър е максимално скъсено, като при най-голямата част от пациентите е свален до 24 часа.

Катетърът се премахва без значение от наличието на диабет и сърдечно - съдово заболяване.

Енуклеацията позволява по-ранно премахване на уретралния катетър от вапоризацията, при втората влияние оказва по-голямото количество енергия, доставено в жлезата и околните тъкани.

Не се наблюдава зависимост от времето на премахване на катетъра и появата на стриктура на уретрата като късно усложнение, поради много късия срок за катетеризация.

Уроинфекцията и преходната инконтиненция на урината се наблюдават най-рядко при премахване на катетъра на 72 час.

Късната вторична хематурия се наблюдава най-рядко при премахване на катетъра на 48 час.

8. Изводи относно предимствата на приложението на RVP.

RVP има сериозно предимство при случаи на усложнени пациенти с различни придружаващи заболявания, които изключват други оперативни процедури.

Съществуват две оперативни техники, които позволяват точен отговор на нуждите на пациента и позволяват на хирурга собствена преценка как да постигне най-добрия резултат.

Приложим е при всички възрастови групи и различни нозологични единици.

Има много нискорисков профил по отношение на ранните и късни усложнения.

Позволява много къс болничен престой, водещ до значителен икономически ефект за пациента и здравната система като цяло.

Глава VII. Приноси.

1. За първи път в България се представя дисертационен труд на тема лазерна хирургия на простатната жлеза.
2. За първи път у нас е направена, публикувана и анализирана статистически голяма амбиспективна серия от 388 пациента с лазерна хирургия на простатната жлеза.
3. Представената анализирана серия от пациенти е една от най-големите в света, според публикуваните такива от чуждестранни автори.
4. Публикуваните данни за енуклеации с КТР Зелен лазер от нас, в България, са рядкост за чуждестранни центрове в световната литература към настоящия момент.
5. Проучени са важни клинично-епидемиологични и организационни аспекти на приложението на лазерната хирургия на простатата. Представено и анализирано е честотното разпределение на демографските и клинични характеристики на включените в изследването пациенти.

6. Направен е задълбочен и подробен исторически анализ на проблема от достъпната урологична литература, електронни издания, научни форуми, лични контакти на кирилица и латиница.
7. За първи път в България е описано актуалното състояние на проблема, направени са сравнения с други страни и са разгледани сравнително резултатите на чуждестранни автори.
8. Описани са подробно техниките на извършване на оперативните процедури, подготовката на пациентите, лазерната апаратура и подредбата в операционната зала.
9. За първи път у нас е проследен резултатът в кратък и далечен времеви хоризонт - 2 години, за голяма серия пациенти преминали лазерни операции на простатната жлеза.
10. Анализирана е зависимостта между приложената операция и основните клинични характеристики.
11. Изследвана е динамиката на субективното и обективно подобрене след лазерна хирургия на простатата.
12. Анализирана е връзката между възрастта, времето за премахване на катетъра, обема на простатата и възникналите следоперативни усложнения.
13. За първи път в България е разработен и предложен на урологичната общественост алгоритъм за приложение на PVP в лазерната хирургия на простатната жлеза.

Приложения

Приложение 2. МЕЖДУНАРОДЕН ПРОСТАТЕН СИМПТОМЕН ИНДЕКС (IPSS)

Име:

Дата:

	Нито веднъж.	По-малко от 1 на 5 пъти.	По-малко от половината.	В половина от случаите.	Повече от половината.	Почти винаги.	Вашият резултат
Непълно изпразване През последния месец колко пъти сте имали чувството за неизпразнен пикочен мехур след уриниране?	0	1	2	3	4	5	
Честота През последния месец колко често се налагаше да уринирате отново по-рано от 2 часа след последното уриниране?	0	1	2	3	4	5	
Прекъсване През последния месец колко често установихте, че неколккратно спирате и започвате отново да уринирате?	0	1	2	3	4	5	
Императивност През последния месец до каква степен Ви беше трудно да отложите уринирането?	0	1	2	3	4	5	
Слаба струя През последния месец колко често имахте слаба струя?	0	1	2	3	4	5	
Напъване През последния месец колко често се налагаше да се напъвате, за да започнете да уринирате?	0	1	2	3	4	5	

	Нито веднъж	1 път	2 пъти	3 пъти	4 пъти	5 пъти или	Вашият резултат
Нощно уриниране През последния месец колко пъти обикновено ставахте да уринирате от момента на лягане до ставането сутринта?	0	1	2	3	4	5	

Общ IPSS сбор	
---------------	--

Качество на живота поради уринарни симптоми	Отлично	Доволен	Предимно удовлетворен	Смесено - по равно доволен и недоволен	Предимно недоволен	Нещастен	Ужасно
Ако трябва да прекарате останалата част от живота си така, как бихте се почувствал?	0	1	2	3	4	5	6

Общ сбор: 0-7 Леко симптоматичен; 8-19 Средно симптоматичен; 20-35 Силно симптоматичен.

Приложение 3. TNM-КЛАСИФИКАЦИЯ ПРИ РАК НА ПРОСТАТАТА

Първичен тумор (T)	
TX	Първичен тумор не може да бъде открит
T0	Без доказателство за първичен тумор
T1	Килинично неотриваем тумор, не се тушира или открива с образно изследване
T1a	Случайно установен хистологично тумор в $\leq 5\%$ от резецираната тъкан
T1b	Случайно установен хистологично тумор в $> 5\%$ от резецираната тъкан
T1c	Установен чрез иглена биопсия тумор (поради повишени нива на ПСА)
T2	Ограничен в простатата тумор; тумори, открити в 1 или повече дялове на простатата чрез иглена биопсия, но непалпабилни и недобре видими чрез образна диагностика
T2a	Тумор, обхващащ половината на един дял или по-малко
T2b	Тумор, обхващащ повече от половината на един дял, но не и двата дяла
T2c	Тумор, обхващащ и двата дяла
T3	Тумор, проникващ през простатната капсула. Инвазия в простатния апекс или на простатната капсула се класифицира като T2, а не T3
T3a	Екстракапсуларно разпространение (едностранно или двустранно)
T3b	Тумор, инвазиращ в семенните мехурчета
T4	Фиксиран тумор или инвазиращ в съседни структури извън семенните мехурчета – например, мехур, елеваторни мускули и/или тазова стена
Патологично (pT)*	
pT2	Органът е ограничен
pT2a	Едностранен, обхващащ половината на един дял или по-малко
pT2b	Едностранен, обхващащ половината на един дял или повече
pT2c	Двустранна болест
pT3	Екстрапростатно разпространение
pT3a	Екстрапростатно разпространение или микроскопска инвазия на мехурната шийка
pT3b	Инвазия на семенните мехурчета
pT4	Инвазия на мехура и ректума
* Положителни хирургични граници се индицират с R1 – резидуална микроскопска болест	
Регионални лимфни възли (N)	
<i>Клинично</i>	
NX	Регионални лимфни възли не се установяват

N0	Без метастази в регионалните лимфни възли
N1	Метастази в регионалните лимфни възли
<i>Патологично</i>	
PNX	Регионални лимфни възли не са изследвани
pN0	Без позитивни регионални лимфни възли
pN1	Метастази в регионалните лимфни възли
Далечни метастази (M)*	
M0	Няма далечни метастази
M1	Далечни метастази
M1a	Нерегионални лимфни възли
M1b	Кости
M1c	Друго място с или без костни метастази

Библиография

1. Gould, R. Gordon (1959). "The LASER, Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation". In Franken, P.A. and Sands, R.H. (Eds.). *The Ann Arbor Conference on Optical Pumping, the University of Michigan, 15 June through 18 June 1959*. p. 128.
2. Joan Lisa Bromberg, *The Laser in America, 1950–1970* (1991), pp. 74–77
3. Maiman, T.H. (1960). "Stimulated optical radiation in ruby". *Nature* 187 (4736):pp. 493–494
4. DiMaria AJ, *Lasers in modern industries. ; Lasers: invention to application*. 1987, Nat Acad Eng, p.24.
5. Perkins R. *Lasers in medicine;; Lasers: invention to application*. 1987, Nat Acad Eng, pp 103-104.
6. GROSS, A.J.; HERRMAN, T.R.: "History of lasers". *World J. Urol.*, 25: 227, 2007.
7. Jose H., Amon Sesmero.; "Nuevas perspectivas de la laserterapia". *Arch.Esp.Urol.*;61,9(1.163-1.169),2008.
- 8 Schanberg AM, Tansey LA, Baghdassarian R., *The use of the neodymium YAG laser in prostatectomy*. *J Urol* 1985; 133:331A.
- 9 Johnson DE, Levinson AK, Greskovich FJ, *Transurethral laser prostatectomy using a right- angle delivery system*, *SPIE Proceedings* 1991; 1421:36.
- 10 Kandel LB, Harisson LH, McCulloogh DL, *Transurethral laser prostatectomy:Creation of a technique for using the Neodimium-Ytrium-Garnet (YAG) laser in the canine model*. *J Urol* 1986;133:110A.
11. Smith JA Jr., Stein BS, Benson RC Jr: *Lasers in Urologic Surgery*, 3d ed. Mosby, 1994.
12. Patel, C. K. N. (1964). "Continuous-Wave Laser Action on Vibrational-Rotational Transitions of CO₂". *Physical Review* 136 (5A): A1187–A1193.
13. Perakash I: *Ablation of urethral strictures using contact chisel crystal firing neodymium: YAG laser*. *J Urol* 1997;157:809.

14. Malde S, Raiagopalan A, Patel N, Simoes A, Choi W, Shrotri N.: Potassium-Titanyl-Phosphate Laser Photoselective Vaporization for Benign Prostatic Hyperplasia: 5-Year Follow-Up from a District General Hospital. *J. Endourol*, 2012, Feb 24.
15. Mackey MJ et al: The results of holmium laser resection of the prostate. *Br J Urol* 1998;81:518.
16. de la Rosette JJ et al.: Interstitial laser coagulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia using a diode - laser system with temperature feedback. *Br J Urol* 1997;80:433.
17. Netsch C, Bach T, Herrmann TR, Gross AJ, Thulium:YAG VapoEnucleation of the prostate in large glands: a prospective comparison using 70- and 120-W 2- μ m lasers. *Asian J Androl*. 2012 Mar;14(2): 325-9.
18. Schwalenberg T, Neuhaus J, Kallidonis P, Liatsikos E, Stolzenburg J, Anatomical considerations for nerve- sparing pelvic surgery, Laparoscopic and robot-assisted surgery in uriology, 2011, pp.196-197.
19. Stolzenburg J, Rabenalt R, Tannapfel A, Litsiakos E, Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Urology* 67:17-21.
20. Панчев П., Патрашков Т., Анатомия на пикочополовата система, Клинична урология. 2004, стр. 20-21.
21. Ванков В., Гълъбов Г., Анатомия на човека, 1990, стр.346-348.
22. Mc Neal JE, The prostate and prostatic urethra: A morphologic study, *J Urol* 1972; 107;1008.
23. Панчев. П., Патрашков Т., Физиология на пикочополовата система. Клинична урология, 2004, стр. 25.
24. Цветков М., Туморни маркери, Клинична урология, 2004, стр.54-55.
25. Младенов Д. Диагностичен и интервенционален ултразвук, Клинична урология,2004, стр. 84.
26. Младенов Д, Компютърната аксиална томография (КАТ) в урологията, Клинична урология, 2004, стр. 66-67.
27. Младенов Д, Магнитна резонансна томография (МРТ) в урологията, Клинична урология, 2004, стр. 71-72.

28. Панчев П, Доброкачествена простатна хиперплазия(ДПХ), Клинична урология, 2004, стр.305.
29. Панчев П. Доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), Клинична урология, 2004, стр. 306.
30. Berry S, Coffey D,, Walsh P, Ewing L, The development of human benign hyperplasia with age, J Urol 1984;132; 474-479.
- 31.Lytton B, Emery J, Harvard B, The incidence of benign prostatic hypertrophy, J Urol 1968; 99:639-645.
- 32.Arrighi H, Metter E, Guess H, Fozzard J, Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy, the Baltimore Longitudinal Study of Aging, Urology 1991; 35 (Suppl); 4-8.
33. McConnell JD, Prostatic growth - new insights into hormonal regulation, Br j Urol, 1995; 76:5.
34. Cunha GR et al., Hormone-induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal - epithelial interactions. Recent Prog Horm Res, 1983; 39; 559.
35. Tenniswood R, Role of epithelial-stromal interactions in the control of gene expression in the prostate. An hypothesis. Prostate 1986; 9: 375.
36. Randal A: Surgical Pathology of Prostatic Obstruction, Williams & Wilkins, 1031.
37. Barry MJ et al.: The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia, J Urol 1992; 148:1549.
38. Matzkin H, Greenstein A, Prager-Geller T, Sofer M, Braf Z, Do reported micturition symptoms on the American Urological Association Questionnaire correlate with 24-hour home uroflowmetry recordings?, J Urol , 1996; 155(1):197-9.
39. Sagnier PP, Mc Farlane G, Teillac P, Botto H, Richard F, Boyle P, Impact of symptoms of prostatism on bothersomeness and quality of life of men in the French community, J Urol 1995; 15: 669-673.
40. Sirls LT, Kirkemo AK, Jay J, Lack of correlation of the American Association Symptom Index with urodynamic bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn, 1996; 15(5): 447-456.

41. Kaplan SA, Olsson CA, Te Ae, The American Urological Association symptom score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms: at 2 years of follow-up, does it work? J Urol, 1996, Jun; 155(6):1971-4.
42. Hakenberg O, Pinnock C, Marshall V, Does evaluation with the International Prostate Symptom Score predict the outcome of transurethral resection of the prostate ? J Urol, 1997 Jul; 158(1) 94-9.
43. Roberts RO et al., Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis. The Olmsted County Study of urinary symptoms and health status among men, Urology 1998, 51:578.
44. National Institutes of Health - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop on Chronic Prostatitis, Summary Statement, December 1995.
45. Maeres E, Stamey T: Bacteriological localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis, Invest Urol, 1968; 5; 492.
46. Nickel JC, The pre and post massage test (PPMT): A simple screen for prostatitis. Tech Urol, 1997; 3; 38.
47. Lopez-Plaza I, Bostwick D, Prostatitis, Pathology of the Prostate, Churchill Livingstone, 1990.
48. Зозиков Б., Неспецифични инфекции на пикочо-половата система. Простатити, Клинична урология, 2004, стр. 224-7.
49. Anderson RU, Fair WR: Physical and chemical determinations of prostatic secretions in benign hyperplasia, prostatitis and adenocarcinoma, Invest Urol, 1976; 3:137.
50. Simon M, Shortlife L, Bacterial infections of the genitourinary tract, Chronic bacterial prostatitis, General Urology, Mc Graw-Hill, 2000, pp.256-8.
51. Barbalias G, Nikiforidis G, Liatsikos E: Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics, J Urol 1998; 159:883.
52. Doble A et al., The role of Chlamidia trachomatis in chronic abacterial prostatitis: A study using ultrasound guided biopsy. J Urol, 1989; 14; 332.
53. Barbalias G, Nikiforidis G, Liatsikos E: Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics, J Urol 1998; 159:883.

54. Wingo P et al., Cancer statistics. *Cancer J Clin*, 1995; 45:8.
55. Цветков М, Карцином на простатната жлеза, *Клинична урология*, 2004, стр.381-396.
56. Eheman et al., Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer*, 2012 Mar 28, Epub ahead of print.
57. Center M, International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates, *Eur Urol*, 2012 March 8, Epub ahead of print.
58. Carter et al. : Allelic loss of chromosomes 10q and 16q in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87; 8751.
59. Kunimi K et al.: Allelotyping of human prostatic adenocarcinoma. *Genomics* 1991; 11:530.
60. Gleason DP et al., Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging, *J Urol*, 1974; 111:58.
61. . Цветков М, Карцином на простатната жлеза, *Клинична урология*, 2004, стр.382
62. Carter H et al., Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease, *JAMA*, 1992; 267: 2215.
63. Hodge K. et al., Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 1989; 142: 71.
64. Delongchamps N, Haas G, Saturation biopsies for prostate cancer: current uses and future prospects, *Nat Rev Urol*, 2009, Dec 6(12); 645-52.
65. Giulianelli R et al., Saturation biopsy technique increase the capacity to diagnose adenocarcinoma of prostate in patients with PSA < 10 ng/ml, after a first negative biopsy, *Arch Ital Urol Androl*, 2001 Sep, 83(3); 154-9.
66. Pepe P, Aragona F, PCA3 score vs PSA free/total accuracy in prostate cancer diagnosis of repeat saturation biopsy, *Anticancer Res*, Dec 31(12); 4445-9.

67. Wassson J, Bubolz T, Lu-Yao G et al.: Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries: 1984 to 1997. For the Patient Outcome Research Team for Prostatic Diseases. *J Urol* 2000; 164:1212-15.
68. Guideline on the Management of BPH, American Urological Association Education and Research, 2010.
69. Homma Y, Gotoh M et al., Outline of the JUA clinical guidelines for benign prostatic hyperplasia, *Int J Urol*, 2011, Nov 18(11), 741-56.
70. Vermeulen A, Giagulli V, De Schepper P et al.: Hormonal effects of a 5 alpha-reductase inhibitor (finasteride) on hormonal levels in normal men and in patients with benign prostatic hyperplasia, *Eur Urol*, 1991;20(suppl 1):82-6.
71. Bruskewitz R, Girmon C et al., Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1999, Oct, 54(4), 670-8.
72. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993;22(1):31-7
73. Andriole et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*. 1998 Aug;52(2):195-201
74. Keam SJ, Scott LJ. Dutasteride: a review of its use in the management of prostate disorders. *Drugs*. 2008;68(4):463-85.
75. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol*. 2010 Oct;51(10):704-8
76. Fitzpatrick et al. Management of acute urinary retention: a worldwide survey of 6074 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2012 Jan;109(1):88-95.
77. Facio F, Kashiwabuschi R, Nishi Y, Leao R, McDonnell P, Burnett A. Benign prostatic hyperplasia. Clinical treatment can complicate cataract surgery. *Int Braz J Urol*. 2010 Sep-Oct;36(5):563-70.

78. MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int.* 2004 Dec;94(9):1263-70.
79. Song K, Choo MS, Lee KS, Han JY, Lee YS, Kim JC, Cho JS. The long-term effect of alfuzosin in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia: evaluation of voiding and storage function with respect to bladder outlet obstruction grade and contractility. *Urology.* 2011 May;77(5):1177-82
80. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Dec;1(6):332-335.
81. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1019-24
82. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman E. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology.* 2003 Jan;61(1):119-26.
83. McConnell et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Dec 18;349(25) :2387-98
84. Roehrborn CG, Barkin J, Siami P, Tubaro A, Wilson TH, Morrill BB, Gagnier RP. Clinical outcomes after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) by baseline characteristics: 4-year results from the randomized, double-blind Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) trial. *BJU Int.* 2011 Mar;107(6):946-54
85. Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J, Borre M, Roeleveld TA, Alimi JC, Gagnier P, Wilson TH. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the

Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU Int.* 2011 May;107(9):1426-3.

86. Rovner ES, Kreder K, Sussman DO, Kaplan SA, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2008 Sep;180(3):1034-41

87. Gacci M, Vittori G, Tosi N, Siena G, Rossetti MA, Lapini A, Vignozzi L, Serni S, Maggi M, Carini M. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess Safety and Efficacy of Vardenafil 10 Tamsulosin mg vs. 0.4 Tamsulosin mg Alone in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *J Sex Med.* 2012 Apr 17. [Epub ahead of print]

88. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int.* 2010 Feb;105(4):502-7

89. Панчев П. Доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), Клинична урология, 2004, стр. 317.

90. Helfand B, Mouli S, Dedhia R, McVary KT. Management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with open prostatectomy: results of a contemporary series. *J Urol.* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2557-6

91. McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin.* 1994 Feb;(8):1-17

92. Fared K, Zaytoun OM, Autorino R, White WM, Crouzet S, Yakoubi R, Haber GP, White MA, Kaouk JH. Robotic single port suprapubic transvesical enucleation of the prostate (R-STEP): initial experience. *BJU Int.* 2012 Feb 17Epub ahead of print

93. Bruskewitz RC, Christensen MM. Critical evaluation of transurethral resection and incision of the prostate. *Prostate Suppl.* 1990;3:27-38.

94. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study

of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. 1989. J Urol. 2002 Feb;167(2 Pt 2):999-1003; discussion 1004.

95. Младенов Д. ДПХ - прогностични критерии за прогресивно развитие и избор на лечение, Дисертация, , София, 2007, Автореферат,60 стр.

96. Meyhoff NH, Nordling J. Long term results of transurethral and transvesical prostatectomy. A randomized study. Scand J Urol Nephrol. 1986;20(1):27-33.

97. Bruskewitz RC, Larsen EH, Madsen PO, Dørflinger T. 3-year followup of urinary symptoms after transurethral resection of the prostate. J Urol. 1986 Sep;136(3):613-5.

98. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. BJU Int. 2012 Apr 30. Epub ahead of print.

99. Hahn RG, Transurethral resection syndrome from extravascular absorption of irrigating fluid. Scand J Urol Nephrol. 1993;27(3):387-94.

100. Hahn RG, Nilsson A, Farahmand BY, Ekengren J, Persson PG. Operative factors and the long-term incidence of acute myocardial infarction after transurethral resection of the prostate. Epidemiology. 1996 Jan;7(1):93-5.

101. Семерджиев Я, Георгиев М, Гергов Р, Георгиев А, Василев В, Орманов Д, ТУР синдром при биполярна резекция на простатната жлеза, 7-ми Национален конгрес по урология, София 2011, Резюме.

102. Петков Ц, Салтиров И, Петкова К, Георгиев Г, Арсова М, Василев Н, Йовчев Ф, Трансуретрална резекция в солена среда (TURis) срещу монополярна резекция на простатата при ДПХ, 7-ми Национален конгрес по урология, София 2011, Резюме.

103. Mamoulakis C, Skolarikos A, Schulze M, Scoffone CM, Rassweiler JJ, Alivizatos G, Scarpa RM, de la Rosette JJ. Results from an international multicentre double-blind randomized controlled trial on the perioperative efficacy and safety of bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate. BJU Int. 2012 Jan;109(2):240-8.

104. Méndez-Probst CE, Nott L, Pautler SE, Razvi H. A multicentre single-blind randomized controlled trial comparing bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate. *Can Urol Assoc J.* 2011 Dec;5(6):385-9
105. Delongchamps N et al. Surgical management of BPH in patients on oral anticoagulation: transurethral bipolar plasma vaporization in saline versus transurethral monopolar resection of the prostate. *Can J Urol.* 2011 Dec;18(6):6007-12.
106. Lee YT, Ryu YW, Lee DM, Park SW, Yum SH, Han JH. Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Conventional Transurethral Resection of the Prostate, Transurethral Resection of the Prostate in Saline (TURIS), and TURIS-Plasma Vaporization for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Pilot Study. *Korean J Urol.* 2011 Nov;52(11):763-8
107. Георгиев М, Семерджиев Я, Янев К, Василев В, Гергов Р, Панчев П, Хибридна техника на биполярна резекция и вапоризация при хирургично лечение на ДПХ. 7-ми Национален конгрес по урология, София, 2011, Резюме.
108. Младенов Д, . ДПХ - прогностични критерии за прогресивно развитие и избор на лечение, Дисертация, , София, 2007, Автореферат,63,99 стр.
109. Lucarelli G, Battaglia M, Bettocchi C, Peschechera R, Palella GV, Martino P, Palazzo S, Saracino GA, Selvaggi FP, Ditunno P. High energy microwave thermotherapy for symptomatic benign prostatic enlargement: predictive parameters of long term outcome. *Arch Ital Urol Androl.* 2011 Jun;83(2):83-7.
110. Ghanouni P, Gill H, Kaye E, Pauly KB, Daniel B. MR imaging-guided cryoablation for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2011 Oct;22(10):1427-30.
111. Donovan JL, Peters TJ, Neal DE, Brookes ST, Gujral S, Chacko KN, Wright M, Kennedy LG, Abrams P. A randomized trial comparing transurethral resection of the prostate, laser therapy and conservative treatment of men with symptoms associated with benign prostatic enlargement: The CLasP study. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):65-70.
112. Toohar R, Sutherland P, Costello A, Gilling P, Rees G, Maddern G. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004 May;171(5):1773-81.

113. Bach T, Netsch C, Pohlmann L, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. *J Urol*. 2011 Dec;186(6):2323-7
114. Sountoulides P, Tsakiris P, The Evolution of KTP Laser Vaporization of the Prostate, *Yonsei Med J*. 2008 April 30; 49(2): 189–199.
115. Watson G. Contact laser prostatectomy. *World J Urol*. 1995;13(2):115-8.
116. Kollmorgen TA, Malek RS, Barrett DM. Laser prostatectomy: two and a half years' experience with aggressive multifocal therapy. *Urology*. 1996 Aug;48(2):217-22.
117. Carter A, Sells H, Speakman M, Ewings P, MacDonagh R, O'Boyle P. A prospective randomized controlled trial of hybrid laser treatment or transurethral resection of the prostate, with a 1-year follow-up. *BJU Int*. 1999 Feb;83(3):254-9.
118. Sarica K, Alkan E, Lüleci H, Taşci AI. Photoselective vaporization of the enlarged prostate with KTP laser: long-term results in 240 patients. *J Endourol*. 2005 Dec;19(10):1199-202.
119. Capitán C, Blázquez C, Martín MD, Hernández V, de la Peña E, Llorente C. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):734-9
120. Cheng YT, Chiang PH, Chen YT, Hsu CC, Chuang YC. Efficacy and safety of photoselective vaporization of the prostate in patients with prostatic obstruction induced by advanced prostate cancer. *Asian J Surg*. 2011 Jul;34(3):135-9
121. Ruzsat R, Wyler S, Forster T, Reich O, Stief CG, Gasser TC, Sulser T, Bachmann A. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol*. 2007 Apr;51(4):1031-8
122. Sandhu JS, Ng C, Vanderbrink BA, Egan C, Kaplan SA, Te AE. High-power potassium-titanyl-phosphate photoselective laser vaporization of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia in men with large prostates. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1155-9.

123. Reich O, Bachmann A, Siebels M, Hofstetter A, Stief CG, Sulser T. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):158-60
124. Pfitzenmaier J, Gilfrich C, Pritsch M, Herrmann D, Buse S, Haferkamp A, Djakovic N, Pahernik S, Hohenfellner M. Vaporization of prostates of > or =80 mL using a potassium-titanyl-phosphate laser: midterm-results and comparison with prostates of <80 mL. *BJU Int*. 2008 Aug;102(3):322-7
125. Chahal R, Sundaram SK, Gogoi NK. Assessment of voiding outcome, sexual function and quality of life two years following KTP/YAG hybrid laser prostatectomy. *Urol Int*. 2000;65(3):125-9.
126. Malde S, Rajagopalan A, Patel N, Simoes A, Choi W, Shrotri N. Potassium-Titanyl-Phosphate Laser Photoselective Vaporization for Benign Prostatic Hyperplasia: 5-Year Follow-Up from a District General Hospital. *J Endourol*. 2012 Feb 24. Epub ahead of print
127. Lee CJ, Cho MC, Ku JH, Kim SW, Paick JS. Changes in nocturia after photoselective vaporization of the prostate for patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol*. 2010 Aug;51(8):531-6
128. Hai MA. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. *Urology*. 2009 Apr;73(4):807-10
129. Taşçı AI, Ilbey YÖ, Luleci H, Cicekler O, Sahin S, Cevik C, Tugcu V. 120-W GreenLight laser photoselective vaporization of prostate for benign prostatic hyperplasia: midterm outcomes. *Urology*. 2011 Jul;78(1):134-40
130. Mosli HA, Abdel-Meguid TA, Abdulwahhab MH, Al-Sayyad A, Farsi HM, Tayib A. Photoselective vaporization of the prostate using GreenLight 120-W lithium triborate laser to treat symptomatic benign prostatic hyperplasia: A single-centre prospective study. *Can Urol Assoc J*. 2012 May 15:1-4
131. Jeong CW, Oh JK, Cho MC, Bae JB, Oh SJ. Enucleation ratio efficacy might be a better predictor to assess learning curve of holmium laserenucleation of the prostate. *Int Braz J Urol*. 2012 May;38(3):362-72.
132. Младенов Д, . ДПХ - прогностични критерии за прогресивно развитие и избор на лечение, Дисертация, , София, 2007, Автореферат, стр. 36-37.

133. Hai MA, Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. *Urology*. 2009 Apr;73(4):807-10

