

На правах рукописи

**ИЗИЕВ**

**Мурат Магомедханович**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДУТАСТЕРИДОМ**

14.01.23 – Урология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена на кафедре урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук – *Аль-Шукри Адель Сальманович*.

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор *Петров Сергей Борисович* заведующий отделением урологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.

Доктор медицинских наук, профессор *Калинина Светлана Николаевна* профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова».

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.090.05 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8 и на сайте [www.1spbgnu.ru](http://www.1spbgnu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

*Мясникова Марина Олеговна*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин старше 50 лет (Аполихин О.И. и соавт., 2014; Gravas S. et al., 2015; Mangera A. and Chapple C., 2015). Количество мужчин, страдающих ДГПЖ, с каждым годом возрастает (Аляев Ю.Г. и соавт., 2006; Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2006; Chapple C. et al., 2013; Sato R., 2015).

В последние годы для терапии пациентов с ДГПЖ предложены десятки лекарственных препаратов. Если в конце XX века медикаментозное лечение получали только 46% больных ДГПЖ, то в 2001-2005 гг. – уже 82% больных, а в 2010-2013 гг. – 87-94% больных (Трапезникова М.Ф. и соавт., 2009; Filson C. et al., 2013; Cindolo L., 2015). Полагают, что медикаментозная терапия пациентов с ДГПЖ может быть эффективным в том случае, когда она патогенетически обоснована. Авторы полагают, что медикаментозная терапия пациентов с ДГПЖ должно соответствовать следующим требованиям: 1) сдерживать разрастание эпителиального и стромального компонентов ткани простаты, оказывать воздействие на патогенез ДГПЖ, а затем и полностью прекращать разрастание этой ткани; 2) уменьшать объем увеличенной предстательной железы; 3) улучшать состояние пациента при уменьшении симптомов нарушенного мочеиспускания (Ткачук В.Н., 2009; Roehrborn C., 2010). Среди применяемых у пациентов с ДГПЖ лекарственных препаратов, данными условиями обладают только ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы. В данное время используют два синтетических ингибитора 5- $\alpha$ -редуктазы: финастерид и дутастерид. В России финастерид под торговым названием проскар зарегистрирован в 1995 году, а дутастерид – в 2005 году под торговым названием аводарт. По мнению большинства исследователей (Ткачук В.Н. и соавт., 2007, 2009, 2015; Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2007, 2009; Спивак Л.Г. и соавт., 2012; Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010; Toren P. et al., 2013; Park T. et al., 2014; Gravas S. et al., 2015), дутастерид является более эффективным лекарственным препаратом в сравнении с финастеридом, поскольку дутастерид ингибирует 5- $\alpha$ -редуктазу как первого, так и второго типа, его период полувыведения, составляет 5 недель, кроме того, дутастерид на 90% снижает уровень дигидротестостерона. Однако нет работ, посвященных определению наиболее приемлемой продолжительности приема дутастерида при терапии пациентов с ДГПЖ. В работах отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению клинической эффективности дутастерида у пациентов с ДГПЖ, сроки лечения данным препаратом составляют от 3 до 48 месяцев без конкретного обоснования такой различной

продолжительности лечения. Одни авторы рекомендуют ограничивать продолжительность приема дутастерида 3 месяцами (Попков В.М. и соавт., 2014). Другие (Петричко М.И. и соавт., 2012; Волков А.А., 2013; Clark R. et al., 2004) отмечают наступление клинического эффекта в случае лечения дутастеридом в течение 6 месяцев; третьи (Nickel J., 2004; Gittelman M., 2006; Parsons J. et al., 2012; Rim W., 2014; Wi X., 2014) рекомендуют принимать дутастерид не менее 12 месяцев; четвертые (Спивак Л. Г. и соавт., 2012; Roehrborn C. et al., 2002; Pareek G. et al., 2003; Amory J. et al., 2007; Andriole G., 2010; Ginliano F., 2013; Park T. et al., 2014) считают, что продолжительность терапии дутастеридом должна быть не менее 24 месяцев; а пятые (Debruynе F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010; Toren P. et al., 2013) – непрерывно в течение 4 лет. В опубликованном в 2016 году, Guidelines Европейской Ассоциации урологов (Gravas S. et al., 2016) наиболее приемлемая длительность приема дутастерида также не определена.

Кроме того, не изученными остаются и отдаленные эффекты терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом в зависимости от продолжительности терапии данным препаратом, тогда как эти данные позволили бы уточнить наиболее приемлемые сроки лечения.

### **Цель исследования**

Целью настоящей работы явилось улучшение результатов медикаментозной терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы первого и второго типа дутастеридом.

### **Задачи исследования**

1. Обосновать наиболее приемлемую длительность приема дутастерида при терапии больных ДГПЖ.
2. Оценить непосредственные и отдаленные результаты медикаментозного лечения больных ДГПЖ ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы первого и второго типа дутастеридом в зависимости от продолжительности приема данного препарата.
3. Уточнить показания к монотерапии больных ДГПЖ дутастеридом.
4. Изучить морфологические изменения ткани предстательной железы под действием дутастерида у больных ДГПЖ в зависимости от продолжительности проведенного лечения.
5. Провести оценку влияния дутастерида на состояние кровотока в предстательной железе у больных ДГПЖ в зависимости от продолжительности приема препарата.

6. Доказать, что динамика объема простаты является одним из важных объективных критериев эффективности проводимого лечения больных ДГПЖ двойным ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы дутастеридом.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Длительное лечение больных ДГПЖ ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы дутастеридом является патогенетически обоснованным и эффективным методом терапии данного заболевания.
2. Для достижения стабильного лечебного эффекта и предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни дутастерид следует назначать больным ДГПЖ не менее 48 месяцев непрерывно.
3. Только по завершении первого года медикаментозной терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом можно объективно утверждать об уменьшении объема простаты. Уменьшение объема простаты на фоне лечения дутастеридом происходит за счет атрофии железистой ткани и остановки гиперпластического роста железистого эпителия ацинусов предстательной железы.
4. Для правильной оценки эффективности проводимой терапии больных ДГПЖ дутастеридом необходимо учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.

### **Научная новизна исследования**

Впервые были изучены непосредственные и отдаленные результаты медикаментозной терапии больных ДГПЖ ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы первого и второго типа дутастеридом в зависимости от продолжительности приема данного препарата. Доказано, что при лечении больных ДГПЖ дутастеридом продолжительность терапии должна быть не менее 48 месяцев непрерывно, так как именно данный срок значительно уменьшает выраженность клинических симптомов болезни, а после завершения лечения предотвращает дальнейшее прогрессирование болезни на длительный период. Выявлены особенности морфологических изменений ткани предстательной железы при терапии больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности проведенной терапии. Уточнены показания к монотерапии дутастеридом больных ДГПЖ. На большом клиническом материале изучена динамика объема простаты во время приема дутастерида и в различные сроки после завершения лечения и доказано, что данный показатель является одним из основных объективных критериев эффективности проводимой терапии больных ДГПЖ данным препаратом. Доказано положение о том, что для правильной оценки эффективности проводимой терапии больных ДГПЖ дутастеридом необходимо учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.

### **Практическая ценность работы**

Проведенное исследование позволило обосновать необходимую продолжительность медикаментозной терапии больных ДГПЖ дутастеридом и тем самым повысить результативность лечения. Были уточнены показания к монотерапии дутастеридом больных ДГПЖ. Выявлены факторы, влияющие на частоту макрогематурии, острой задержки мочеиспускания и побочных явлений при лечении больных ДГПЖ дутастеридом. Подтверждены данные литературы о том, что применение дутастерида снижает у больных ДГПЖ риск развития рака предстательной железы.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по урологии и нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2016, 2017); XII Конгрессе Российского общества урологов (Москва, 2012); научной конференции урологов Сибири «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний» (Красноярск, 2012); V Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2013); научно-практической конференции урологов Мурманской области (Мурманск, 2013); научной конференции геронтологов Санкт-Петербурга «Актуальные вопросы медикаментозного лечения больных ДГПЖ» (Санкт-Петербург, 2013); научной конференции «Оптимизация медикаментозного лечения больных ДГПЖ» (Санкт-Петербург, 2014); Первой научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (Санкт-Петербург, 2015); научной конференции «Современные методы лечения больных с ДГПЖ» (Санкт-Петербург, 2016).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 – в центральных периодических журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Внедрение полученных результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу урологической клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17), урологического отделения Ленинградской областной клинической больницы (Санкт-Петербург,

проспект Луначарского, 45), урологического отделения Мариинской больницы (Санкт-Петербург, Литейный проспект, 57), урологического отделения Мурманской областной больницы (Мурманск, ул. Клиническая, 6). Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17) для обучения студентов 4 и 6 курсов, врачей – интернов, клинических ординаторов, а также врачей – урологов, проходящих обучение на циклах повышения квалификации по программе постдипломного образования.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора было осуществлено на всех этапах работы. Автор принимал участие в обследовании всех больных ДГПЖ перед назначением медикаментозного лечения, в ближайшем и отдаленном периоде после завершения приема препарата. Лично выполнил статистическую обработку результатов исследования и проанализировал полученные данные.

### **Связь с планом научных исследований**

Диссертация выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» по проблеме «Разработка новых и усовершенствование существующих методов профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний», утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 01200212891.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведены 144 источника, в том числе 56 работ на русском языке и 88 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 20 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Пациенты и методы исследования**

В исследование включены данные обследования и результаты терапии дутастеридом (аводартом) 311 пациентов с ДГПЖ, которые в 2007-2014 гг., в урологической клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика

И.П. Павлова получали дутастерид по 0,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от продолжительности терапии дутастеридом пациенты были разделены на 4 группы. У 28 (9,0%) пациентов первой группы курс терапии длился 6 месяцев, у 93 (29,9%) пациентов второй группы – 12 месяцев, у 109 (35,1%) пациентов третьей группы – 24 месяца, а у 81 (26,0%) больного четвертой группы – 48 месяцев постоянно. Других лекарственных препаратов для терапии ДГПЖ пациенты всех четырех групп в процессе терапии дутастеридом не получали.

Все 311 пациентов с ДГПЖ находились под наблюдением консультативно – диагностического центра урологической клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова с 2007 по 2015 гг. и были многократно обследованы в динамике согласно дизайну исследования от 10 до 15 раз, в том числе перед назначением дутастерида, от трех до девяти раз в процессе приема препарата в зависимости от продолжительности курса терапии, сразу же после завершения курса терапии, затем еще в течение 3 лет (36 месяцев) у всех больных, а у 116 больных – в течение 5 лет от трех до шести раз после завершения терапии дутастеридом для исследования отдаленных результатов проведенного лечения. За это время были госпитализированы в клинику 65 (20,9%) из 311 пациентов с ДГПЖ для более подробного первичного или контрольного обследования и для проведения биопсии простаты

У наблюдаемых нами пациентов с ДГПЖ клиническая картина (симптоматика) болезни была весьма разнообразной и соответствовала умеренной симптоматике болезни (8-19 баллов) по данным разработанной в 1992 году Международной шкалы симптомов болезни простаты (International Prostate Symptom Score –IPSS).

У всех больных ДГПЖ был определен отдельно индекс обструктивных симптомов и индекс ирритативных симптомов болезни по шкале IPSS. У пациентов первой группы индекс обструктивных симптомов составил  $10,4 \pm 2,8$  баллов по шкале IPSS, а индекс ирритативных симптомов –  $3,0 \pm 0,8$  баллов, у пациентов второй группы –  $10,1 \pm 1,9$  баллов и  $3,1 \pm 0,9$  баллов у пациентов третьей группы –  $9,9 \pm 1,7$  баллов и  $3,2 \pm 1,0$  баллов, у пациентов четвертой группы –  $10,3 \pm 1,9$  баллов и  $3,0 \pm 1,1$  баллов соответственно, т.е. у всех обследованных больных преобладали обструктивные симптомы болезни.

Для объективной оценки клинического течения ДГПЖ были использованы показатели урофлоуметрии: максимальная объемная скорость мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) и показатель «давление – поток» («pressure–flow»). При этом степень нарушения акта мочеиспускания была оценена в баллах: при  $Q_{max}$  от 11 до 15 мл/с – 1 балл (легкая степень нарушения), при  $Q_{max}$  от 5 до 10 мл/с – 2 балла (средняя степень



нарушения), при  $Q_{max}$  менее 5 мл/с – 3 балла (тяжелая степень нарушения). Максимальная скорость потока мочи при урофлоуметрии у контролируемых нами пациентов до лечения была равной  $8,9 \pm 0,8$  мл/с (от 7 до 12 мл/с), в том числе у пациентов первой группы –  $9,2 \pm 1,0$  мл/с, у пациентов второй группы –  $9,0 \pm 0,7$  мл/с, у пациентов третьей группы –  $8,9 \pm 0,9$  мл/с, у пациентов четвертой группы –  $8,8 \pm 0,6$  мл/с. У большинства больных (у 257 из 311, что составило 82,6%) имела место средняя степень нарушения акта мочеиспускания.

Количество остаточной мочи в мочевом пузыре у наблюдаемых больных до проведения медикаментозного лечения составило в среднем  $76,7 \pm 20,4$  мл (от 45 до 110 мл), в том числе у пациентов первой группы –  $74,3 \pm 16,1$  мл, у пациентов второй группы –  $74,8 \pm 25,6$  мл, у пациентов третьей группы –  $77,2 \pm 20,7$  мл, у пациентов четвертой группы –  $76,9 \pm 26,6$  мл.

Уровень ПСА сыворотки крови составил в среднем  $3,6 \pm 0,4$  нг/мл (от 0,9 до 3,8 нг/мл), в том числе у пациентов первой группы –  $2,9 \pm 0,6$  нг/мл, у пациентов второй группы –  $3,1 \pm 0,4$  нг/мл, у пациентов третьей группы –  $3,6 \pm 0,5$  нг/мл, у пациентов четвертой группы –  $3,6 \pm 0,3$  нг/мл.

Объем простаты по данным трансректальной ультрасонографии у наблюдаемых нами больных перед назначением им дутастерида в среднем составил  $56,5 \pm 9,9$  см<sup>3</sup> (от 44 до 76 см<sup>3</sup>), включая у пациентов первой группы –  $54,8 \pm 6,3$  см<sup>3</sup>, у пациентов второй группы –  $55,9 \pm 8,9$  см<sup>3</sup>, у пациентов третьей группы  $57,0 \pm 8,7$  см<sup>3</sup>, у пациентов четвертой группы –  $56,4 \pm 10,3$  см<sup>3</sup>. Преобладали больные (220 человек, что составило 70,7%) с объемом простаты от 51 до 60 см<sup>3</sup>.

Не были включены в исследование пациенты с увеличением средней доли простаты, склерозом простаты, камнями и дивертикулами мочевого пузыря, стриктурами уретры, после хирургических вмешательств на органах малого таза, с выраженными кардиоваскулярными и цереброваскулярными нарушениями, печеночной недостаточностью. Не были включены в исследование также больные ДГПЖ с выраженной ирритативной симптоматикой болезни, нуждающиеся в сочетанном использовании ингибитора 5- $\alpha$ -редуктазы дутастерида и блокаторов альфа-1-адренорецепторов. Это было сделано для более точной оценки эффективности монотерапии больных ДГПЖ ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы дутастеридом.

Все 311 наблюдаемых больных ДГПЖ были подвергнуты комплексному обследованию многократно в динамике. Обследование выполняли перед началом терапии дутастеридом, каждые 3-6 месяцев во время приема препарата, после окончания терапии, а затем еще в течение 36 месяцев от 3 до 6 раз после окончания курса терапии для изучения

отдаленных результатов терапии. Пациентам проводили обследование, в которое входили данные анамнестических, клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов диагностики.

С целью оценки эффективности проводимой терапии дутастеридом использовали критерии, рекомендованные 4-ым совещанием Международного согласительного комитета по вопросам диагностики и лечения ДГПЖ (Париж, 1997), а именно: 1) суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS; 2) качество жизни пациента по шкале QoI; 3) максимальная скорость потока мочи; 4) объем простаты; 5) количество остаточной мочи; 6) уровень ПСА в сыворотке крови; 7) количество и характер осложнений, связанных с использованием препарата; 8) частота возникновения острой задержки мочеиспускания во время терапии и после его завершения; 9) частота хирургического вмешательства во время терапии и после его завершения.

Помимо выяснения жалоб больных по Международной шкале IPSS, у всех пациентов проводили пальцевое исследование простаты через ампулу прямой кишки, и у всех больных – трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование мочевого пузыря и простаты на сканнерах «Kontron» и «Aloka-Prosaund-4000», снабженных ЭВМ для расчета объема простаты и количества остаточной мочи. Помимо этого, при трансректальном ультразвуковом исследовании на аппарате «Aloka-Prosaund – 4000» в режиме цветного доплеровского сканирования давали оценку характеру сосудистого рисунка ткани простаты: ход сосудов, их количество и диаметр.

Всем пациентам в динамике выполняли урофлоуметрию с определением максимальной скорости мочеиспускания и продолжительности акта мочеиспускания. Это исследование проводили с помощью аппарата фирмы DISA (Дания), снабженного ЭВМ для расчета всех параметров акта мочеиспускания. С целью получения более достоверных данных исследование выполняли не меньше двух раз, особенно при первичном обследовании пациентов. Повторное исследование считали необходимым с такой целью, чтобы уменьшить беспокойство пациента. У части пациентов проводили исследование «давление – поток» на уродинамической установке «DANTEC-MENUET» (Дания) с определением индекса Абрамса – Гриффитса. Количества остаточной мочи изучали ультразвуковым методом тут же после акта мочеиспускания.

В динамике у всех пациентов ДГПЖ до назначения дутастерида, во время лечения и после его завершения определяли уровень простатического специфического антигена сыворотки крови (ПСА), для чего был применен иммуноферментный тест.

Для прогнозирования и оценки эффективности медикаментозной терапии больных ДГПЖ ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы дутастеридом у части больных проводили морфологическое изучение ткани простаты, полученной путем мультифокальной биопсии этого органа. При этом обязательно рассчитывали коэффициент «эпителий – строма». Препараты были окрашены гематоксилином и эозином.

Обработку результатов исследования осуществляли на персональном компьютере на основе базы данных по программе STATISTICA–6. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), стандартной ошибки среднего значения (m) изучаемого признака. Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, хи-квадрат, тест Фишера и U-критерий суммы рангов Манна-Уитни. Достоверность различий определяли при значении  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При оценке эффективности лечения дутастеридом у всех 311 больных ДГПЖ оказалось что к моменту окончания приема дутастерида все показатели клинического течения заболевания улучшились у 20 (71,4%) из 28 пациентов первой группы, у 77 (82,7%) из 93 пациентов второй группы, у 106 (97,2%) из 109 пациентов третьей группы, и у 80 (98,7%) из 81 пациента четвертой группы. Однако при изучении отдаленных результатов терапии больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от продолжительности приема препарата выявилось, что через 3 года после завершения лечения был выявлен стойкий клинический эффект только у 7 (25,0%) пациентов первой группы, у 56 (60,2%) пациентов второй группы, у 87 (79,8%) пациентов третьей группы и у 77 (95,0%) пациентов четвертой группы.

### **Эффективность лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом в течение 6 месяцев**

Из 28 пациентов, получавших дутастерид в течение 6 месяцев, все показатели клинического течения болезни после лечения улучшились у 20 (71,4%) из них. Однако уже через 6 месяцев после завершения лечения показатели клинического течения болезни оставались устойчивыми только у 17 (60,7%) из них, через 12 месяцев – у 14 (50,0%), а через 36 месяцев – лишь у 7 (25,0%) из 28 больных этой группы (рисунок 1).

Ухудшение клинического течения болезни после прекращения приема дутастерида потребовало у 11 (39,3%) больных данной группы провести повторный курс медикаментозной терапии, а 8 (28,6%) больным было проведено хирургическое вмешательство.

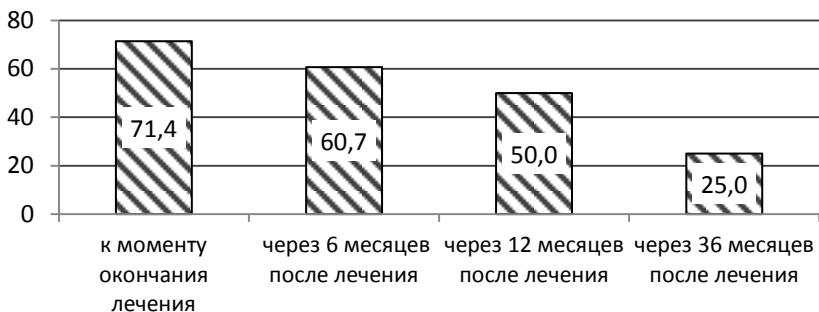


Рисунок 1 – Эффективность лечения больных ДГПЖ, получающих дутастерид в течение 6 месяцев. (получен клинический эффект, %).

После прекращения лечения острая задержка мочеиспускания в течение 3 лет наблюдения была отмечена у 6 (21,4%) больных. Суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS к концу курса терапии у больных этой группы снизился только на 2,6 балла или на 19,4% (с  $13,4 \pm 3,6$  до  $10,8 \pm 3,0$ ), качество жизни по шкале QoL улучшилось на 0,6 баллов или на 14,6% (с  $4,1 \pm 0,7$  до  $3,5 \pm 0,8$  баллов), объем простаты уменьшился лишь на  $1,9 \text{ см}^3$  или на 3,5% (с  $54,8 \pm 6,3$  до  $52,9 \pm 8,8 \text{ см}^3$ ), количество остаточной мочи снизилось на 14,5 мл или на 19,5% (с  $74,3 \pm 16,1$  до  $59,8 \pm 16,6 \text{ мл}$ ), максимальная скорость потока мочи повысилась на 1,8 мл/с или на 16,4% (с  $9,2 \pm 1,0$  до  $11,0 \pm 0,9 \text{ мл/с}$ ). Таким образом, улучшение показателей клинического течения ДГПЖ в процессе приема дутастерида в течение 6 месяцев было незначительным, а основной объективный показатель – объем простаты – через 6 месяцев терапии уменьшился только на  $1,9 \text{ см}^3$  или на 3,5%. Это позволило нам сделать заключение о неэффективности шестимесячного курса лечения больных ДГПЖ дутастеридом. Исходя из полученных данных в последующие годы мы назначали дутастерид больным ДГПЖ более длительными курсами.

### **Эффективность лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом в течение 12 месяцев**

У пациентов второй группы (93 пациента), принимавших дутастерид на протяжении года, при завершении курса лечения было зафиксировано более значимое и статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение клинических симптомов болезни. Показатели клинического течения болезни через 12 месяцев приема дутастерида улучшились у 77 (82,7%) из 93 пациентов данной группы, в то время как у пациентов первой группы через 6 месяцев приема дутастерида – только у 20 (71,4%) из 28 пациентов.

А при изучении отдаленных результатов лечения больных ДГПЖ дутастеридом в течение года выявилось, что если к концу приема препарата все показатели клинического течения болезни улучшились у 77 (82,7%) из 93 пациентов данной группы, то при контрольном обследовании пациентов через 6 месяцев после прекращения лечения они оставались устойчивыми только у 71 (76,3%), через 12 месяцев – у 65 (69,8%), а через 36 месяцев – лишь у 56 (60,2%) больных данной группы (рисунок 2).

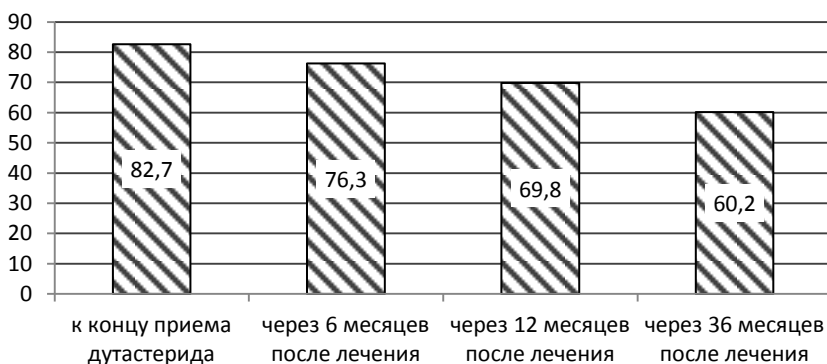


Рисунок 2 – Эффективность лечения больных ДГПЖ, получающих дутастерид в течение 12 месяцев. (получен клинический эффект, %).

Отдаленные результаты терапии у пациентов с ДГПЖ второй группы были более лучшими, чем у больных первой группы. Так, через 6 месяцев после завершения лечения у больных второй группы все показатели оставались устойчивыми у 76,3%, а у больных первой группы – только у 60,7% из них, через 12 месяцев – у 69,8% и 50,0% соответственно, а через 36 месяцев – у 60,2% и 25,0% соответственно. У 10 (10,7%) больных ДГПЖ второй группы в течение 3 лет наблюдения после завершения основного курса лечения дутастеридом мы провели повторный курс медикаментозного лечения, а у 9 (9,7%) больных впоследствии было выполнено хирургическое лечение. Острая задержка мочеиспускания в отдаленном периоде после завершения основного курса лечения имела место у 6 (6,4%) пациентов данной группы.

Суммарный балл симптомов болезни по Международной шкале IPSS у пациентов данной группы снизился на 4,5 балла или на 34,1% (с  $13,2 \pm 2,8$  до  $8,7 \pm 2,5$  баллов), качество жизни по шкале QoL улучшилось на 2,2 балла или на 46,7% (с  $4,2 \pm 0,2$  до  $2,0 \pm 0,4$  балла), объем простаты уменьшился на 8,7 см<sup>3</sup> или на 15,6% (с  $55,9 \pm 8,9$  до  $47,2 \pm 9,2$  см<sup>3</sup>),

количество остаточной мочи снизилось на 34,6 мл или на 46,3% (с  $74,8 \pm 25,6$  до  $40,2 \pm 10,4$  мл), а максимальная скорость потока мочи увеличилась на 4,1 мл/с или на 31,3% (с  $9,0 \pm 0,7$  до  $13,1 \pm 0,5$  мл/с). Разница у всех показателей статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Улучшение показателей клинического течения ДГПЖ у больных второй группы во время приема дутастерида в течение года было более существенным, чем у пациентов первой группы, принимавших препарат только 6 месяцев. Так, основной объективный клинический показатель, характеризующий эффективность медикаментозной терапии ДГПЖ – объем простаты, у пациентов второй группы к концу терапии уменьшился на 15,6%, тогда как у пациентов первой группы – только на 3,5% ( $p < 0,05$ ); суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS у пациентов второй группы к моменту прекращения терапии снизился на 34,1%, а у пациентов первой группы – только на 19,4% ( $p < 0,05$ ); качество жизни – на 52,4% и на 14,6% соответственно ( $p < 0,01$ ); количество остаточной мочи – на 46,3% и 19,5% соответственно ( $p < 0,001$ ); максимальная скорость потока мочи увеличилась на 31,3% и 16,4% соответственно ( $p < 0,001$ ).

По данным доплерографии у больных ДГПЖ второй группы после окончания приема дутастерида кровотоки в предстательной железе снижались. Так, плотность сосудистого сплетения снизилась до  $2,71 \pm 0,25$  сосуд/см<sup>2</sup>, пиковая систолическая скорость кровотока в артериях – до  $12,03 \pm 1,41$  см/с, линейная скорость кровотока в венах – до  $6,55 \pm 0,43$ , а индекс резистентности – до  $0,59 \pm 0,09$  усл/ед.

Таким образом, при терапии больных ДГПЖ дутастеридом в течение года было отмечено статистически достоверное улучшение клинических симптомов болезни к концу лечения, а объем простаты у них уменьшился на 15,6%. Однако, у 14,0% больных через год после окончания терапии и у 35,5% больных через 36 месяцев после окончания терапии показатели клинического течения ДГПЖ стали ухудшаться, что потребовало назначения этим больным или повторного курса медикаментозной терапии, или даже выполнения хирургического вмешательства.

### **Эффективность лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом в течение 24 месяцев**

Больные третьей группы (109 пациентов) получали дутастерид ежедневно в течение 24 месяцев. При завершении двухлетней терапии дутастеридом все показатели клинического течения болезни улучшились у 106 (97,2%) из 109 пациентов. Суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS к моменту окончания терапии снизился на 8,2 балла или на 62,6% (с  $13,1 \pm 2,7$  до  $4,6 \pm 0,7$  баллов), качество жизни улучшилось на 2,7 балла или на 52,4% (с  $4,3 \pm 0,6$  до  $1,6 \pm 0,4$  баллов), объем простаты уменьшился на 12,1 см<sup>3</sup> или на 21,2% (с  $57,0 \pm 8,7$  до  $43,5 \pm 7,0$  см<sup>3</sup>),

количество остаточной мочи снизилось на 49,5 мл или на 64,1% (с  $77,2 \pm 20,7$  до  $25,2 \pm 8,8$  мл), а максимальная скорость потока мочи повысился на 6,0 мл/с или на 40,3% (с  $8,9 \pm 0,9$  до  $14,9 \pm 9,7$  мл/с). Все эти показатели были более лучшими, чем у больных второй группы, получавших дутастерид в течение года: балл IPSS у пациентов третьей группы снизился на 62,6% , а у пациентов второй группы – на 34,1%, объем простаты уменьшился на 21,2% и на 15,6%, количество остаточной мочи снизилось на 64,1% и 46,3%, максимальная скорость потока мочи возросла на 40,3% и 31,1% соответственно.

При раздельном определении индексов обструктивной и ирритативной симптоматики у больных третьей группы выявилось, что до лечения суммарный индекс обструктивных симптомов болезни по шкале IPSS составил  $8,7 \pm 1,7$  баллов, а ирритативных –  $4,2 \pm 1,0$  баллов, тогда как после лечения суммарный индекс обструктивных симптомов болезни составил  $2,0 \pm 0,3$  балла, а ирритативных симптомов –  $2,9 \pm 0,5$  балла, т.е. индекс обструктивных симптомов болезни снизился на 6,9 баллов (с 8,9 до 2,0 баллов), а ирритативных – только на 1,3 балла (с 4,2 до 2,9 баллов).

При морфологическом исследовании ткани простаты у больных ДГПЖ третьей группы после двухлетнего приема дутастерида коэффициент «эпителий/строма» составил  $0,66 \pm 0,29$ ; тогда как при 12-ти месячном лечении у больных второй группы –  $0,88 \pm 0,19$ ; а при 6-ти месячном лечении у больных первой группы –  $0,96 \pm 0,13$ . Эти данные свидетельствуют, что у больных третьей группы имеет место более значительное уменьшение эпителиальной ткани простаты, чем у больных второй и первой группы.

При изучении отдаленных результатов терапии дутастеридом больных ДГПЖ третьей группы в течение двух лет выявилось, что если при завершении приема препарата все показатели клинического течения болезни улучшились у 106 (97,2%) из 109 пациентов, то спустя 6 месяцев после окончания терапии при контрольном обследовании они оставались устойчивыми у 103 (94,4%) больных, через 12 месяцев у 98 (89,9%), а через 36 месяцев – только у 87 (79,8%) пациентов (рисунок 3).

У 5 (4,6%) больных третьей группы в течение трех лет наблюдения при ухудшении клинического течения болезни мы провели повторный курс медикаментозного лечения, а у 7 (6,2%) пациентов выполнили хирургическое вмешательство. Острая задержка мочеиспускания в отдаленном периоде после завершения основного курса лечения была отмечена у 3 (2,7%) пациентов данной группы.

Объем простаты у больных третьей группы к концу приема дутастерида снизился с  $57,0 \pm 8,7$  см<sup>3</sup> до  $43,5 \pm 7,0$  см<sup>3</sup>, сохранялся на этом уровне и спустя 6 месяцев после прекращения терапии, и через 12 месяцев после прекращения терапии, и только через 3 года после прекращения

терапии препаратом возрос на  $3,6 \text{ см}^3$  – до  $48,5 \pm 5,2 \text{ см}^3$ , разница статистически недостоверна ( $p=0,02$ ). У 68 из 109 больных третьей группы был определен объем простаты через 5 лет после завершения терапии дутастеридом.

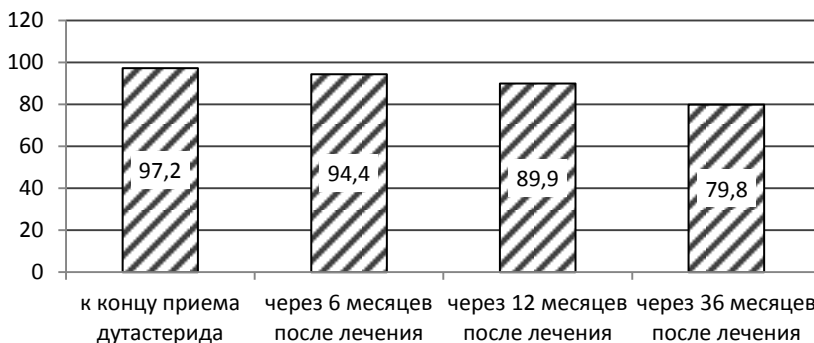


Рисунок 3 – Эффективность лечения больных ДГПЖ, получающих дутастерид в течение 24 месяцев. (получен клинический эффект, %).

Выявилось, что через 5 лет после окончания медикаментозной терапии объем простаты возрос уже на  $8,3 \text{ см}^3$  (с  $43,5 \pm 7,0 \text{ см}^3$  до  $53,2 \pm 7,1 \text{ см}^3$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как через 3 года – только на  $3,6 \text{ см}^3$ . Это позволяет заключить, что после терапии больных ДГПЖ дутастеридом, в течение 24 месяцев в отдаленном периоде (через 3 года, но особенно через 5 лет) вновь имеет место «рецидив» – дальнейшее развитие болезни с увеличением объема простаты. Таким образом, прием дутастерида у больных ДГПЖ в течение двух лет является недостаточно эффективным.

При терапии больных ДГПЖ дутастеридом в течение двух лет непосредственные результаты лечения были вполне удовлетворительными, и объем простаты к концу лечения уменьшился на 21,2% при сопоставлении с исходными данными. Однако у 8,3% больных спустя год после прекращения терапии и у 11,0% пациентов спустя 3 года после завершения терапии показатели клинического течения ДГПЖ стали ухудшаться, а объем простаты возрос с  $43,5 \text{ см}^3$  после окончания приема дутастерида до  $53,2 \text{ см}^3$  после трехлетнего динамического наблюдения.

### **Эффективность лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом при применении препарата в течение 48 месяцев**

Больные четвертой группы (81 пациент), принимали дутастерид в течение четырех лет. К концу лечения, все показатели клинического



течения болезни улучшились у 80 (98,7%) пациентов данной группы, тогда как этот показатель у пациентов первой группы составил 71,4%, у пациентов второй группы – 82,7%, у пациентов третьей группы – 97,2%.

Суммарный балл симптомов болезни по Международной шкале IPSS к моменту прекращения терапии у пациентов данной группы снизился на 10,2 балла или 76,7% (с  $13,3 \pm 3,0$  до  $3,1 \pm 0,9$  баллов). При сопоставлении у пациентов с ДГПЖ первой группы к концу лечения балл IPSS опустился на 19,4%, у пациентов второй группы – на 34,4%, у пациентов третьей группы – на 62,6%.

При изолированном определении индекса обструктивных и ирритативных симптомов болезни оказалось, что до лечения суммарный индекс обструктивных симптомов болезни по шкале IPSS у больных этой группы составил  $9,3 \pm 1,9$  баллов, а ирритативных –  $4,0 \pm 1,0$  баллов, тогда как после лечения суммарный индекс обструктивных симптомов болезни составил  $0,9 \pm 0,2$  балла, а ирритативных симптомов –  $2,1 \pm 0,7$  балла, т.е. индекс обструктивных симптомов болезни снизился на 8,4 балла (с 9,3 до 0,9 баллов), а ирритативных симптомов – на 1,9 балла (с 4,0 до 2,1 баллов).

Основной объективный показатель эффективности медикаментозной и патогенетически обоснованной терапии больных ДГПЖ – объем простаты у пациентов четвертой группы, принимавших дутастерид в течение 4 лет, к моменту прекращения терапии уменьшился на  $16,5 \text{ см}^3$  или на 29,3% (с  $56,4 \pm 10,3$  до  $39,9 \pm 4,1 \text{ см}^3$ ). Для сравнения у пациентов с ДГПЖ первой группы к концу лечения объем простаты уменьшился на 3,5%, у пациентов второй группы – на 15,6%, у пациентов третьей группы – на 21,2%.

Количество остаточной мочи у пациентов с ДГПЖ четвертой группы к концу лечения снизилось на 56,5 мл, или на 73,5% (с  $76,9 \pm 26,6$  мл до  $20,4 \pm 5,4$  мл). Для сравнения – у пациентов с ДГПЖ первой группы количество остаточной мочи к концу лечения снизилось на 19,5%, у пациентов второй группы – на 46,3%, у пациентов третьей группы – на 64,1%.

Максимальная скорость потока мочи у пациентов с ДГПЖ четвертой группы, получавших дутастерид в течение 4 лет непрерывно, к концу лечения возросла на 7,9 мл/с или на 47,3% (с  $8,8 \pm 0,8$  до  $16,7 \pm 0,5$  мл/с). Для сравнения – у пациентов с ДГПЖ первой группы к концу лечения максимальная скорость потока мочи повысился на 16,4%, у пациентов второй группы – на 31,3%, у пациентов третьей группы – на 40,3%.

При морфологическом исследовании ткани простаты у пациентов ДГПЖ четвертой группы, получавших дутастерид непрерывно в течение 4 лет, оказалось что коэффициент «эпителий/строма» у них составил  $0,53 \pm 0,17$ ; тогда как до лечения этот показатель был равным  $1,07 \pm 0,10$ . У больных первой группы после 6 месяцев приема дутастерида этот

коэффициент имел значение  $0,96 \pm 0,13$ ; у больных второй группы после 12 месяцев приема приема дутастерида –  $0,66 \pm 0,29$ . Эти морфологические данные позволяют, сделать заключение о том, что дутастерид при длительном применении способствует отчетливо выраженной редукции железистой ткани простаты.

При изучении у больных ДГПЖ микроциркуляции в ткани простаты после четырехлетнего приема дутастерида выявилось, что у больных этой группы имеет место выраженное снижение внутриорганный кровотока по данным доплерографии при сопоставлении с этими же показателями у больных второй и третьей группы (таблица 1).

Таблица 1 – Состояние внутриорганный кровотока в предстательной железе у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид различной длительности лечения ( $M \pm m$ )

Показатели кровотока	Исходные данные	Через 12 месяцев лечения	Через 24 месяца лечения	Через 48 месяцев лечения
1. Плотность сосудистого сплетения (сосуд/см <sup>2</sup> )	$3,12 \pm 0,29$	$2,71 \pm 0,25^*$	$2,16 \pm 0,31^{**}$	$1,94 \pm 0,24^{**}$
2. Пиковая систолическая скорость (см/с)	$17,36 \pm 1,51$	$12,03 \pm 1,41^{**}$	$9,76 \pm 0,99^{**}$	$8,06 \pm 1,05^{**}$
3. Линейная скорость кровотока в венах (см/с)	$7,46 \pm 0,64$	$6,55 \pm 0,43^*$	$5,44 \pm 0,42^*$	$4,84 \pm 0,39^{**}$
4. Диастолическая скорость кровотока (см/с)	$5,97 \pm 0,71$	$5,03 \pm 0,81^*$	$4,77 \pm 0,46^*$	$3,52 \pm 0,42^{**}$
5. Индекс резистентности (ул.ед)	$0,71 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,09^*$	$0,50 \pm 0,08^{**}$	$0,44 \pm 0,07^{**}$
Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными (td-критерия); ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными (td-критерия)				

Отдаленные результаты терапии пациентов ДГПЖ четвертой группы дутастеридом были изучены у всех пациентов. Оказалось, что через 48 месяцев непрерывного лечения улучшение показателей клинического течения болезни имело место у 80 (98,7%) пациентов этой группы. При

сравнении этого показателя с группами пациентов ДГПЖ, принимавших дутастерид более короткими курсами, выявилось, что у больных первой группы, принимавших дутастерид 6 месяцев, показатели клинического течения болезни после завершения лечения улучшились у 71,4%, у больных второй группы при приеме дутастерида в течение 12 месяцев – у 82,7%, у больных третьей группы при приеме дутастерида в течение 24 месяцев – у 97,2% пациентов.

Необходимо отметить, что у больных ДГПЖ четвертой группы, продолжительность приема дутастерида у которых составила 4 года, отдаленные результаты лечения, были более лучшими, чем у больных других групп. К концу приема препарата все показатели клинического течения болезни улучшились у 80 (98,7%) больных, оставались стабильными у 80 (98,7%) пациентов и спустя 6 месяцев после прекращения терапии, спустя 12 месяцев – у 79 (97,5%), а через 3 года после прекращения терапии – у 77 (95,0%) больных (рисунок 4).

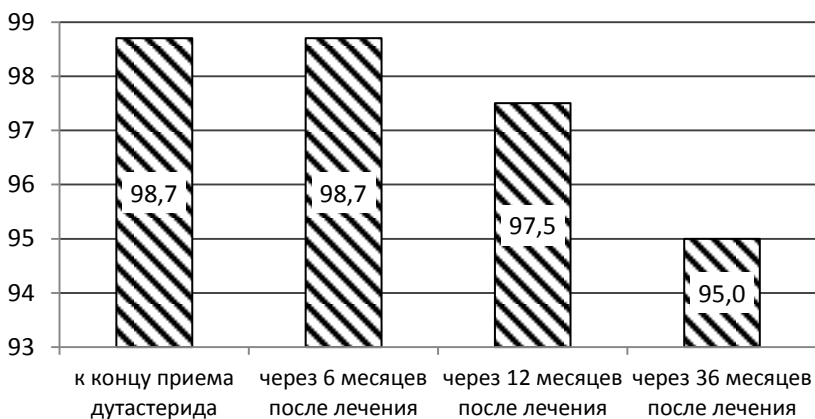


Рисунок 4 – Эффективность лечения больных ДГПЖ, получающих дутастерид в течение 48 месяцев.(получен клинический эффект, %).

Оказалось что, отдаленные результаты приема дутастерида больными ДГПЖ были значительно лучше, у пациентов, принимавших этот препарат непрерывно в течение 4 лет. Так, через 36 месяцев после завершения приема препарата стойкий клинический результат был выявлен у 95,0% больных четвертой группы, но только у 79,8% больных третьей группы (после 24 месяцев лечения), у 60,2% больных второй группы (после 12 месяцев лечения) и лишь у 25,0% больных первой группы (после 6 месяцев лечения).

У больных четвертой группы к концу приема препарата суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS снизился с  $13,3 \pm 3,0$  до  $3,1 \pm 0,9$  баллов (на 76,7%) и сохранялся на этом уровне и через 6 месяцев после лечения ( $3,2 \pm 0,5$  баллов), и через год после лечения ( $3,0 \pm 0,4$  баллов), и через три года после прекращения терапии ( $3,1 \pm 0,8$  баллов)

У больных четвертой группы через 4 года непрерывного приема дутастерида объем предстательной железы снизился с  $56,4 \pm 10,3$  см<sup>3</sup> до  $39,9 \pm 4,1$  см<sup>3</sup>, т.е. снизился на 16,5 см<sup>3</sup> или на 29,3%. При изучении отдаленных результатов терапии пациентов ДГПЖ четвертой группы оказалось, что через 6 месяцев после завершения лечения объем простаты сохранялся на том же уровне, что и к моменту окончания лечения ( $40,5 \pm 4,0$  см<sup>3</sup>), и сохранялся на этом же уровне и через год после завершения терапии ( $39,6 \pm 5,0$  см<sup>3</sup>) и через три года после завершения терапии ( $40,1 \pm 3,9$  см<sup>3</sup>).

У 48 из 81 больного четвертой группы был определен объем простаты через 5 лет после завершения основного курса лечения дутастеридом. Выявилось, что и через 5 лет после окончания основного курса терапии объем простаты даже снизился еще на 1,8 см<sup>3</sup> (с  $39,9 \pm 4,1$  см<sup>3</sup> при завершении основного курса терапии до  $38,1 \pm 3,7$  см<sup>3</sup> через 5 лет после окончания терапии). Это еще раз подтверждает заключение о целесообразности приема дутастерида у больных ДГПЖ не меньше 4 лет.

Острая задержка мочеиспускания в отдаленном периоде при завершении основного курса лечения не была выявлена ни у одного больного этой группы, тогда как у больных первой группы она имела место у 21,4% пациентов, у пациентов второй группы – у 8,3% больных, а у пациентов третьей группы – у 6,4% больных.

Таким образом, при терапии больных ДГПЖ дутастеридом в течение 4 лет результаты лечения как сразу после завершения приема препарата, так и в отдаленные сроки после терапии были вполне удовлетворительными. Объем простаты у больных этой группы к концу терапии уменьшился на 29,3% и сохранялся на этом уровне в течение 5 лет диспансерного наблюдения после прекращения приема препарата. Полученные данные позволили нам прийти к заключению о целесообразности приема дутастерида больным ДГПЖ не менее 4 лет.

## ВЫВОДЫ

1. Длительное лечение больных ДГПЖ ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы 1-го и 2-го типа дутастеридом является эффективным и патогенетически обоснованным методом терапии этой болезни.
2. При лечении пациентов с ДГПЖ дутастеридом целесообразно назначать этот препарат непрерывно не менее 4 лет, так как именно данный срок лечения позволяет существенно повысить

результативность терапии, снизить суммарный балл симптоматики болезни по Международной шкале IPSS на 77%, уменьшить объем простаты на 29% и значительно улучшить качество жизни пациентов, а после завершения лечения предотвратить дальнейшее прогрессирование болезни на длительный период.

3. Достоверно судить об уменьшении объема простаты при медикаментозной терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом возможно только к концу первого года терапии.
4. Уменьшение объема простаты на фоне лечения больных ДГПЖ дутастеридом происходит за счет атрофии железистой ткани и остановки гиперпластического роста железистого эпителия ацинусов предстательной железы.
5. При длительном приеме дутастерида у пациентов с ДГПЖ значительно снижается кровоток в предстательной железе за счет снижения плотности сосудистого сплетения и уменьшения систолической, диастолической и линейной скорости кровотока.
6. У пациентов с ДГПЖ, принимающих дутастерид, значительно снижается частота возникновения гематурии за счет торможения ангиогенеза, уменьшения диаметра и числа кровеносных сосудов в предстательной железе.
7. Длительное назначение дутастерида больным ДГПЖ значительно снижает у них риск возникновения острой задержки мочеиспускания и необходимость выполнения хирургического вмешательства не только во время приема препарата, но и в отдаленном периоде после завершения лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для правильной оценки эффективности проводимой терапии больных ДГПЖ дутастеридом необходимо учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.
2. Основным показанием к монотерапии больных ДГПЖ дутастеридом является преобладание у них умеренно выраженной обструктивной симптоматики болезни при незначительно выраженном индексе ирритативных симптомов болезни.
3. Для достижения стабильного лечебного эффекта и предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни дутастерид рекомендуется назначать больным ДГПЖ не менее 48 месяцев непрерывно.
4. Динамика объема простаты является одним из основных объективных показателей эффективности проводимого лечения больных ДГПЖ двойным ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы дутастеридом.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ткачук, В.Н. Эффективность длительного лечения больных аденомой предстательной железы дутастеридом / В.Н. Ткачук, С.Х. Аль Шукри, С.Ю. Боровец, М.М. Изиев // Уральский мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 87-90. (из списка ВАК РФ)
2. Ткачук, В.Н. Оценка эффективности и безопасности длительной терапии больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом / В.Н. Ткачук, М.М. Изиев // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 63-68. (из списка ВАК РФ)
3. Ткачук, В.Н. Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы; эффективность длительной терапии дутастеридом / В.Н. Ткачук, С.Ю. Боровец, И.Н. Ткачук, М.М. Изиев // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 19-21. (из списка ВАК РФ)
4. Изиев, М.М. Состояние уродинамики нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне лечения дутастеридом / М.М. Изиев, А.С. Аль-Шукри, В.Н. Ткачук // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 28-33. (из списка ВАК РФ)
5. Ткачук, В.Н. Длительное лечение больных аденомой предстательной железы дутастеридом / В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук, М.М. Изиев // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний : науч. конф. урологов Сибири. – Красноярск, 2012. – С. 107.
6. Ткачук, В.Н. Длительное лечение больных с аденомой предстательной железы дутастеридом / В.Н. Ткачук, С.Х. Аль-Шукри, М.М. Изиев // Эффективная фармакотерапия. Урология. – 2012. – № 3. – С. 10-13.
7. Ткачук, В.Н. Опыт длительного лечения больных аденомой предстательной железы дутастеридом / В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук, М.М. Изиев // XII съезд Российского общества урологов : материалы. – М., 2012. – С. 107-108.
8. Изиев, М.М. Опыт длительного лечения больных аденомой предстательной железы / М.М. Изиев // V Международный молодежный мед. конгр. : тез. – СПб., 2013. – С. 343.
9. Ткачук, В.Н. Место дутастерида в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / В.Н. Ткачук, М.М. Изиев // Урологические ведомости. – 2015. – Т. V, № 1. – С. 49.
10. Ткачук, В.Н. Место ингибиторов 5-а- редуктазы в терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук, М.М. Изиев // Урологические ведомости. – 2015. – Т. V, № 4. – С. 36-42.

11. Ткачук, В.Н. Состояние внутриорганный кровотока в предстательной железе у больных ДГПЖ на фоне лечения дутастеридом / В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук, М.М. Изиев // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7. – С. 112-113.

### **ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ**

- ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы  
ПСА – простатспецифический антиген  
ТУР – трансуретральная резекция  
AUA – американская шкала симптомов при заболеваниях предстательной железы  
IPSS – международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах  
Qmax – максимальная скорость потока мочи  
QoL – международная шкала качества жизни