

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Первый Санкт –  
Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Изиев**  
**Мурат Магомедханович**

**Эффективность длительного лечения больных  
доброкачественной гиперплазией предстательной  
железы дутастеридом**

14.01.23 - урология

Диссертация на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель :  
доктор медицинских наук  
А.С. Аль-Шукри

Санкт – Петербург, 2018

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

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

Q<sub>max</sub> – максимальная скорость потока мочи

QoL – международная шкала качества жизни

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1. Современные возможности медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (обзор литературы)</b> .....	14
1.1. Эпидемиология доброкачественной гиперплазии предстательной железы.....	14
1.2. Патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы.....	15
1.3. Классификация методов лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы .....	17
1.4. Показания к медикаментозному лечению больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	18
1.5. Место блокаторов альфа - 1 - адренорецепторов в терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы .....	22
1.6. Гормональная терапия больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	25
1.7. Применение биорегуляторов у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	26
1.8. Ингибиторы 5 - $\alpha$ - редуктазы в терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	28
1.8.1. Применение финастерида у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....	29

1.8.2. Применение дутастерида у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы .....	36
1.9. Заключение.....	42
<b>Глава 2.Общая характеристика клинических наблюдений и методы обследования больных .....</b>	<b>45</b>
2.1. Характеристика больных.....	45
2.2. Методы обследования больных.....	58
<b>Глава 3. Эффективность дутастерида (аводарта) у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....</b>	<b>62</b>
3.1. Показания к терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом.....	63
3.2. Эффективность терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом в течение 6 месяцев.....	64
3.3. Эффективность терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом в течение 12 месяцев.....	71
3.4. Эффективность терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом в течение 24 месяцев.....	78
3.5. Эффективность терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом в течение 48 месяцев.....	85
3.6. Побочные эффекты длительной терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом.....	97
3.7.Макрогематурия у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при терапии дутастеридом.....	100

3.8. Острая задержка мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при терапии дутастеридом.....	101
3.9. Профилактика рака предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при терапии дутастеридом.....	103
<b>Глава 4. Сравнительная оценка эффективности различных сроков лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом (обсуждение полученных данных).....</b>	<b>105</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>128</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>130</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>131</b>
<b>а) на русском языке.....</b>	<b>131</b>
<b>б) на иностранных языках.....</b>	<b>137</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

**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 и др.). 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; Vela-Navarrete R. et al., 2005; Filson C. et al., 2013; Cindolo L., 2015). Полагают, что медикаментозная терапия пациентов с ДГПЖ может быть эффективным в том случае, когда она патогенетически доказана. 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; Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010).

Среди применяемых у пациентов с ДГПЖ различных групп 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 более эффективный лекарственный препарат 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 лимитировать продолжительность приема дутастерида 3 месяцами; В. М. Попков 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; Wi X., 2014; Rim W., 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, продолжительность терапии дутастеридом должна быть не менее 24 месяцев; а пятые (Debruyne 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 ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы 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 результативности проводимого лечения больных ДГПЖ двойным ингибитором 5 - α – редуктазы дутастеридом.

### **Научная новизна исследования**

Впервые были изучены непосредственные и отдаленные результаты медикаментозной терапии больных ДГПЖ ингибитором 5- α - редуктазы первого и второго типа дутастеридом в зависимости от продолжительности приема данного препарата. Доказано, что при лечении больных ДГПЖ дутастеридом продолжительность терапии должна достигать 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 результативности проводимой терапии больных ДГПЖ данным препаратом. Доказано положение о том, что для правильной оценки результативности 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.

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

1. Длительное лечение больных ДГПЖ ингибитором 5- $\alpha$ -редуктазы 1-го и 2-го типа 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 результативности проводимой терапии больных ДГПЖ дутастеридом необходимо учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.

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

Результаты исследования внедрены в практическую работу урологической клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. 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 ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. 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.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по урологии и нефрологии Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. 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), на

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). На научной конференции «Современные методы лечения больных с ДГПЖ» (Санкт-Петербург, 2016).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора было осуществлено на всех этапах работы. Автор принимал участие в обследовании 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.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 - в центральных периодических журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **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.

## ГЛАВА 1

### **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**(обзор литературы)**

#### **1.1. Эпидемиология доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста (Аполихин О.И. и соавт., 2014; Muller R., 2013; Gravas S. et al., 2015; Mangera A., Chapple C., 2015; и др.). Это положение авторы связывают с демографическими тенденциями последнего времени, которые указывают на увеличение продолжительности жизни мужского населения и увеличение доли мужчин старших возрастных групп.

По данным F. Schroder et al. (1992), клинические проявления ДГПЖ имеют место у 34 % мужчин в возрасте от 40 до 50 лет, у 67 % в возрасте от 51 до 60 лет, у 77 % в возрасте от 61 до 70 лет и у 83 % мужчин старше 70 лет. По данным обзоров литературы, распространенность ДГПЖ примерно одинакова во всех странах мира (Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2006; Ткачук В.Н., 2009; Roehrborn C. et al., 2002).

В литературе последних лет указывается, что число мужчин, болеющих ДГПЖ, возрастает с каждым годом (Аляев Ю.Г. и соавт., 2006; Аполихин О.И. и соавт., 2010; Amory J. et al., 2007; Chapple C. et al., 2013; Filson C. et al., 2013; Han L., 2014; Sato R., 2015). Обращаемость пациентов по

поводу ДГПЖ составляет 113-125 случаев на 100000 мужского населения в год (Spekman M. et al., 2004).

Для терапии пациентов с ДГПЖ в последнее время были предложены десятки препаратов. Если в конце XX века медикаментозной терапии подвергались только 46 % пациентов ДГПЖ, то в 2002г – уже подвергались 82 % больных (Vela-Navarette R. et al., 2005), а в последние годы – уже 87-94 % пациентов ДГПЖ (Трапезникова М.Ф. и соавт., 2009 Ткачук В.Н., 2009, 2012; Fourcade R. et al., 2008; Filson C. et al., 2013; Park T. et al., 2014; Cindolo L., 2015). Таким образом, доля медикаментозной терапии больных ДГПЖ неуклонно увеличивается. Многообразие лекарственных препаратов различного типа требует определения конкретного места каждого из них в лечении ДГПЖ. (Аляев Ю.Г. и соавт., 2005; Охриц В.Е. и соавт., 2008; Ткачук В.Н., 2009; Mangera A. and Chapple C., 2015). До настоящего времени многие значимые вопросы медикаментозной терапии пациентов с ДГПЖ остаются обсуждаемыми, а некоторые из них не нашли достаточного освещения и требуют дальнейшего исследования. Так окончательно не конкретизированы критерии, свидетельствующие об результативности медикаментозной терапии, не определена необходимая продолжительность проводимой терапии, не исследованы отдаленные результаты лечения.

## **1.2. Патогенез доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

Знание патогенеза ДГПЖ помогает выбрать патогенетически обоснованное лечение этой болезни. Некоторые авторы (Ткачук В.Н., 2009; Аполихин О.И. и соавт., 2010; Debruyne F. et al., 2004; Clark R. et al., 2004; Roehrborn C. et al., 2004) в своих работах подчеркивали, что рациональная медикаментозная терапия ДГПЖ обязательно должна быть патогенетически доказанной, иначе она будет недостаточно результативной.

Дали возможность расширить наши представления о патогенезе ДГПЖ исследования последних лет. Гипотеза о роли дигидротестостерона в развитии ДГПЖ предполагает, что у мужчин пожилого возраста повышается внутрипростатический уровень дигидротестостерона, вызывая рост клеток предстательной железы. (Григорьев М.Э. и соавт., 2007; Isaacs J. et al., 1989 и др.). Доказано, что дигидротестостерон образуется из тестостерона при участии фермента 5- $\alpha$ -редуктазы, который существует в двух изоформах – 1 и 2. Оба изоформы 5- $\alpha$ -редуктазы находятся в предстательной железе (Thomas L. et al., 2003). Именно дигидротестостерону отводится основная роль в регуляции роста клеток гиперплазированной предстательной железы посредством прямой и косвенной модуляции процессов пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза (Аляев Ю. Г. и соавт., 2006; Anderson J. et al., 2001 и др.).

Дигидротестостерон является главным генератором роста предстательной железы. Он оказывает влияние не только на увеличение числа клеток простаты, но и подавляет гибель клеток, что приводит к нарушению стромально - эпителиального соответствия (Ткачук В.Н., 2009; Marks L. et al., 1995). Два параллельно протекающих процесса - увеличение количества растущих и уменьшение числа погибших клеток - является причиной роста простаты у больных с ДГПЖ (Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2006).

Совершенствование представлений о значении фермента 5- $\alpha$ -редуктазы в патогенезе ДГПЖ подтолкнуло к созданию лекарственных средств, ингибирующих данный фермент. В сегодняшнее время используют синтетические ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы: финастерид и дутастерид. Первый ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы финастерид, зарегистрированный в 1992 году, обладал способностью ингибировать 5- $\alpha$ -редуктазу только II типа. В

2002 году был зарегистрирован более мощный ингибитор 5- $\alpha$  - редуктазы дутастерид, который располагает способностью ингибировать 5 -  $\alpha$  - редуктазу не только II, но и I типа. В России финастерид зарегистрирован в 1995 г, дутастерид – в 2005 году.

### **1.3. Классификация методов лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

В соответствии с Guidelines, опубликованным Европейской ассоциацией урологов в 2016 году (Gravas S. et al., 2016), все методы лечения больных, страдающих ДГПЖ, подразделяются следующим образом.

1. Медикаментозное лечение.
2. Оперативное лечение (трансуретральная резекция простаты, трансуретральная инцизия, биполярная трансуретральная резекция простаты, открытая простатэктомия).
3. Неоперативные методы лечения (уретральные стенты, интрапростатические инъекции ботулина).
4. Методы лечения с помощью лазеров.

Основное место занимает медикаментозная терапия, которой в последние годы подвергаются 87 - 94 % больных ДГПЖ.

В последние годы некоторые авторы разрабатывали алгоритмы для выбора метода лечения больных ДГПЖ. Так, на 4 - Международном совещании по ДГПЖ, проведенном в Париже в 1997г (Ткачук В.Н., 2009) были созданы критерии приемлемости разных методов терапии данной болезни и рекомендован алгоритм для подбора метода терапии пациентов с ДГПЖ. Для того чтобы какой-нибудь метод терапии был расценен как приемлемый, необходимо, чтобы он удовлетворял следующим критериям: 1)



Эффективность и безопасность метода терапии должны быть доказаны в соответствии с инструкциями ВОЗ; 2) каждый метод терапии пациентов с ДГПЖ должен преследовать одну из следующих целей: избавления пациента от симптомов болезни, уменьшение обструкции мочевыводящих путей и предотвращение осложнений заболевания; 3) следует учесть риск летальности, связанный с методом терапии; 4) необходимо исследовать не только ближайшие, но и отдаленные результаты терапии.

По мнению О.И. Аполихина и соавт., (2010) при выборе метода лечения больных ДГПЖ необходимо учитывать следующие факторы: 1) лечение должно эффективно снимать симптомы болезни и предотвращать развитие осложнений; 2) лечение должно высоко поддерживать качество жизни пациента; 3) лечение должно иметь минимум побочного действия; 4) необходимо учитывать также возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний, сроки лечения, стоимость лечения.

#### **1.4. Показания к медикаментозному лечению больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

Показания к медикаментозному лечению пациентов с ДГПЖ до сих пор вызывают дискуссию (Ткачук В.Н., 2009). В литературе приведены различные критерии для выбора того или иного препарата но не разработаны конкретные показания к длительности проводимого лечения. Многие авторы считают, что медикаментозное лечение показано больным, имеющим начальные проявления нарушения мочеиспускания без вовлечения верхних мочевых путей, а также пациентам с абсолютными или относительными противопоказаниями к хирургическому лечению (Раснер П.И., 1999; Сивков А.В. и соавт., 2004; Камалов А.А. и соавт., 2007; McConnell J., 2003; Hutchinson A. et al., 2007 и др).

О.И. Аполихин и соавт., (2010) показаниями к медикаментозному лечению больных ДГПЖ считают: 1) суммарный балл IPSS больше 8 и меньше 19; 2) QoL не менее 3 баллов; 3) максимальная скорость потока мочи не более 15 мл/с и не менее 5 мл/с; 4) объем мочеиспускания не менее 100 мл; 5) объем остаточной мочи не более 150 мл; 6) наличие препятствий к хирургическому лечению; 7) решительный отказ пациента от инвазивного метода терапии. Противопоказаниями к этому методу лечения авторы считают: 1) подозрение на рак простаты; 2) воспалительные заболевания нижних мочевыводящих путей в стадии обострения; 3) нейрогенные нарушения; 4) рубцовый процесс в малом тазу; 5) камни мочевого пузыря; 6) значительные размеры средней доли предстательной железы; 7) тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности; 8) индивидуальная непереносимость препаратов. Siami P. et al., (2007) показаниями к комбинированному медикаментозному лечению дутастеридом и тамсулозином больных ДГПЖ считают: 1) суммарный балл симптоматики IPSS более 12; 2) объем простаты более 30 см<sup>3</sup>; 3) максимальная скорость потока мочи – больше 5 и менее 15 мл/с; 4) объем мочеиспускания – более 125 мл; 5) уровень ПСА сыворотки крови – не менее 1,5 и не более 10 нг/мл.

«Незарегистрированными» показаниями к применению ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы у больных ДГПЖ Ю.Г. Аляев и соавт., (2006) считают, кроме основных, предотвращение прогрессирования или развития осложнений ДГПЖ, профилактику рака предстательной железы и лечение гематурии, обусловленной ДГПЖ.

Ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы по мнению некоторых авторов (Roehrborn C. et al., 1999; Yacobson S. et al., 2001) могут быть назначены и в качестве «профилактического» лечения при наличии у мужчин «факторов риска»:

повышении уровня ПСА, снижении скорости потока мочи менее 12 мл/с и объеме простаты более 30 см<sup>3</sup>.

А.В. Сивков и соавт., (2004) считают медикаментозную терапию показанной пациентом с ДГПЖ при показателе IPSS от 8 до 19, показателе качества жизни 3 балла, количестве остаточной мочи менее 150 мл.

Препараты растительного происхождения показаны больным ДГПЖ не только при средней, но и при легкой симптоматике болезни – при сумме баллов по шкале IPSS от 0 до 7 (Спивак Л. Г. и соавт., 2012; Fitzpatrick I., 1998; Dreikorn K., 2000).

Д.Ю. Пушкарь и П.И. Раснер (2002) предложили для выбора конкретного препарата для медикаментозной терапии больных ДГПЖ выделять четыре категории пациентов. К первой категории относят больных со значительно выраженной инфравезикальной обструкцией, максимальной скоростью потока мочи менее 10 мл/с и незначительным увеличением предстательной железы в размерах (объем простаты менее 50 см<sup>3</sup>). Больным, отнесенным к первой категории, показана терапия альфа -1- адреноблокаторами. Ко второй категории относят пациентов с умеренно выраженной инфравезикальной обструкцией, максимальной скоростью потока мочи более 10 мл/с и объемом простаты менее 50 см<sup>3</sup>. Пациентам, отнесенным ко второй категории, показаны препараты растительного происхождения. К третьей категории относят больных ДГПЖ с незначительно выраженной инфравезикальной обструкцией при значительном увеличении предстательной железы в размерах. Этим больным показано лечение ингибиторами 5 - α - редуктазы. К четвертой категории относят пациентов ДГПЖ со значительно выраженной инфравезикальной обструкцией и значительным увеличением предстательной железы в размерах. Больным,

отнесенным к четвертой категории, показано комбинированное лечение ингибиторами 5 -  $\alpha$  - редуктазы в сочетании с альфа -1- адреноблокаторами.

Через 5 лет эти же авторы (Д.Ю. Пушкарь и П.И. Раснер., 2007) уточнили показания к медикаментозной терапии больных ДГПЖ, что было связано с появлением новых лекарственных препаратов и расширением показаний к медикаментозной терапии. Альфа -1- адреноблокаторы стали применять чаще, так как их применение нивелирует динамический компонент инфравезикальной обструкции. При применении этих препаратов симптомы ДГПЖ уменьшаются на 50 - 75 %, а уродинамические показатели увеличиваются на 30 - 47 %. Ингибиторы 5 -  $\alpha$  - редуктазы (финастерид и дутастерид) позволяют уменьшить объем простаты у больных ДГПЖ на 20 % и также должны применяться чаще.

В последние годы Европейская ассоциация урологов не рекомендует назначать препараты растительного происхождения больным с ДГПЖ (Madersbacher S. et al., 2004). Популярность растительных препаратов за последние годы значительно уменьшилась в Европе, США, а также и в России (Пушкарь Д.Ю. и Раснер П.И., 2007). Однако в отечественной печати и в последние годы были опубликованы работы о применении растительных препаратов у больных ДГПЖ (Камалов А.А. и соавт., 2007; Винаров А.З. и соавт., 2010; Каприн А.Д. и соавт., 2012; Аляев Ю.Г. и соавт., 2013 и др). В основном авторы рекомендуют принимать эти препараты для профилактики прогрессирования болезни и только у больных с начальными проявлениями ДГПЖ.

### **1.5. Место блокаторов альфа - 1- адренорецепторов в терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

На протяжении последних 25 лет частота назначения альфа -1- адрено-блокаторов у больных ДГПЖ увеличивается. Эти препараты улучшают акт мочеиспускания у больных ДГПЖ, снижают симптомы болезни по шкале IPSS, уменьшают количество остаточной мочи. Однако альфа -1- адреноблокаторы не предотвращают дальнейший рост аденоматозной ткани и не уменьшают объем простаты у больных ДГПЖ (Ткачук В.Н., 2009; Аполихин О.И., 2010; Chapple C. et al., 1996 и др.). При приеме этих препаратов в качестве монотерапии в течение 3 лет частота перехода больных от медикаментозной терапии к хирургическому лечению составляет от 40 до 70% (Abrams P. et al., 1996; Koztmann B. et al., 2003). По мнению некоторых авторов (De La Rosette J. et al., 2001), широкое применение блокаторов альфа -1- адренорецепторов у больных ДГПЖ частично вызвано желанием пациентов добиться облегчения симптоматики болезни, не подвергаясь хирургическому лечению, а частично – маркетингом этих лекарств фармацевтическими компаниями. В последние годы эти препараты применяют совместно с ингибиторами 5 - α - редуктазы в качестве комбинированного лечения, если у больных ДГПЖ существенно нарушен акт мочеиспускания (Лоран О.Б. и соавт., 2004; Ткачук В.Н., 2009; Аполихин О.И. и соавт., 2010; Лопаткин Н.А. и соавт., 2012; Kirby R., 2003; Roehrborn C., 2010; Chapple C. et al., 2013; Giuliano F., 2013; Mander A. and Chapple C., 2015 и др.).

Согласно современным данным статистики среди всех больных ДГПЖ, получавших медикаментозную терапию, блокаторы альфа -1- адренорецепторов принимают около 70% (П.И. Раснер и Д.Ю. Пушкарь., 2013). При этом балл IPSS после проведенного лечения уменьшается в среднем на 35 - 45 %, а

максимальная скорость потока мочи возрастает на 20-25% (Abrams P. et al., 2006). Доказано, что результативность блокаторов альфа -1-адренорецепторов у больных ДГПЖ не зависит от тяжести симптоматики болезни, размеров простаты и возраста пациента ( Michel M. et al., 1998; Cooper R. et al., 1999; Souvezin P. et al., 2003; Chapple C. and Abrams P., 2013).

Л.Г Спивак и соавт., (2012) проанализировали эффективность приема блокаторов альфа -1- адренорецепторов у 2000 больных ДГПЖ с умеренными и выраженными симптомами болезни. Выявилось, что эти препараты были эффективными в отношении субъективных и объективных симптомов болезни у 77-79 % больных. Среднее снижение общего балла по шкале IPSS составило 7,9 т.е. снизилось на 52 %. Доля пациентов, отметивших улучшение качества жизни, составила 78 %, а мочеиспускание улучшилось у 70 % больных. Субъективные и объективные эффекты терапии этими препаратами были отмечены уже после первых недель их приема, а максимальная эффективность – после 3 - 6 месяцев, применения. Авторы этой работы пришли к заключению, что альфа -1- адреноблокаторы существенно уменьшают жалобы больных, страдающих ДГПЖ, однако не приводят к ликвидации инфравезикальной обструкции. Поэтому для больных ДГПЖ, имеющих только обструктивные симптомы, эти препараты малоэффективны и не предупреждают прогрессирование болезни.

Обобщение данных исследований результативности различных альфа -1-адреноблокаторов свидетельствуют о практически одинаковых результатах терапии (Пушкарь Д.Ю. и Раснер П.И., 2007; Ткачук В.Н., 2009). Однако при приеме этих препаратов у 5 - 8 % больных ДГПЖ отмечены побочные явления. Наиболее частыми побочными явлениями при приеме блокаторов альфа -1- адренорецепторов являются понижение артериального давления,

головная боль, головокружение, сердцебиение. Самым популярным альфа -1- адреноблокатором в мире при лечении ДГПЖ является тамсулозин, при приеме которого побочные явления встречаются реже. Показано, что тамсулозин является уроселективным препаратом. Частота побочных явлений при приеме альфа -1- адреноблокаторов у больных ДГПЖ, по данным литературы, приведена в таблице 1.

Таблица 1. Частота побочных явлений при приеме альфа -1- адреноблокаторов больных ДГПЖ

Побочные эффекты	Альфузозин (Jardin A., 1990)	Доксазозин (Fawry A., 1995)	Теразозин (Lepor H., 1992)	Тамсулозин (Chapple C., 1996)
Слабость	2,0%	8,1%	6,4%	1,1%
Головная боль	6,4%	9,9%	1,3%	2,1%
Головокружение	7,2%	15,6%	3,8%	2,7%
Гипотензия	2,9%	2,7%	7,7%	0,1%
Аритмия	-	0,5%	0,5%	0,3%
Сердцебиение	1,6%	1,2%	-	1,2%
Вазомоторный ринит	-	-	3,8%	0,3%

В последние годы в связи с низкой частотой развития системных побочных эффектов было предложено у больных ДГПЖ использовать селективные альфа -1a и 1d- адреноблокаторы (Mandera A. and Chapple C., 2015). Полагают, что альфа - 1a - адреноблокаторы действуют на нервные окончания, расположенные в предстательной железе и шейке мочевого пузыря, а альфа - 1d-адреноблокаторы – в мочевом пузыре и спинном мозге. Yuan J. et al., (2013) показали результативность нового селективного адреноблокатора силодозина у больных ДГПЖ при его применении в течении 5 лет.

Опубликованы также единичные работы о применении у больных ДГПЖ комбинированной терапии альфа -1- адреноблокаторов и М - холиноблокаторов (Mandera A. and Chapple C., 2015).

### **1.6. Гормональная терапия больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

Гормональные препараты в сегодняшнее время при терапии пациентов с ДГПЖ начали использовать редко. Ранее результаты применения стероидных и несте-роидных антиандрогенов у больных ДГПЖ были опубликованы в работах Ю.А. Пытеля (1994), О.Л. Тиктинского и соавт. (1994), L. Ezieta I., (1993) и некоторых других авторов. Так, Ю.А. Пытель (1994) считал патогенетически оправданным применение антиандрогенов у больных ДГПЖ, так как они снижают у них уровень тестостерона, а соответственно – и дигидротестос-терона.

В 2015г. в журнале «Урология» была опубликована статья А.Д. Каприна, А.А. Костина, И.В. Виноградова и Э.Л. Магамадова (сотрудников ФГБУЗ ФМИЦ им. П.А. Герцена, кафедры урологии ФГАОУ Российского университета дружбы народов и кафедры клинической андрологии ФГАОУ Российского университета дружбы народов) о лечении возрастного андрогенного дефицита у больных ДГПЖ.

Авторы полагают, что больным ДГПЖ в сочетании с возрастным андрогенным дефицитом может быть назначена терапия препаратами тестостерона. Возрастной андрогенный дефицит широко распространен среди мужчин старшего и пожилого возраста. В возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона у мужчин уменьшается на 40 % от



соответствующего показателя в 25 лет, а свободного тестостерона - на 60 %. У 22 больных ДГПЖ в сочетании с возрастным андрогенным дефицитом проводили заместительную андрогенную терапию препаратом «Небидо - тестостерон», который вводили внутримышечно 1 раз в 8 недель в течение 9 месяцев. Уровень ПСА через 9 месяцев, терапии снизился с  $1,9 \pm 1,0$  нг/мл до  $1,3 \pm 0,4$  нг/мл, уровень тестостерона возрос с  $2,3 \pm 1,1$  нг/мл до  $6,1 \pm 1,0$  нг/мл, объем простаты уменьшился на 17,7 %, а снижение выраженности симптомов болезни по шкале IPSS составило 39 %.

### **1.7. Применение биорегуляторов у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

В последнее время при ДГПЖ стали использовать препараты биологического происхождения: простатилен и витапрост (Ткачук В.Н. и соавт., 2005, 2008, 2009; Аль-Шукри С.Х. и соавт., 2006; Камалов А.А. и соавт., 2007; Шафранов Д.В. и соавт., 2011; Неймарк Б.А. и соавт., 2013 и др.). Простатилен и витапрост представляют собой комплекс пептидов из предстательной железы быков и относятся к пептидным биорегуляторам. Эти препараты обладают противоотечным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, действуют на показатели гемостаза, повышают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител и улучшают движение крови по микрососудам капиллярного типа в простате. Препараты более результативны, если ДГПЖ сочетается с хроническим простатитом с выраженным отеком простаты и наличием иммунодефицита. Все же лечение пептидными биорегуляторами пациентов с ДГПЖ дает только непродолжительный результат.

В.Н. Ткачук и соавт., (2008) изучили результативность и безопасность препарата витапрост - форте у 30 пациентов с ДГПЖ с сопутствующим хроническим простатитом. Витапрост - форте пациенты получали в течение 60 дней. В результате проведенной терапии выявилось, что все 30 больных к моменту завершения терапии отметили положительный эффект. Сумма баллов симптомов болезни по шкале IPSS через 60 дней лечения снизилась с  $13,9 \pm 2,1$  до  $9,7 \pm 1,8$  баллов, качество жизни улучшилось с  $3,8 \pm 0,4$  до  $2,6 \pm 0,5$  баллов, максимальная скорость потока мочи возросла с  $9,3 \pm 0,9$  мл/с до  $12,9 \pm 0,4$  мл/с, количество остаточной мочи уменьшилось с  $65,5 \pm 12,9$  мл до  $33,8 \pm 9,1$  мл, однако объем простаты уменьшился только с  $48,5 \pm 5,5$  см<sup>3</sup> до  $44,9 \pm 3,1$  см<sup>3</sup> за счет ликвидации отека простаты.

Д.В. Шафранов и А.А. Мариупольский (2011) назначали витапрост - форте 30 больным ДГПЖ в течение 60 дней. Одновременно эти пациенты получали альфа -1- адреноблокаторы. Через 60 дней лечения суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS снизился с 17,6 до 7,5 баллов, качество жизни – с 4,7 до 1,9 баллов, а объем простаты – с 43,1 до 34,2 см<sup>3</sup>. Однако авторы не объяснили причины такого существенного уменьшения объема простаты за 2 месяца терапии, поэтому эти данные вызывают сомнение.

Б.А. Неймарк и соавт., (2013) назначали витапрост - форте 30 больным ДГПЖ в течение 30 дней в качестве монотерапии. К моменту завершения лечения средний балл симптомов болезни по шкале IPSS снизился с  $15,67 \pm 1,34$  до  $12,41 \pm 0,93$  баллов, показатель качества жизни снизился с  $4,07 \pm 0,28$  до  $3,0 \pm 0,7$  баллов, максимальная скорость потока мочи возросла с  $9,94 \pm 0,73$  до  $12,81 \pm 0,77$  мл/с, объем простаты снизился незначительно – с  $51,55 \pm 4,79$  см<sup>3</sup> до  $48,75 \pm 4,65$  см<sup>3</sup>, т.е. менее чем на 3см<sup>3</sup>.

Следовательно, пептидные биорегуляторы целесообразно принимать больным ДГПЖ, если у них заболевание сочетается с хроническим простатитом.

### **1.8. Ингибиторы 5 - $\alpha$ - редуктазы в терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

Для терапии пациентов с ДГПЖ ингибиторы 5 -  $\alpha$  - редуктазы используют уже 20 лет. В последнее время назначение данных лекарственных средств относят к наиболее популярным методам медикаментозной терапии пациентов с ДГПЖ, и что имеет большое значение – к патогенетически доказанным лидерам терапии этой болезни (Ткачук В.Н., 2009; Chapple C., 2004; Amory J. et al., 2007; Nickel J. et al., 2011; Toren P. et al., 2013).

Развитие представлений о значении фермента 5 -  $\alpha$  - редуктазы в патогенезе ДГПЖ подтолкнуло к созданию лекарственных препаратов, ингибирующих этот фермент. В сегодняшнее время используют два синтетических ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы: финастерид и дутастерид. Финастерид был зарегистрирован в 1992 году, обладает способностью ингибировать 5 -  $\alpha$  - редуктазу только II типа. Дутастерид был зарегистрирован в 2002 году, данный препарат располагает способностью ингибировать 5 -  $\alpha$  - редуктазу не только II, но и I типа. В России финастерид (проскар) зарегистрировали в 1995 году, а дутастерид (аводарт) – в 2005 году. В сегодняшнее время дженерики финастерида выпускают несколько фармацевтических фирм под разными коммерческими названиями.

Ингибиторы 5 -  $\alpha$  - редуктазы при терапии пациентов с ДГПЖ используют и как монотерапию, и в комбинации с другими лекарственными препаратами, чаще всего – с блокаторами альфа -1-адренорецепторов. По мнению О.И. Аполихина и соавт. (2010), сочетанная терапия может быть назначена не каждому пациенту с ДГПЖ, а только лишь в индивидуально отобранных случаях при выраженном наличии у них ирритативных симптомов болезни. П.И. Раснер и соавт. (2013) считают, что сочетанная терапия ингибиторами 5 -  $\alpha$  - редуктазы и блокаторами альфа -1-адренорецепторов назначаются пациентам с ДГПЖ только со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами болезни. Невзирая на доказанную результативность, распространенность сочетанной терапии ДГПЖ в мире незначительна (Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2007; Hutchinson A. et al., 2007; Filson C. et al., 2013).

### **1.8.1. Применение финастерида у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

Первоначальные работы об результативности финастерида (проскара) у пациентов с ДГПЖ, были обнародованы в отечественной и зарубежной литературе в конце прошлого века (Ткачук В.Н., 1995, 1996; Лопаткин Н.А. и соавт., 1996; Пытель Ю.А. и соавт., 1996; Gormley G. et al., 1992; McConnell J. et al., 1992; Kirby R. et al., 1993; Stoner E., 1994; Gee W. et al., 1995; Andersen J. et al., 1996; Debruyne F. et al., 1998; Abrams P. et al., 1999 и др.). Было доказано, что финастерид (проскар) не только сигнализирует дальнейший рост простаты у пациентов с ДГПЖ, но и приводит к снижению её объема за счет атрофии железистой ткани.

В первые годы терапии пациентов с ДГПЖ отечественные и зарубежные авторы определяли самые разные показания к использованию

данного лекарственного препарата. Так, Ю.А. Пытель и А.З. Винаров (1996) назначали финастерид (проскар) у пациентов с ДГПЖ при первой и при второй стадии болезни, при этом количество остаточной мочи у больных не должно было превышать 50 мл. Однако В.Н. Степанов и соавт., (1996) считали терапию пациентов с ДГПЖ проскаром показанной, если количество остаточной мочи у них было не больше 150 мл, а максимальная скорость потока мочи – не меньше 5 мл/с. В.Н. Ткачук и соавт., (1996) рекомендовали назначение финастерида больным ДГПЖ при значении среднего суммарного балла симптомов болезни по шкале IPSS  $14,9 \pm 3,2$  (от 6 до 19), т.е. в том случае, когда у них имела место легкая или умеренная симптоматика болезни, объем простаты составляет от 41 до 94 см<sup>3</sup> (в среднем –  $63,7 \pm 8,5$  см<sup>3</sup>), максимальной скорости потока мочи – от 6,1 до 11,2 мл/с (в среднем –  $8,4 \pm 0,6$  мл/с). J.T. Andersen et al., (1995), проводя исследование результативности финастерида в скандинавских странах (исследование SCARP), назначали данный препарат при суммарной оценке симптомов болезни, составившей 10,1 баллов, средней скорости потока мочи – 10,2 мл/с и объеме простаты 41,3 см<sup>3</sup>. I.C. Nichel et al., (1996) выполнив подобные исследования в Канаде (PROSPECT), назначали финастерид при суммарной оценке симптоматики ДГПЖ, составившей 12,4 баллов, средней скорости потока мочи – 11,0 мл/с и объеме простаты 45,9 см<sup>3</sup>. Показания к назначению финастерида у пациентов с ДГПЖ были уточнены в последние годы. При этом больше внимания стали уделять величине объема простаты. Было установлено, что финастерид более результативен при терапии больных ДГПЖ с большими размерами простаты, в гистологической структуре которой преобладает эпителиальная ткань, а назначение данного препарата способствует редукции именно железистого эпителия простаты (Ткачук В.Н., 2009; Спивак Л.Г. и соавт., 2012; Roehrborn C. et al., 1999;

Naslund M. et al., 2007; и др.). Полагают, что использование финастерида при объеме простаты у пациентов с ДГПЖ меньше 40 см<sup>3</sup> будет малоэффективным (Naslund M. et al., 2007), в связи с чем лечение больных ДГПЖ при таком объеме простаты не показано.

Продолжительность терапии пациентов с ДГПЖ финастеридом не конкретизирована и в литературе приведены самые разные сведения. Так, H. Beisland et al., (1992)., M. Gabriel et al., (1996) проводили лечение финастеридом пациентам с ДГПЖ на протяжении 6 месяцев, Н.А. Лопаткин и соавт., (1996), S. Kaplan et al., (1996) –на протяжении года, Д.Ю. Пушкарь и соавт., (1996) J. Nickel et al., (1996), J. Andersen et al., (1996), J. Parsons et al., (2012) – на протяжении двух лет, А.З. Виноградов (1996) – в течение трех лет, а E.D. Vaughan (2003) –в течение 10 лет.

Проведенные клинические исследования, которые были посвящены изучению результативности финастерида у больных ДГПЖ, доказали преимущество данного препарата в сравнении с другими лекарственными средствами.

I.T. Andersen et al., (1996) изучили результаты лечения финастеридом у 707 пациентов ДГПЖ в пяти скандинавских странах (исследования SCARP). Данное исследование являлось многоцентровым двойным и плацебо контролируемым. Все пациенты наблюдались амбулаторно. Симптомы болезни у всех больных были умеренно выраженными. Пациенты получали финастерид или плацебо в дозе 5 мг один раз в день в течение 2 лет. Выявилось, что у пациентов, принимавших финастерид, общий индекс симптомов болезни по шкале Боярского снизился на 2 балла, максимальная скорость потока мочи увеличилась на 15 %, а объем простаты снизился на 17,9 %, при терапии на протяжении года, количество остаточной мочи в

мочевом пузыре уменьшилось на 8 %. Только у 4 из 707 пациентов, (1,1 %), в процессе терапии проскарком возникла острая задержка мочеиспускания.

В.Н. Ткачук и соавт., (1997), проводили лечение проскарком 1008 больным ДГПЖ в течение двух лет. Все пациенты получали проскар по 5 мг один раз в сутки. Пациенты были обследованы: через 3, 6, 12, и 24 месяцев. Результаты приведены в таблице 2. При этом отмечено значимое уменьшение выраженности симптомов болезни по шкале IPSS к моменту прекращения терапии с 14,9 до 3,7 баллов, улучшение качества жизни – с 4,1 до 2,1 баллов, а также уменьшение объема простаты с 63,7 до 47,7 см<sup>3</sup>, увеличение максимальной скорости потока мочи с 8,4 до 13,6 мл/с и снижение количества остаточной мочи с 72,7 до 31,1 мл.

А.В. Сивков (1997) обнародовал результаты проведенного международного мультицентрового исследования финастерида у 1645 пациентов с ДГПЖ. В исследовании приняли участие специалисты из России и еще 19 стран мира. Больным назначали финастерид в течение 5 лет. К концу 5 года лечения было отмечено уменьшение объема простаты на 30 %, уменьшение концентрации дигитротестостерона на 76,6 %. У 83 больных эти изменения сопровождались снижением симптоматики болезни.

А.З. Винаров (1999) изучил результативность терапии проскарком у 127 больным ДГПЖ в течение 3 лет. Выявилось что проскар способствовал уменьшению болезни не у всех больных, а только у 92 из 127 (72 %) больных, при этом общий балл симптомов болезни по шкале IPSS в среднем уменьшился к концу лечения с 14,6 до 9,3 на 37 %, качество жизни улучшилось на 53 %, максимальная скорость потока мочи возросла с 10,8 мл/с до 14,1 мл/с, на 31 %, а объем простаты уменьшился на 28 %.

Таблица 2. Результаты терапии проскаром пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (Ткачук В.Н. и соавт., 1997)

Критерии оценки результатов лечения	Исходные данные	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Оценка симптомов по шкале IPSS (баллы)	14,9 ± 3,2	14,7 ± 2,7	9,3 ± 1,8	7,1 ± 1,3	3,7 ± 0,9
Качество жизни по шкале QoL (баллы)	4,1 ± 0,6	3,9 ± 0,5	3,1 ± 0,7	2,7 ± 0,4	2,1 ± 0,4
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	63,7 ± 8,5	62,8 ± 8,2	58,3 ± 8,3	52,2 ± 4,7	47,7 ± 3,9
Максимальная скорость потока мочи (мл/с)	8,4 ± 0,6	8,2 ± 1,3	9,9 ± 1,6	11,2 ± 1,3	13,6 ± 1,2
Количество остаточной мочи (мл)	72,7 ± 16,5	68,2 ± 16,7	51,9 ± 12,8	38,6 ± 12,0	31,1 ± 9,3
Уровень ПСА (нг/мл)	3,8 ± 0,1	3,4 ± 0,4	2,6 ± 0,3	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,4

Автор отметил, что показатели стали лучше в большей степени у больных ДГПЖ с первоначальным объемом простаты более 55 см<sup>3</sup>. К минусам проскара автор относит продолжительный период от начала терапии до возникновения первых признаков улучшения течения болезни (4 – 6 месяцев), а выраженные симптомы, характеризующие эффект от приема этого препарата, наступают только после 12 месяцев лечения.

П.И. Раснер (1999) назначал проскар больным ДГПЖ на протяжении 3 лет. Объем простаты у наблюдаемых больных к концу первого года приема проскара уменьшился на 12,4 %, а к концу трехлетнего курса лечения – на



31,8 %. Улучшились и другие показатели клинического течения болезни: IPSS, качество жизни, максимальная скорость потока мочи. Через полтора года терапии часть больных получала проскар не ежедневно, а через день. У больных этой группы к концу трехлетнего курса лечения показатели клинического течения болезни были хуже.

По данным отечественных и зарубежных авторов отмечено улучшение симптомов болезни при лечении больных ДГПЖ финастеридом (проскаром). Большинство исследователей констатировали, что значимое уменьшение симптомов болезни происходило лишь при истечении первого года терапии, что авторы связывали с уменьшением степени инфравезикальной обструкции, которая возникало вследствие уменьшения объема простаты. Добытые при морфологическом исследовании ткани простаты данные о терапии пациентов с ДГПЖ представляют большой интерес, поскольку таких работ практически нет (Ткачук В.Н., 1995, 2002; Miller P. et al., 1993; Pareek G. et al., 2003). Так, В.Н. Ткачук (1995, 2002) отметили, что при гистологическом исследовании ткани простаты 96 больных ДГПЖ, которое было выполнено после лечения проскаром в течение года, имела место редукция железистого компонента ткани простаты. P. Miller et al., (1993) при морфологическом исследовании ткани простаты в процессе терапии пациентов с ДГПЖ финастеридом нашли, что через 3 месяца терапии никаких морфологических изменений не было отмечено, и только через 6 месяцев лечения обнаружили небольшое уменьшение железистой составляющей ткани простаты, в то время как через год терапии оно было более выраженным.

Также было установлено, что назначение финастерида снижает частоту возникновения острой задержки мочеиспускания и снижает необходимость хирургического лечения пациентов с ДГПЖ. Так, J. Andersen et al., (1997),

изучив результаты терапии финастеридом 4222 больных ДГПЖ в течение двух лет, констатировали наличие острой задержки мочеиспускания у 1,1 % больных, а частота хирургического вмешательства в связи с данным осложнением составила у 4,2 %. McConnell J. et al., (1998) в исследовании PLESS сообщили, что продолжительный прием проскара у пациентов с ДГПЖ уменьшает риск острой задержки мочеиспускания на 57 % и допустимость хирургического лечения на 55 %.

При лечении финастеридом больных ДГПЖ уменьшается частота возникновения гематурии (Foley S. et al., 2000; Speakman M., 2001). Есть сведения, что у пациентов с ДГПЖ в предстательной железе существенно усилена микроциркуляция, что обусловлено увеличением числа кровеносных сосудов (Bailey D. et al., 1999). Однако прием финастерида способствует подавлению роста мелких кровеносных сосудов в простате (В.Н. Ткачук и соавт., 2000, 2008; M. Michel et al., 1998), что и объясняет снижение частоты гематурии.

У больных ДГПЖ основным нежелательным явлением возникающим при лечении финастеридом, являются ухудшение эректильной функции. Так, А. З. Винаров (1999) определил наличие эректильной дисфункции у 5 % больных, снижение либидо – у 4 %, а гинекомастию у 0,8 больных, получавших проскар. Ткачук В.Н. и соавт (2002) отметили снижение либидо у 5,1 % больных ДГПЖ, на фоне лечения проскаром, ослабление эрекции – у 5,6 %, уменьшение объема эякулята – у 4,2 %, увеличение объема молочных желез – у 0,9 %, сыпь – у 0,2 %. McConnell J. et al., (1998) заметили на протяжении первого года терапии проскаром снижение либидо у 6,4 % пациентов, эректильную дисфункцию – у 8,1 %, уменьшение объема эякулята – у 3,4 %.

### **1.8.2. Применение дутастерида у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы**

Зарегистрированный в России 2005 году современный и более сильный ингибитор 5 -  $\alpha$  – редуктазы дутастерид коммерческое название «аводарт». Данный препарат был разработан фирмой Глаксо Смит Кляйн (GlaxoSmithKline), Великобритания. Дутастерид был зарегистрирован и разрешен впервые в мире для клинического использования в 2002 году. (Аляев Ю.Г. и соавт., 2006), а в России - спустя 3 года.

Было получено доказательство, о способности дутастерида ингибировать 5 -  $\alpha$  - редуктазу как первого, так и второго типа, что увеличивает результативность лечения пациентов с ДГПЖ. В таблице 3 приведены сведения о характеристике двух препаратов дутастерида и финастерида. Важно, что дутастерид располагает способностью ингибировать оба типа 5 -  $\alpha$  - редуктазы, а финастерид – только второй тип; период полувыведения дутастерида составляет 5 недель, тогда как у финастерида – лишь 8 часов; уровень дигидротестостерона при терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом снижается до 90 %, а финастеридом – всего 70 %, объем простаты при лечении дутастеридом уменьшается в среднем на 27 %, а финастеридом на 20 % (Roehrborn C. et al., 2002). Было отмечено, что уже через 4 недели приема дутастерида уровень дигидротестостерона в сыворотке крови снижался практически у всех больных и составлял в среднем 90 %, тогда как при приеме финастерида за это же время – только у 50 % больных и составлял в среднем не более 70 % (McConnell J. et al., 1992).

Таблица 3. Сравнительная характеристика дутастерида и финастерида по данным С. Roehrborn et al., 2002)

Показатель	Дутастерид	Финастерид
Доза препарата (мг/сут)	0,5	5,0
Период полувыведения (сутки)	35	0,3
Ингибирование 5 - $\alpha$ -редуктазы	1-го и 2-го типа	2-го типа
Снижение уровня дигидротестостерона (%)	90	70
Уменьшение объема простаты (%)	27	20
Уменьшение симптоматики заболевания (баллы AUA)	3,8	3,1

Дутастерид назначают перорально в дозе 0,5 мг один раз в сутки. При этом если наиболее приемлемая суточная доза дутастерида (0,5 мг) не вызывает сомнений, то продолжительность курса лечения данным препаратом до настоящего времени не была конкретизирована. Одни авторы (Попков В.М. и соавт., 2014) рекомендуют лимитировать продолжительность терапии больных ДГПЖ дутастеридом 3 месяцами; другие (Петричко М.И. и соавт., 2012; Clark R. et al., 2004) для достижения полноценного клинического эффекта рекомендуют принимать данный препарат минимум в течение 6 месяцев; третьи (Nickel J., 2003; Parsons J. et al., 2012) полагают, что необходимо принимать дутастерид не менее 12 месяцев; четвертые (Спивак Л.Г. и соавт., 2012; Andriole G. et al., 2003; Pareek G. et al., 2003; Amory J. et al., 2007) считают, что больные должны принимать дутастерид на протяжении 2 лет; а пятые (Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010; Toren P. et al., 2013) непрерывно в течение – 48 месяцев. В

опубликованном в 2016 году, Guidelines Европейской Ассоциации Урологов (Gravas S. et al., 2016) наиболее приемлемая длительность приема дутастерида также не определена. До настоящего времени не были исследованы и отдаленные результаты терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом в зависимости от его продолжительности. Некоторые авторы (Marihart S. et al., 2005; Gittelman M., 2006; Park T. et al., 2014; Wu X., 2014; Cindolo I., 2015) уверены, что лечение больных ДГПЖ дутастеридом всем больным должно проводиться более длительно, однако конкретных сроков они не приводят, и рекомендуют для определения наиболее приемлемых сроков терапии проводить дальнейшие исследования.

В последнее время были обнародованы работы, которые свидетельствуют о высокой результативности терапии дутастеридом пациентов, страдающих ДГПЖ.

В 2004 году F. Debruyne et al., (2004) обнародовали результаты рандомизированного и плацебо контролируемого исследования по изучению эффективности и безопасности дутастерида у 1188 пациентов с ДГПЖ (ARIA 3001, ARIA 3002, ARIA 3003). Все пациенты получали дутастерид в на протяжении 4 лет. Критериями исследования являлись: возраст больных старше 50 лет, объем простаты более 30 см<sup>3</sup> (в среднем – 56,1 ± 24,2 см<sup>3</sup>), балл симптоматики болезни по шкале IPSS – 12 и более, а по шкале американской ассоциации урологов AUA – более 16, уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови (ПСА) – 1,5 нг/мл и выше, максимальная скорость потока мочи по (данным урофлоуметрии) – менее 15 мл/с (в среднем – 10,2 ± 3,6 мл/с), а объем остаточной мочи – менее 250 мл. Результаты исследования приведены в таблице 4. Было установлено, что у пациентов с ДГПЖ при

Таблица 4. Эффективность приема двойного ингибитора 5 - α – редуктазы дутастерида у пациентов с ДГПЖ (по данным F. Debruyne et al., 2004)

Показатели	Исходные данные	Через 24месяца лечения	Через 48 месяцев лечения
1.Уровень дигидротестостерона в плазме (нг/мл)	427,9 ± 232,1	39,1 ± 75,7	31,1 ± 60,7
2.Уровень тестостерона в плазме (нг/мл)	4042 ±1707	4797 ± 1792	4904 ± 2186
3.Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	56,1 ± 24,2	41,3 ± 20,2	39,3 ± 23,1
4.Симптомы по шкале AUA	16,6 ± 5,7	12,3 ± 6,7	10,2 ± 6,1
5.Скорость потока мочи	10,2 ± 3,6	12,5 ±3,6	12,8 ± 5,5
6.Уровень ПСА (нг/мл)	4,1 ± 2,2	1,9 ± 0,9	1,7 ± 0,8

терапии данным лекарственным препаратом на протяжении 2 лет среднее снижение уровня дигидротестостерона составило 93,7 % (этот показатель снизился с 427,9 нг/мл до 39,1 нг/мл), а через 4 года – 95,3% (показатель снизился до 31,1 нг/мл). Но при этом уровень тестостерона в плазме крови повысился с 4042 нг/мл до 4797 нг/мл и 4904 нг/мл соответственно. Необходимо обозначить, что объем простаты при терапии дутастеридом на протяжении 2 лет уменьшался у пациентов с ДГПЖ с 56,1 см<sup>3</sup> до 41,3 см<sup>3</sup>, т.е. на 26 %, а через 4 года – до 39,3 см<sup>3</sup>, т.е. на 27,3 %. Выраженность симптомов болезни спустя два года от начала лечения уменьшился с 16,6 до 12,3 баллов по шкале AUA, а через 4 года – до 10,2 баллов по шкале AUA. У пациентов увеличилась скорость потока мочи с 10,2 м/с до 12,5 м/с и 12,8 м/с соответственно, а уровень ПСА уменьшился с 4,1 нг/мл до 1,9 нг/мл и 1,7 нг/мл соответственно. После двух лет терапии острая задержка мочеиспускания возникала у 1,9 % больных, а хирургическое лечение

потребовалось 2,4 % больных ДГПЖ. Частота нежелательных побочных реакций в процессе приема дутастерида в целом составила 15 %, в том числе эректильная дисфункция, в время лечения была диагностирована у 7 %, снижение либидо – у 4 %, а расстройства эякуляции – у 2 %, другие нарушения – у 2 % пациентов.

C. Roehrborn et al., обнародовали 3 работы об результативности дутастерида при терапии пациентов с ДГПЖ. В 2002 году авторами были обнародованы материалы исследования 2167 пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид на протяжении двух лет. Выявилось, что у пациентов принимавших препарат на протяжении двух лет симптоматика болезни (по шкале IPSS) снизилась на 26,5 %, скорость потока мочи возросла на 2,2 мл/с, а объем простаты уменьшился на 25,7 %. В 2008 г эти же авторы опубликовали работу посвященную результативности дутастерида у 1623 пациентов с ДГПЖ, которые также принимали препарат на протяжении двух лет. Симптомы болезни (по шкале IPSS) снизились к концу терапии на 30,5 %, скорость потока мочи возросла на 1,9 мл/с, а объем простаты снизился на 28 %. В 2010 году эти же авторы опубликовали данные об результативности дутастерида при терапии пациентов с ДГПЖ. Больным назначали препарат на протяжении 4 лет. При этом были получены подобные результаты: симптомы болезни снизились на 32,3 %, скорость потока мочи возросла на 2,0 мл/с, а объем простаты снизился на 28 %.

В 2012 году В.Н. Ткачук и соавт., (2012) опубликовали работу посвященную изучению результативности дутастерида при лечении 188 больных ДГПЖ. Выявилось, что спустя 6 месяцев терапии симптоматика болезни (по шкале IPSS) снизилась с 14,1 баллов до 10,2 балла, через 12 месяцев – до 7,2 баллов, а через 24 месяца – до 4,9 баллов; при этом объем

простаты к 6 месяцам лечения снизилась с 56,5 до 53,9 см<sup>3</sup>, а к 12 месяцам – до 48,2 см<sup>3</sup>, и к 24 месяцам – до 41,9 см<sup>3</sup>. Максимальная скорость потока мочи возросла с 8,9 мл/с до 11,0 мл/с, 13,2 мл/с и 15,0 мл/с соответственно, а уровень ПСА в плазме крови составил 3,0 нг/мл до лечения, 1,8 нг/мл через 6 месяцев терапии, 1,6 нг/мл через год терапии, и 0,8 нг/мл через 2 года терапии.

Но ни один из этих авторов не проводил изучение отдаленных результатов терапии после прекращения приема дутастерида.

Авторы отмечают, снижение риска возникновения острой задержки мочеиспускания и необходимости выполнения хирургического вмешательства при лечении больных ДГПЖ дутастеридом (Pareek G. et al., 2003; Lazier C. et al., 2004; Gittelman M., 2006; Amory J. et al., 2007; Chapple C. et al., 2013).

В 2004 году J. Nickel провел сравнение результативности лечения дутастеридом и финастеридом у 1630 больных при 12-ти месячном приеме вышеуказанных препаратов и пришел к заключению, что дутастерид имеет количественное преимущество перед финастеридом при оценке скорости потока мочи и симптоматики болезни у пациентов с ДГПЖ, а объем простаты уменьшился при сопоставлении с начальным уровнем без значимых различий в обеих группах.

Были обнародованы лишь единичные работы относительно влияния дутастерида на вероятность возникновения рака простаты (Andriole G., 2010). Рак простаты у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид, находили значительно редко при сопоставлении с группой пациентов, получавших плацебо. Таким образом, через два года от начала лечения рак простаты у больных ДГПЖ, которым был назначен дутастерид, был выявлен у 1,1 % из



них, а принимавших плацебо – у 1,9 %. Тем не менее через 27 месяцев от начала терапии эта разница была уже в 2 раза выше, составив соответственно 1,2 % и 2,5 %. Выявили, что дутастерид приводит к гибели злокачественных клеток предстательной железы (Lazier C. et al., 2004). Считают, что дутастерид имеет способность предотвращать возникновение рака простаты у больных ДГПЖ при увеличенном уровне ПСА в плазме крови. В 2013 году М.И. Петричко и соавт., доказали снижение риска развития рака простаты на фоне лечения дутастеридом. У всех больных после приема дутастерида по данным гистологического исследования биопсийного материала заметен сдвиг железисто – стромального соотношения в сторону преобладания стромы.

В 2008 году А.Г. Мартов и Д.В. Ерчаков 35 пациентам с ДГПЖ перед трансуретральной резекцией простаты в течение 38 дней назначали дутастерид для профилактики геморрагических осложнений. Интраоперационная кровопотеря у больных этой группы составило 93,6 мл, тогда как у не получавших дутастерид она была на уровне 138,5 мл. Плотность сосудов в предстательной железе у больных, получавших дутастерид, снизилась на 60 %. Назначали дутастерид перед ТУР также Д.Ю. Пушкарь и К.Б. Колонтарев (2009).

Таким образом, опубликованные данные доказывают высокую клиническую результативность дутастерида при лечении данным препаратом пациентов с ДГПЖ. Но для более точной и широкой оценки клинической результативности дутастерида а также с целью определения рациональной продолжительности проводимого лечения необходимо дальнейшее изучение отдаленных результатов лечения (Ткачук В.Н., 2009).

### **1.9. Заключение**

В настоящее время медикаментозная терапия пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы получило широкое распространение. По данным отечественных и зарубежных авторов, в последние годы медикаментозные препараты получают 87- 94 % больных ДГПЖ.

В настоящее время для терапии пациентов с ДГПЖ предложены различные лекарственные средства, из этих рекомендованных препаратов только ингибиторы 5 -  $\alpha$  - редуктазы обладают патогенетически доказанным эффектом, так как предотвращают дальнейшее прогрессирование болезни, уменьшают объем простаты, предупреждают возникновение рака простаты и существенно снижают число осложнений ДГПЖ. Другие же медикаменты (блокаторы альфа -1- адренорецепторов, фитопрепараты, препараты биорегулирующей терапии) оказывают только временное симптоматическое воздействие на ДГПЖ, не воздействуя на объем простаты и не предотвращают дальнейшее развитие болезни. Полагают, что медикаментозная терапия пациентов с ДГПЖ может быть эффективным только в том случае, если она была доказана патогенетически (Ткачук В.Н., 2009; Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010).

В результате многочисленных исследований были разработаны общие принципы медикаментозной терапии больных ДГПЖ и доказано, что этот вид лечения должен отвечать следующим требованиям:

- 1) замедлять рост эпителиального и стромального компонентов ткани предстательной железы, оказывать воздействие на патогенез ДГПЖ, а затем и полностью прекращать рост этой ткани;

- 2) уменьшать объем увеличенной предстательной железы;
- 3) снижать симптоматику нарушенного мочеиспускания, и тем самым улучшать качество жизни больных ДГПЖ

Таким условиям отвечают только ингибиторы 5 -  $\alpha$  - редуктазы. В сегодняшнее время используют два синтетических ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы: финастерид и дутастерид. В России финастерид под торговым названием проскар зарегистрирован в 1995 году, а дутастерид под торговым названием аводарт – в 2005 году. Известно, что дутастерид является более эффективным лекарственным средством при сопоставлении с финастеридом. Дутастерид ингибирует 5 -  $\alpha$  - редуктазу первого и второго типа, а финастерид – только второго типа, что и усиливает его результативность. Дутастерид имеет период полувыведения, равный 5 неделям, а финастерид – только 8 часам. Снижение уровня дигидротестостерона при терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом составляет 90 %, а при терапии финастеридом 70 %. На основании многоцентровых, рандомизированных и плацебо контролируемых исследований было доказано что объем простаты после терапии дутастеридом в среднем уменьшается на 27 %, а при лечении финастеридом – на 20 %.

Тем не менее до настоящего времени не удалось определить наиболее приемлемую длительность приема дутастерида при терапии больных ДГПЖ. В работах, посвященных изучению клинической результативности дутастерида у больных ДГПЖ, сроки терапии данным препаратом составляли от 3 до 48 месяцев без конкретного обоснования такой различной продолжительности лечения. Абсолютно не изучены и отдаленные результаты терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом в зависимости от

продолжительности проведенного лечения, тогда как эти данные позволили бы уточнить наиболее приемлемые сроки терапии.

## ГЛАВА 2

### **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ**

#### **2.1. Характеристика больных**

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 акад. 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 акад. 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) от трех до шести раз после завершения терапии дутастеридом для

исследования отдаленных результатов проведенного лечения. Был определен объем простаты у 68 больных третьей группы и у 48 больных четвертой группы и через 5 лет после окончания приема дутастерида. 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.

Средний возраст пациентов перед началом терапии дутастеридом составил  $63,5 \pm 4,4$  года (от 52 до 80 лет), включая у пациентов первой группы –  $62,4 \pm 4,9$  лет, у пациентов второй группы –  $63,4 \pm 3,8$  лет, у пациентов третьей группы –  $63,9 \pm 3,9$  лет, у пациентов четвертой группы –  $63,5 \pm 4,2$  года. Эти данные подробно приведены в таблице 5. Различия были статистически недостоверными ( $p > 0,11$  при использовании  $\chi^2$  - теста).

У 285 (91,6 %) из 311 больных при первичном обследовании были диагностированы сопутствующие болезни, характер которых отражает таблица 6. Среди сопутствующих болезней преобладали болезни сердечно – сосудистой системы, включая атеросклероз аорты и коронарных артерий – у 166 (53,4 %), атеросклеротический кардиосклероз – у 124 (39,9 %), хроническая коронарная недостаточность – у 101 (32,5 %), гипертоническая болезнь – у 79 (25,4 %), постинфарктный кардиосклероз – у 30 (9,6 %) и нарушение сердечного ритма – у 13 (4,2 %) пациентов. Одна сопутствующая болезнь было выявлено у 75 (24,1 %) пациентов, два – у 122 (39,2 %), три и более – у 114 (36,7 %) пациентов.

Таблица 5. Распределение больных ДГПЖ по возрастным группам в зависимости от длительности лечения дутастеридом

Группы больных (длительность лечения дутастеридом)	Число больных	Возрастные группы						Средний возраст (M±m) в годах
		До 50 лет	51-60 лет	61-65 лет	66-70 лет	71-75 лет	76-85 лет	
Первая (6 месяцев)	28	2	3	15	6	1	1	62,4±4,9
Вторая (12 месяцев)	93	3	19	46	18	3	2	63,4±3,8
Третья (24 месяца)	109	1	19	69	11	6	3	63,9±3,9
Четвертая (48 месяцев)	81	-	14	47	7	10	3	63,5±4,2
Всего	311	6	55	177	42	20	9	63,5±4,4

Таблица 6. Сопутствующие заболевания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, выявленные при первичном обследовании

Сопутствующие заболевания	Число больных	% %
Атеросклероз аорты и коронарных артерий	166	53,4
Атеросклеротический кардиосклероз	124	39,9
Хроническая коронарная недостаточность	101	32,5
Гипертоническая болезнь	79	25,4
Постинфарктный кардиосклероз	30	9,6
Нарушение сердечного ритма	13	4,2
Эмфизема легких	20	6,4
Хроническая пневмония	10	3,2
Хронический бронхит	81	26,0
Варикозное расширение вен нижних конечностей	37	11,9
Язвенная болезнь	9	2,9
Желчекаменная болезнь	12	3,8
Прочие заболевания	46	14,8

У наблюдаемых нами пациентов с ДГПЖ клиническая картина (симптоматика) болезни была весьма неодинаковой (таблица 7) и соответствовала умеренной симптоматике болезни (8 – 19 баллов) по данным разработанной в 1992 году Международной шкалы симптомов болезни простаты (International Prostate Symptom Score –IPSS).



Таблица 7. Симптоматика ДГПЖ у больных перед началом приема дутастерида

Симптомы заболевания	Число больных	% %
Поллакиурия	311	100,0
Никтурия	272	87,4
Вялая струя мочи	309	99,3
Затруднение мочеиспускания	199	64,0
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	126	40,5
Прерывистое мочеиспускание	69	22,2
Чувство жжения при мочеиспускании	33	10,6
Императивные позывы к мочеиспусканию	141	45,3
Боли при мочеиспускании	28	9,0
Боли в поясничной области	12	3,8
Жажда, сухость во рту	4	1,3
Гематурия (в анамнезе)	22	7,1
Острая задержка мочи (в анамнезе)	5	1,6

Для оценки степени выраженности симптомов болезни была использована Международная система суммарной оценки симптомов болезни предстательной железы в баллах (таблица 8). Сумма баллов симптомов болезни по этой системе может варьировать от 0 до 35, а

Таблица 8.Международная система суммарной оценки заболеваний простаты в баллах

Вопрос	Нет	Реже, чем 1раз из 5 случаев	Менее, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Более половине случаев	Почти всегда
1. В течение последнего месяца как часто у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря?	0	1	2	3	4	5
2. В течение последнего месяца часто у Вас была потребность мочиться ранее, чем через два часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
3. Как часто в течение последнего месяца мочеиспускание было с перерывами?	0	1	2	3	4	5
4. В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным воздержаться от мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
5. В течение последнего месяца как часто Вы ощущали слабый напор мочевой струи?	0	1	2	3	4	5
6. В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия, чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 раз
7. В течение последнего месяца как часто в среднем Вам приходилось вставать, чтобы помочиться, начиная со времени, когда Вы ложились спать, и кончая временем, когда Вы вставали утром?	0	1	2	3	4	5

Суммарный балл IPSS =

### Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания

Вопрос	Очень хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	С неудовольствием	С огорчением
Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни?	0	1	2	3	4	5	6

индекс качества жизни от 0 до 6. В соответствии с Международным стандартом (Париж, 1997) количество баллов болезни от 0 до 7 свидетельствует о легкой симптоматике, от 8 до 19 – об умеренной симптоматике, а от 20 до 35 – о тяжелой симптоматике болезни.

Первоначальные материалы, характеризующие клиническое течение болезни у контролируемых нами пациентов с ДГПЖ (таблицы 9, 10 и 11) свидетельствует о том, что больные всех четырех групп по контрольным параметрам были однородными, а имеющиеся минимальные различия – статистически недостоверными.

В таблице 9 приведена количественная оценка симптомов болезни у контролируемых нами пациентов до начала медикаментозной терапии дутастеридом.

Таблица 9. Симптоматика ДГПЖ по Международной шкале IPSS у больных до лечения

Группы больных	Число б-ных	Колебания балла по шкале IPSS (от – до)	Балл по шкале IPSS (M±m)
Первая (6 месяцев)	28	9 – 19	13,4 ± 3,6
Вторая (12 месяцев)	93	8 – 21	13,2 ± 2,8
Третья ( 24 месяца)	109	8 – 18	13,1 ± 2,7
Четвертая (48 месяцев)	81	9 – 19	13,3 ± 3,0

Различия статистически недостоверны ( $p > 0,08$  при использовании  $\chi^2$  - теста).

Выявилось, что у наблюдаемых нами больных ДГПЖ сумма баллов симптомов болезни по шкале IPSS составила в среднем  $13,4 \pm 3,6$ , в том числе у пациентов первой группы перед терапией дутастеридом балл симптоматики по шкале IPSS составил  $13,4 \pm 3,8$ ; у пациентов второй группы –  $13,2 \pm 2,8$ ; у пациентов третьей группы –  $13,1 \pm 2,7$ ; у пациентов четвертой группы –  $13,3 \pm 3,0$  ( $p > 0,08$ ).

У всех больных ДГПЖ был определен отдельно индекс обструктивных симптомов и индекс ирритативных симптомов болезни по шкале IPSS. Выявилось, что 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.

Средний показатель качества жизни больных ДГПЖ до начала лечения был равным  $4,2 \pm 0,6$  баллов (от 2 до 5 баллов), включая у пациентов первой группы –  $4,1 \pm 0,7$  баллов, у пациентов второй группы –  $4,2 \pm 0,2$  баллов, у пациентов третьей группы –  $4,3 \pm 0,6$  баллов, у пациентов четвертой группы –  $4,2 \pm 0,5$  баллов.

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), включая 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. Характеристика степени нарушения мочеиспускания по критерию максимальной объемной скорости потока мочи до начала медикаментозной терапии приведена в таблице 10. У большинства больных (у 257 из 311, что составило 82,6 %) имела место средняя степень нарушения акта мочеиспускания.

Таблица 10. Степень нарушения акта мочеиспускания по критерию максимальной объемной скорости потока мочи у больных ДГПЖ

Группы обследованных	Число больных	Qmax (мл/с)				Qmax (M±m)
		Более 15	11-15	5-10	Менее 5	
Первая (6 месяцев)	28	-	9	19	-	9,2±1,0
Вторая (12 месяцев)	93	1	8	84	-	9,0±0,7
Третья (24 месяца)	109	1	23	84	1	8,9±0,9
Четвертая (48 месяцев)	81	-	11	70	-	8,8±0,6
Всего	311	2	51	257	1	8,9±0,8

Примечание: различия статистически недостоверны ( $p > 0,07$  при использовании  $\chi^2$ -теста).

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), включая 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), включая 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.

Основным объективным показателем у больных ДГПЖ является оценка объема простаты. Значение объема простаты у больных ДГПЖ дает возможность поставить диагноз и определить результативность лечения.

Уменьшение объема простаты является одним из главных показателей результативности патогенетически доказанного лечения ингибиторами 5 - α - редуктазы (финастеридом или дутастеридом). Верхней условной границей нормального объема простаты является 30 см<sup>3</sup>.

Объем простаты по данным трансректальной ультрасонографии у наблюдаемых нами больных перед назначением им дутастерида в среднем составил 56,5 ± 9,9 см<sup>3</sup> (от 44 до 76 см<sup>3</sup>), включая у пациентов первой группы – 54,8 ± 6,3 см<sup>3</sup>, у пациентов второй группы – 55,9 ± 8,9 см<sup>3</sup>, у пациентов третьей группы 57,0 ± 8,7 см<sup>3</sup>, у пациентов четвертой группы -56,4 ± 10,3 см<sup>3</sup>. Данные приведены в таблице 11. Преобладали больные (220 человек, что составило 70,7 %) с объемом простаты от 51 до 60 см<sup>3</sup>.

Таблица 11. Объем простаты у пациентов с ДГПЖ до начала приема дутастерида

Группы больных	Число больных	Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )				Колебания показателей (от - до)	Объем предстательной железы М±m
		41-50	51-60	61-70	71-80		
Первая	28	6	15	4	3	45-73	54,8±6,3
Вторая	93	7	59	22	5	49-71	55,9±8,9
Третья	109	10	76	16	7	48-76	57,0±8,7
Четвертая	81	4	70	4	3	49-72	56,4±10,3
Всего	311	27	220	46	18	45-76	56,5±9,9

Примечание: различия статистически недостоверны (p> 0,08 при использовании X<sup>2</sup>-теста).

При изучении уродинамики верхних мочевых путей выявилось, что она (по классификации М.Ф. Трапезниковой и соавт., 1980) не была нарушена у

103 (33,1 %) контролируемых нами пациентов, компенсированное нарушение уродинамики верхних мочевых путей, т.е. первая и вторая стадии нарушения были выявлены у 200 (64,3 %), третья стадия – только у 8 (2,6 %) больных.

Частым осложнением ДГПЖ является хронический пиелонефрит. Основную роль в патогенезе хронического пиелонефрита у пациентов с ДГПЖ играют нарушение уродинамики верхних мочевых путей, пузырно-лоханочные рефлюксы, нарушение почечного кровотока, имеющийся у лиц пожилого возраста иммунодефицит и другие факторы. До начала медикаментозной терапии хронический пиелонефрит был диагностирован у 118 (37,9 %) из 311 контролируемых нами пациентов с ДГПЖ, включая в латентной фазе воспаления – у 66 (21,2 %) пациентов и в фазе ремиссии – у 52 (16,7 %) пациентов. Хронический пиелонефрит в активной фазе воспаления не был диагностирован ни у одного из контролируемых нами пациентов.

При первоначальном обследовании у всех пациентов с ДГПЖ была изучена функция почек. Выявилось, что перед назначением больным дутастерида функция почек оставалась нормальной у 193 (62,1 %) из них и нарушенной у 118 (37,9 %) пациентов. При этом латентная стадия ХПН была установлена у 53 (17,0 %) пациентов и компенсированная стадия ХПН – у 65 (20,9 %) пациентов. В таблице 12 приведены данные о некоторых показателях, характеризующих функциональное состояние почек у больных ДГПЖ.

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



Таблица 12. Функция почек у пациентов с ДГПЖ до начала приема дутастерида

Показатели единицы измерения	Нормальная функция почек (n=193)	Латентная стадия ХПН (n=53)	Компенсированная стадия (n=65)
1. Мочевина сыворотки (ммоль/с)	5,4 ± 0,06	5,9 ± 0,08	6,6 ± 0,09
2. Креатинин сыворотки крови (ммоль/л)	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,005	0,16 ± 0,007
3. Калий сыворотки крови (ммоль/л)	5,1 ± 0,006	4,7 ± 0,010	4,5 ± 0,010
4. Натрий сыворотки крови (ммоль/л)	140,5 ± 0,06	131,3 ± 0,05	122,9 ± 0,07
5. Клубочковая фильтрация (мл/мин)	88,5 ± 0,03	76,1 ± 0,06	70,3 ± 0,32
6. Канальцевая реабсорбция воды (%)	99,0 ± 0,02	97,1 ± 0,02	96,6 ± 0,05
7. Осмолярность мочи (мосм/л)	455,6 ± 0,22	437,7 ± 0,16	401,5 ± 0,31
8. Клиренс осмотически активных веществ (мл/мин)	1,32 ± 0,03	1,25 ± 0,03	1,09 ± 0,06
9. Реабсорбция осмотически свободной воды (мл/мин)	0,66 ± 0,07	0,58 ± 0,03	0,50 ± 0,02

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 - α - редуктазы дутастерида и блокаторов альфа - 1 -

адренорецепторов. Это было сделано для более точной оценки эффективности монотерапии больных ДГПЖ ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы дутастеридом.

## **2.2. Методы обследования больных**

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, тут же 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 клинических проявлений ДГПЖ и жалоб пациентов и с целью оценки результатов терапии, применяли Международную систему суммарной оценки симптомов болезни простаты в баллах – IPSS (таблица 8, раздел 2.1.). Эта система позволяет объективизировать жалобы пациента в динамике и оценить результаты терапии, а также оценить качество жизни пациента.

С целью оценки результативности проводимой терапии дутастеридом воспользовались критериями, рекомендованными 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. Это исследование дает возможность не только точно определить объем простаты, но и изучить характер эхоструктуры этого органа, что важно при изучении влияния дутастерида на ткань простаты. Для железистой гиперплазии простаты свойственно наличие гипоэхогенной и нормоэхогенной структуры, у стромальных компонентов – гиперэхогенные структуры.

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. Количественную оценку состояния микроциркуляции в простате осуществляли по плотности сосудистого сплетения и диаметру сосудов. Качественными показателями гемодинамики ткани простаты были пиковая скорость кровотока, диастолическая скорость кровотока, средняя линейная скорость кровотока, пульсационный индекс, объемный кровоток. При данном исследовании применяли многополюсной ректальный датчик частотой 7,5 МГц.

Всем пациентам в динамике выполняли урофлоуметрию с определением максимальной скорости мочеиспускания и

продолжительности акта мочеиспускания. Это исследование воплощали в действительность 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 исчислением индекса Абрамса – Гриффитса.

Выполняли определение количества остаточной мочи 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.

В рентгенологическое исследование входило проведение обзорной экскреторной урографии с нисходящей цистографией. Определяли рентгенологические признаки хронического пиелонефрита (симптом Ходсона, ренально-кортикальный индекс). Состояние уродинамики верхних мочевых путей оценивали на основании экскреторной урографии с кинематоскопией по классификации, предложенной в 1980г. М. Ф. Трапезниковой и соавторами.

Комплексное исследование позволило определить функциональное состояние почек. С этой целью определяли величину клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды по пробе Реберга – Тареева, уровень мочевины и креатинина сыворотки крови, рассчитывали уровни

калия, натрия, кальция, определяли осмолярность мочи и крови, концентрационный индекс, клиренс осмотически активных веществ.

Для прогнозирования и оценки результативности медикаментозной терапии больных ДГПЖ ингибитором 5 -  $\alpha$  – редуктазы дутастеридом 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  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДУТАСТЕРИДА (АВОДАРТА) У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Применение ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы I и II типов дутастерида (аводарта), относят к патогенетически доказанным методам терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты. Под нашим контролем находилось 311 пациентов с ДГПЖ, которые принимали дутастерид по 0,5 мг 1 раз в сутки, но не получали одновременно для лечения ДГПЖ никаких других препаратов. В зависимости от продолжительности приема дутастерида были сформированы 4 группы пациентов. У 28 (9,0 %) пациентов с ДГПЖ первой группы терапия этим препаратом продолжалась на протяжении 6 месяцев, у 93 (29,9 %) пациентов второй группы – на протяжении 12 месяцев, у 109 (35,1 %) пациентов третьей группы – на протяжении 24 месяцев, а у 81 (26,0 %) пациентов четвертой группы – на протяжении 48 месяцев. Все пациенты были обследованы в динамике не только в процессе приема дутастерида, но и после завершения курса терапии еще в течение 36 месяцев для изучения отдаленных результатов проведенного лечения.

Основными параметрами оценки эффективности приема дутастерида у больных ДГПЖ, по мнению Ю.Г. Аляева и соавт., (2006), В.Н. Ткачука (2009), F. Debruyne et al., (2004), L. Cindolo (2015) и других, должны быть изменения объема простаты, изменения суммы баллов по Международной шкале IPSS, уровня ПСА и дигидротестостерона сыворотки крови.

### **3.1. Показания к лечению больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом**

Показания к медикаментозной терапии пациентов, страдающих ДГПЖ, до сих пор вызывают дискуссию. Многие авторы считают, что медикаментозная терапия показано больным ДГПЖ, имеющим начальные нарушения акта мочеиспускания без вовлечения верхних мочевых путей.

Д.Ю. Пушкарь и П.И. Раснер (2002) рекомендовали назначать ингибиторы 5 -  $\alpha$ -редктазы больным «третьей категории ДГПЖ», имеющим «незначительно выраженную инфравезикальную обструкцию при значительном увеличении простаты в размерах».

Наблюдаемым нами 311 больным ДГПЖ ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы дутастерид был назначен при следующих значениях клинического течения болезни:

- 1) сумма баллов по международной шкале IPSS в среднем насчитывала  $13,4 \pm 3,6$  при вариации данного показателя от 8 до 21 балла.
- 2) индекс оценки качества жизни насчитывал в среднем  $4,2 \pm 0,6$  баллов, при вариации данного показателя от 2 до 5 баллов.
- 3) объем простаты в среднем насчитывал  $56,5 \pm 9,9$  см<sup>3</sup> при вариации данного показателя от 44 до 76 см<sup>3</sup>;
- 4) максимальная объемная скорость потока мочи по данным урофлоуметрии была равной в среднем  $8,9 \pm 0,8$  мл/с при вариации данного показателя от 7 до 12 мл/с;
- 5) количество остаточной мочи в мочевом пузыре в среднем значило  $76,7 \pm 20,4$  мл при вариации данного показателя от 45 до 110 мл;

б) уровень специфического простатического антигена (ПСА) в среднем насчитывал  $3,6 \pm 0,4$  нг/мл при вариации данного показателя от 0,9 до 3,8 нг/мл.

При подборе пациентов для медикаментозной терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом мы придерживались как рекомендаций Международного консультативного комитета по ДГПЖ, так и опубликованных в литературе данных (таблица 13).

Таблица 13. Показания к лечению больных ДГПЖ ингибитором 5 -  $\alpha$ -редуктазы дутастеридом

Авторы	Симптомы заболевания					
	Объем предстательной железы	Баллы IPSS	Макс скорость потока мочи	Кол-во остаточной мочи	Качество жизни	Уровень ПСА
Debruyne F. et al., (2004)*	$56,1 \pm 24,2$ см <sup>3</sup> (более 30 см <sup>3</sup> )	$13,9 \pm 5,7$ (12 и более)	$10,2 \pm 3,6$ мл/с (менее 15 мл/с)	$62,4 \pm 15,9$ мл (менее 250 мл)	$4,2 \pm 2,0$ баллов	$4,1 \pm 1,2$ нг/мл (1,5 нг/мл и выше)
Наши данные (2015)	$56,5 \pm 9,9$ см <sup>3</sup> (от 44 до 76 см <sup>3</sup> )	$13,4 \pm 3,6$ (от 8 до 21 балла)	$8,9 \pm 0,8$ мл/с (от 7 до 12 мл/с)	$76,7 \pm 20,4$ мл (от 45 до 110 мл)	$4,2 \pm 0,6$ баллов	$3,6 \pm 0,4$ нг/мл (от 0,9 до 3,8 нг/мл)

\* ) F. Debruyne et al., обнародовали сводные данные по применению дутастерида у 1188 больных ДГПЖ в 19 странах Европы.

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

Больные ДГПЖ первой группы (28 пациентов) получали дутастерид в течение 6 месяцев непрерывно. Такой короткий срок лечения этим препа-



ратом был назначен больным ДГПЖ только в первые годы внедрения этого препарата в широкую практику в нашей стране: в 2007 – 2009 гг.

При контрольном обследовании больных этой группы при завершении приема дутастерида (т.е. через 6 месяцев, терапии) выявилось, что показатели клинического течения болезни улучшились у 20 (71,4 %) из 28 пациентов данной группы. В таблице 14 приведены результаты терапии пациентов дутастеридом в динамике при шестимесячном непрерывном приеме этого препарата. Незначительное снижение выраженности клинических симптомов болезни было отмечено к 4-ому или 5-ому месяцу от начала лечения, тогда как в течение первых 3-х месяцев они оставались на прежнем уровне.

Таблица 14. Результаты терапии больных ДГПЖ дутастеридом при 6-ти месячном курсе терапии.

Критерии оценки эффективности лечения	Исходные данные	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения
IPSS (баллы)	13,4±3,6	13,1±3,1	10,8±3,0 *
QoL (баллы)	4,1±0,7	3,9 ±0,9	3,5±0,8 *
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	54,8±6,3	54,4±6,1	52,9±8,8
Количество остаточной мочи (мл)	74,3±16,1	72,7±11,7	59,8±16,6 *
Qmax (мл/с)	9,2±1,0	9,5±0,8	11,0±0,9 *
Уровень ПСА (нг/мл)	2,9±0,6	2,7±0,7	1,8±0,7 *

Примечание: \*)  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными,  $t_d$ -критерий)

У пациентов с ДГПЖ первой группы, принимавших дутастерид в течение 6 месяцев, суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS к концу курса терапии снизился только на 2,6 балла или на 19,4 % (с  $13,4 \pm 3,6$  до  $10,8 \pm 3,0$ ),

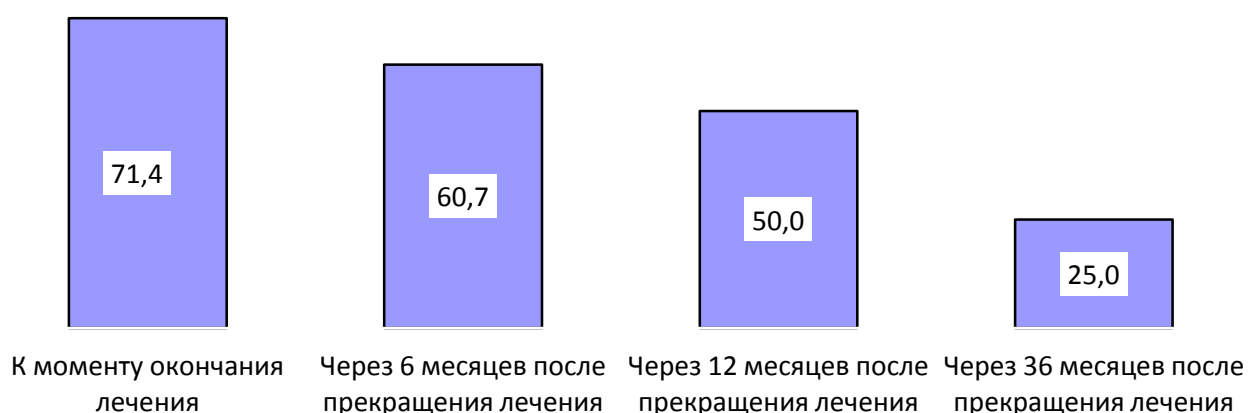
качество жизни по шкале QoL улучшилось на 0,6 баллов или на 14,6 % (с  $4,1 \pm 0,7$  до  $3,5 \pm 0,8$  баллов), объем простаты уменьшился лишь на 1,9 см<sup>3</sup> или на 3,5 % (с  $54,8 \pm 6,3$  до  $52,9 \pm 8,8$  см<sup>3</sup>), количество остаточной мочи снизилось на 14,5 мл или на 19,5 % (с  $74,3 \pm 16,1$  до  $59,8 \pm 16,6$  мл), максимальная скорость потока мочи повысилась на 1,8 мл/с или на 16,4 % (с  $9,2 \pm 1,0$  до  $11,0 \pm 0,9$  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 см<sup>3</sup> или на 3,5 %.

У части больных, использовавших дутастерид на протяжении 6 месяцев, была выполнена мультифокальная биопсия простаты перед назначением препарата и после прекращения терапии. Выявилось, что коэффициент «эпителий/строма» до лечения составил  $1,07 \pm 0,10$ ; а после лечения –  $0,96 \pm 0,13$ ; что свидетельствовало о незначительном уменьшении количества гиперплазированной эпителиальной ткани в простате при коротком курсе медикаментозной терапии.

Установлено, что у пациентов с ДГПЖ по данным доплерографии выявляли усиление сосудистого рисунка и увеличение количества и калибра сосудов простаты. При оценке параметров кровотока в простате у пациентов с ДГПЖ до и после приема дутастерида на протяжении 6 месяцев, выявилось, что после лечения кровотоков снижался. Плотность сосудистого сплетения снизилась с  $3,02, \pm 0,47$  до  $2,88 \pm 0,31$  сосуд/см<sup>2</sup>, пиковая систолическая скорость кровотока в артериях уменьшилась с  $15,26 \pm 1,93$  до  $13,88 \pm 1,59$ , а индекс резистентности – с  $0,70 \pm 0,09$  до  $0,66 \pm 0,05$  усл. ед.

Необходимо отметить, что при изучении отдаленных результатов терапии дутастеридом у больных ДГПЖ первой группы 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). У остальных больных показатели клинического течения ухудшались при сопоставлении с достигнутыми результатами, полученными к концу приема препарата, или даже превышали исходные показатели (таблица 15). 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 в последствии было проведено хирургическое вмешательство. После прекращения лечения острая задержка мочеиспускания в течение 3 лет наблюдения была отмечена у 6 (21,4 %) больных.



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

Уже через 6 месяцев, после прекращения приема дутастерида суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS возрос с  $10,8 \pm 3,0$  до  $11,3 \pm 2,1$ , спустя год, - до  $13,9 \pm 3,3$ , а спустя три года – до  $16,8 \pm 3,2$ , т.е. за три года увеличился в среднем на 35,7 % при сопоставлении с показателем после окончания терапии (рисунок 2).

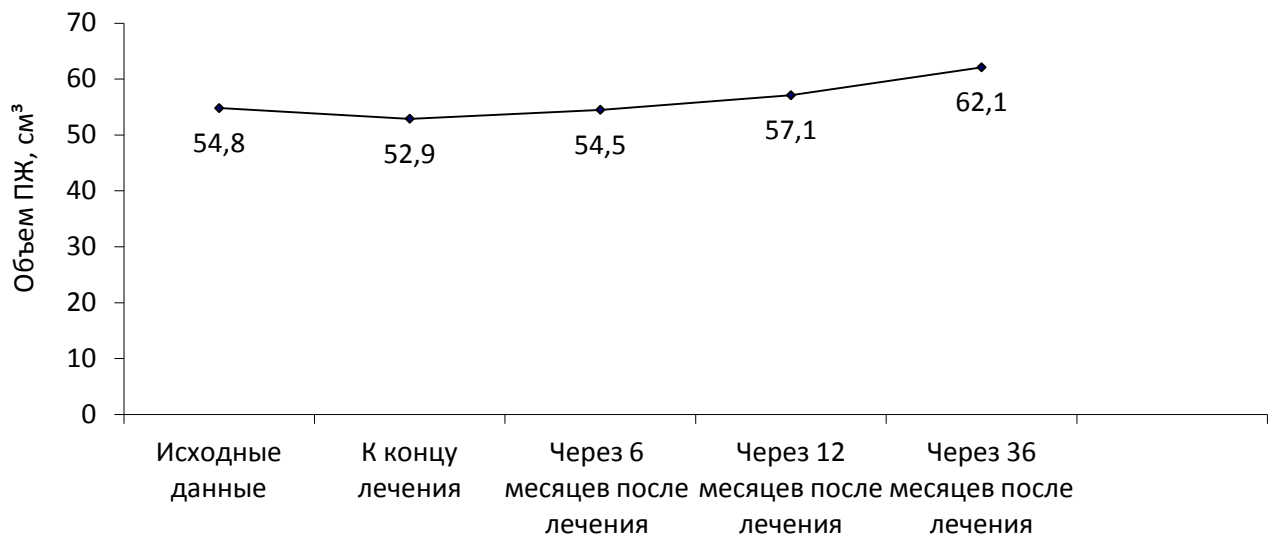


**Рисунок 2. Динамика суммарного балла симптоматики по Международной шкале IPSS у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 6 месяцев.**

Рисунок 3. иллюстрирует в динамике объем простаты у больных ДГПЖ при 6-ти месячном курсе приема дутастерида. К моменту прекращения терапии объем простаты снизился с  $54,8 \pm 6,3 \text{ см}^3$  до  $52,9 \pm 8,8 \text{ см}^3$ , но спустя 6 месяцев после прекращения терапии возрос до  $54,8 \pm 7,6 \text{ см}^3$ , спустя год после прекращения терапии – до  $57,1 \pm 8,2 \text{ см}^3$ , а спустя три года после прекращения терапии – до  $62,1 \pm 10,1$ , т.е. за 3 года увеличился на 14,8 % при сопоставлении с показателем после окончания терапии.

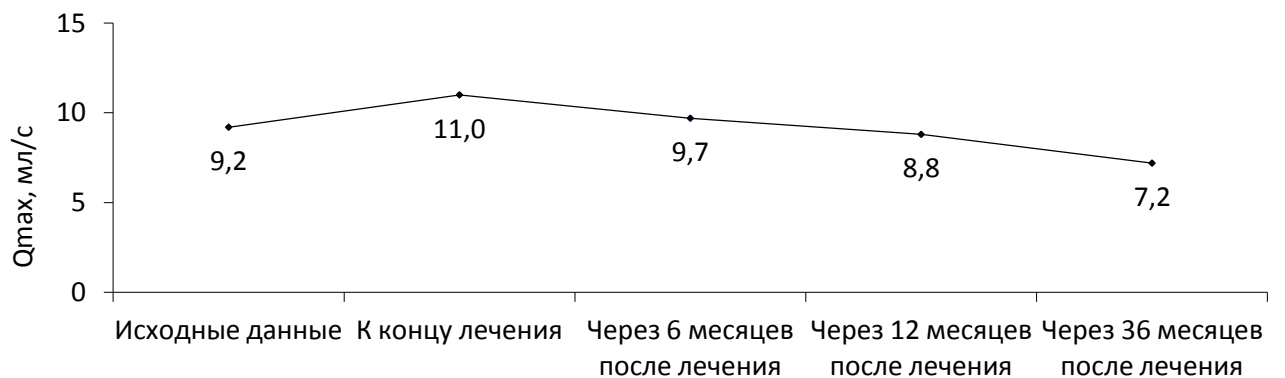
Таблица 15. Результаты лечения дутастеридом больных ДГПЖ, принимающих препарат в течение 6 месяцев (M±m)

Критерии оценки результатов лечения	Сроки обследования				
	Исходные данные	К моменту окончания лечения	Через 6 месяцев после окончания лечения	Через 12 месяцев после окончания лечения	Через 36 месяцев после окончания лечения
IPSS (баллы)	13,4 ± 3,6	10,8 ± 3,0	11,3 ± 2,1	13,9 ± 3,3	16,8 ± 3,2
QoL (баллы)	4,1 ± 0,7	3,5 ± 0,8	3,9 ± 0,9	4,4 ± 0,8	4,6 ± 0,9
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	54,8 ± 6,3	52,9 ± 8,8	54,5 ± 7,6	57,1 ± 8,2	62,1 ± 10,1
Количество остаточной мочи (мл)	74,3 ± 16,1	59,8 ± 16,6	64,0 ± 15,2	79,7 ± 12,5	87,7 ± 16,2
Qmax (мл/с)	9,2 ± 1,0	11,0 ± 0,9	9,7 ± 1,1	8,8 ± 0,9	7,2 ± 1,0
Уровень ПСА (нг/мл)	2,9 ± 0,4	1,8 ± 0,7	2,3 ± 0,5	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,7



**Рисунок 3. Динамика объема предстательной железы у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 6 месяцев.**

Максимальная скорость потока мочи к концу приема дутастерида при 6-ти месячном приеме препарата возросла с  $9,2 \pm 1,0$  мл/с до  $11,0 \pm 0,9$  мл/с, но спустя 6 месяцев после прекращения терапии снизилась до  $9,7 \pm 1,1$  мл/с, спустя год после прекращения терапии – до  $8,8 \pm 0,9$  мл/с, а спустя три года после прекращения терапии – до  $7,2 \pm 1,0$  мл/с, т.е. за прошедшие 3 года после завершения приема препарата снизилась на 34,5 % при сопоставлении с показателем после прекращения терапии (рисунок 4).



**Рисунок 4. Динамика максимальной скорости потока мочи у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 6 месяцев.**

Подобные данные были получены и при изучении динамики качества жизни, количества остаточной мочи и уровня простатического специфического антигена. Так, качество жизни через 36 месяцев после завершения приема дутастерида ухудшилось с  $3,5 \pm 0,8$  баллов до  $4,6 \pm 0,9$  баллов, т.е. за прошедшие 3 года после окончания лечения ухудшилось на 23,2 %; количество остаточной мочи в мочевом пузыре увеличилось с  $59,8 \pm 16,6$  мл до  $87,7 \pm 16,2$  мл, т.е. на 31,2 %, уровень простатического специфического антигена возрос с  $1,8 \pm 0,7$  нг/мл до  $2,8 \pm 0,7$  нг/мл, т.е. на 32,1 %.

Это позволило нам сделать заключение о низкой результативности шестимесячного курса лечения больных ДГПЖ дутастеридом. Исходя из полученных данных, в последние годы мы назначали дутастерид больным ДГПЖ более длительными курсами.

### **3.3. 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 ( $p < 0,05$ ). В таблице 16 приведены результаты терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом в динамике при непрерывном приеме этого препарата в течение года.

Таблица 16. Результаты лечения больных ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 12-ти месяцев

Критерии оценки результатов лечения	Исходные данные	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения
IPSS (баллы)	13,2 ± 2,8	11,9 ± 2,6	8,7 ± 2,5*
QoL(баллы)	4,2 ± 0,2	3,4 ± 0,7	2,0 ± 0,4*
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	55,9 ± 8,9	54,0 ± 8,8	47,2 ± 9,2*
Количество остаточной мочи (мл)	74,8 ± 25,6	60,6 ± 16,7*	40,2±10,4*
Qmax (мл/с)	9,0 ± 0,7	10,9 ± 0,4	12,1±0,5*
Уровень ПСА (нг/мл)	3,1 ± 0,4	2,2 ± 0,3	1,3±0,3*

Примечание: \*)  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными (при использовании  $t_d$ -критерия).

Выявилось, что к концу лечения 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 ( $p < 0,05$ ).

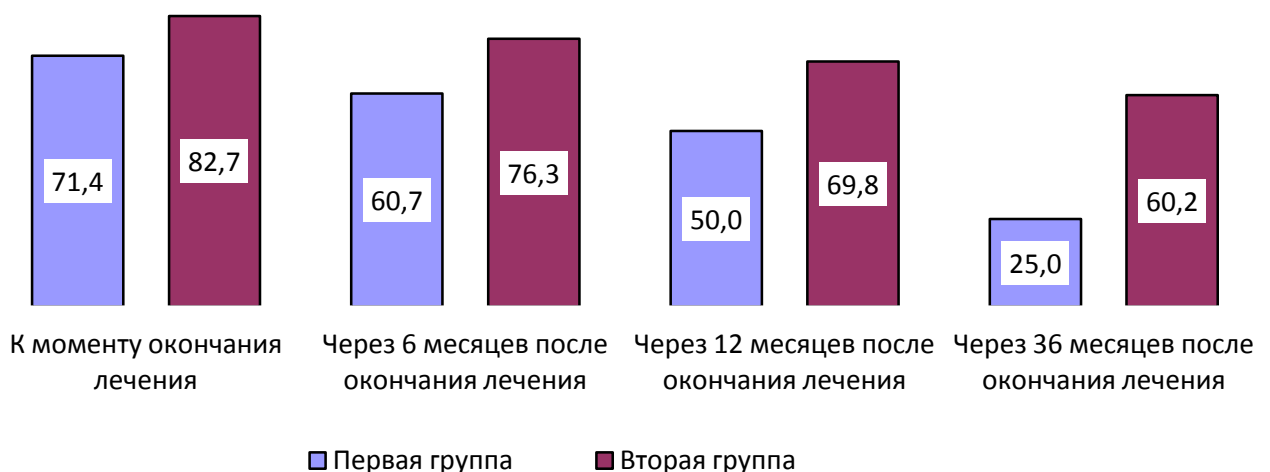


Улучшение показателей клинического течения ДГПЖ во время приема дутастерида в течение года было более существенным, чем у пациентов первой группы, принимавших препарат только 6 месяцев. Так, основной объективный клинический показатель, характеризующий результативность медикаментозной терапии ДГПЖ – объем простаты, у пациентов второй группы к концу терапии уменьшился на 15,6 %, а 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 ( $p < 0,001$ ).

Если курс приема дутастерида длился 12 месяцев, то у больных этой группы после проведенного лечения при морфологическом изучении ткани простаты коэффициент «эпителий/stroma» был равным  $0,88 \pm 0,19$ . Это характеризовало более значительное, чем у больных первой группы, уменьшение количества гиперплазированной эпителиальной ткани. У пациентов первой группы, принимавших дутастерид в течение 6 месяцев, этот коэффициент был равным  $0,96 \pm 0,13$ .

По данным доплерографии у больных ДГПЖ второй группы после проведенной терапии кровотоки в простате снижались больше, чем у больных первой группы. У больных второй группы плотность сосудистого сплетения снизилась до  $2,71 \pm 0,25$  сосуд / $\text{см}^2$ , 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.

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. Отдаленные результаты терапии у пациентов с ДГПЖ второй группы были более лучшими, чем у больных первой группы (рисунок 5). Так, через 6 месяцев после завершения лечения у больных



**Рисунок 5. Сравнительные данные об отдаленных результатах эффективности терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом, получавших препарат в течение 6 месяцев (первая группа) и 12 месяцев (вторая группа). Получен клинический эффект (%%).**

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.

Таким образом, уже через год после завершения лечения больных второй группы, у которых продолжительность приема дутастерида составила 12 месяцев, показатели клинического течения у 13 из них, что составляет 14 %, стали ухудшаться при сопоставлении с цифрами, полученными к концу завершения курса терапии. А через 36 месяцев после окончания лечения эти показатели ухудшились уже у 23 больных из 93, что составило 35,5 %. Эти данные позволяют сделать вывод, что для достижения стойкого лечебного результата дутастерид следует назначать больным ДГПЖ более продолжительно.

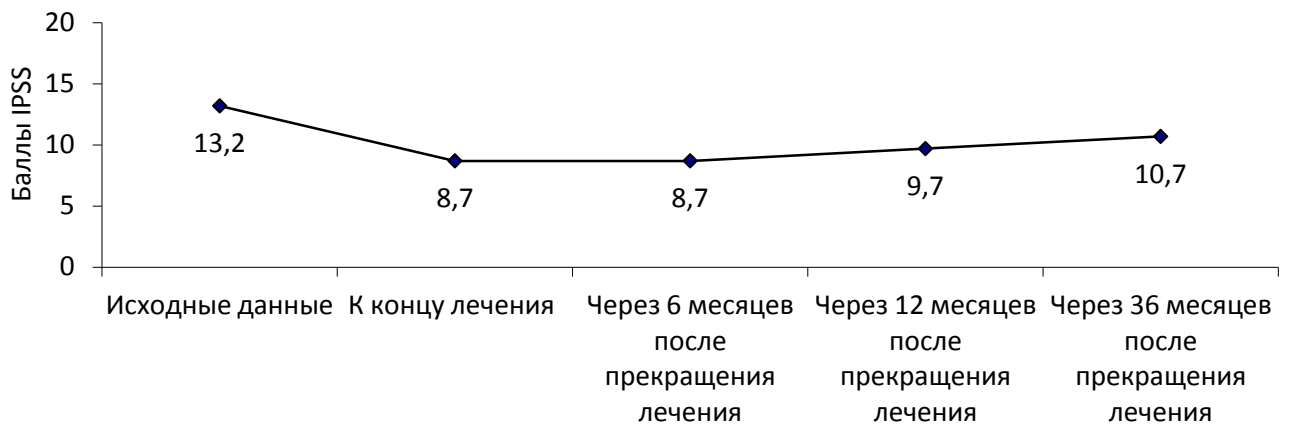
В таблице 17 приведены отдаленные результаты терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом, принимавших данный препарат в течение 12 месяцев.

Суммарный балл симптомов болезни по Международной шкале IPSS к моменту прекращения терапии опустился с  $13,2 \pm 2,8$  до  $8,7 \pm 2,5$  баллов и сохранялся на этом уровне в течение 6 месяцев после окончания приема препарата. Однако через год после прекращения лечения этот показатель составил  $9,7 \pm 1,9$  баллов (т.е. возрос на 1,0 балл), а через 3 года после прекращения лечения –  $10,7 \pm 1,8$  баллов (т.е. возрос на 2 балла). Это положение иллюстрирует рисунок 6.

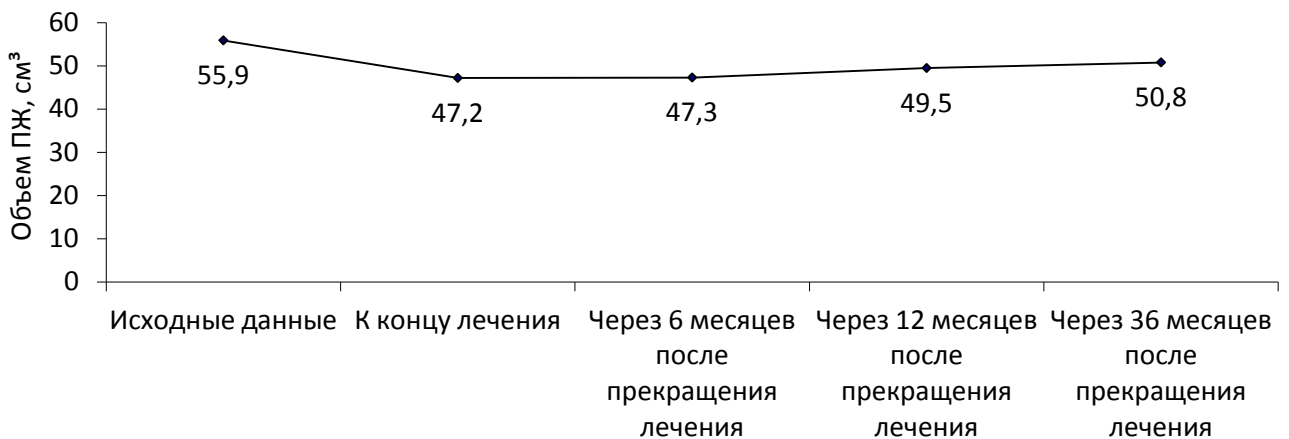
Таблица 17. Результаты лечения дутастеридом больных ДГГЖ, принимающих препарат в течение 12 месяцев

Критерии оценки результатов лечения	Сроки обследования				
	Исходные данные	К моменту окончания лечения	Через 6 месяцев после окончания лечения	Через 12 месяцев после окончания лечения	Через 36 месяцев после окончания лечения
IPSS (баллы)	13,2 ± 2,8	8,7 ± 2,5*	8,7 ± 2,4*	9,7 ± 1,9*	10,7 ± 1,8*
QoL (баллы)	4,2 ± 0,2	2,0 ± 0,4*	2,2 ± 0,6*	2,6 ± 0,7*	2,9 ± 0,5*
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	55,9 ± 8,9	47,2 ± 9,2*	47,3 ± 8,8*	49,5 ± 7,6*	52,8 ± 8,1
Количество остаточной мочи (мл)	74,8 ± 25,6	40,2 ± 10,4*	45,1 ± 19,4*	51,1 ± 18,6*	55,5 ± 20,2*
Qmax (мл/с)	9,0 ± 0,7	12,1 ± 0,5*	12,4 ± 0,7*	11,8 ± 0,7*	11,0 ± 0,6*
Уровень ПСА (нг/мл)	3,1 ± 0,4	1,3 ± 0,3*	1,4 ± 0,4*	1,6 ± 0,5*	1,8 ± 0,4*

Примечание: \*) различия достоверны (p<0,05 по сравнению с исходными данными при использовании td-критерия).



**Рисунок 6. Динамика суммарного балла симптоматики по Международной шкале IPSS у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 12 месяцев.**

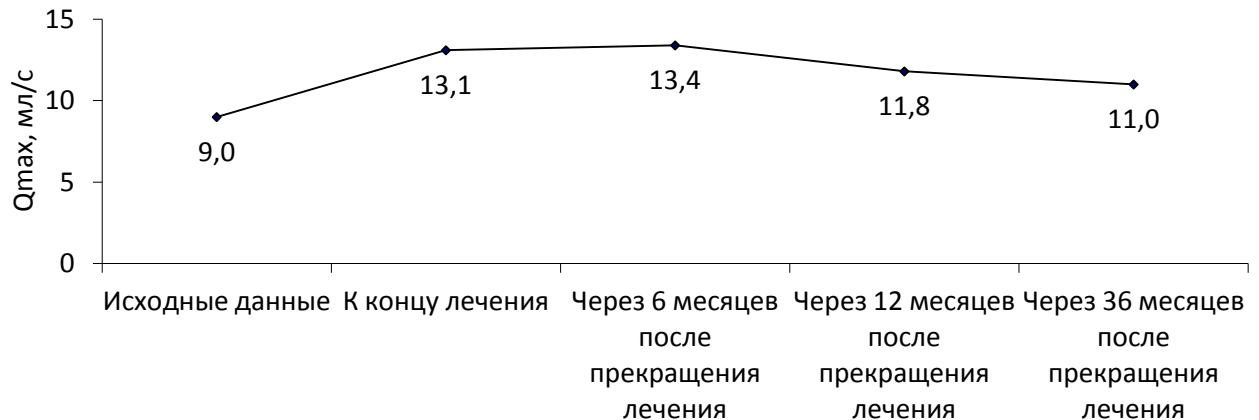


**Рисунок 7. Динамика объема предстательной железы у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 12 месяцев.**

Объем простаты у пациентов с ДГПЖ данной группы снизился с  $55,9 \pm 8,9 \text{ см}^3$  до  $47,2 \pm 9,2 \text{ см}^3$ , сохранялся на этом уровне в течение 6 месяцев после завершения основного курса лечения, но через 12 месяцев повысился до  $49,5 \pm 7,6 \text{ см}^3$ , а через 36 месяцев – до  $50,8 \pm 8,1 \text{ см}^3$  (рисунок 7).

К концу лечения у пациентов с ДГПЖ второй группы максимальная скорость потока мочи имела рост с  $9,0 \pm 0,7 \text{ мл/с}$  до  $13,1 \pm 0,5 \text{ мл/с}$  и сохранялось на этом уровне в течение 6 месяцев после лечения, однако в

дальнейшем она стала снижаться до  $11,8 \pm 0,7$  мл/с через год после окончания курса лечения и до  $11,0 \pm 0,6$  мл/с через 36 месяцев после лечения (рисунок 8).



**Рисунок 8. Динамика максимальной скорости потока мочи у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 12 месяцев.**

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.

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

Из третьей группы больных ДГПЖ (109 пациентов), которые получали дутастерид в течение двух лет, к окончанию курса терапии, т.е. через 2 года, имелось улучшение показателей клинического течения болезни у 106 (97,2 %).

В таблице 18 приведены в динамике результаты приема дутастерида у больных ДГПЖ, получавших этот препарат на протяжении 2 лет.

Таблица 18. Эффективность лечения больных ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 24 месяцев

Критерии оценки результатов лечения	Исходные данные	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения	Через 24 месяца лечения
IPSS (баллы)	13,1 ± 2,7	11,0 ± 2,5	8,8 ± 2,0*	4,9 ± 0,8*
QoL (баллы)	4,3 ± 0,6	3,6 ± 0,8	2,2 ± 0,5*	1,6 ± 0,4*
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	57,0 ± 8,7	55,1 ± 8,0	48,4 ± 7,6*	44,9 ± 6,6*
Количество остаточной мочи (мл)	77,2 ± 20,7	65,1 ± 17,9	42,4 ± 15,1*	27,7 ± 9,9*
Qmax (мл/с)	8,9 ± 0,9	10,1 ± 0,6	12,5 ± 0,5*	14,9 ± 9,7*
Уровень ПСА (нг/мл)	3,6 ± 0,5	2,7 ± 0,4	1,4 ± 0,3*	0,8 ± 0,3*

Примечание: \*)  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными (при использовании  $t_d$ -критерия).

При завершении 24-х месячной терапии дутастеридом было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение всех критериев, рекомендованных Международным комитетом для оценки результатов терапии больных ДГПЖ. У больных суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS к моменту прекращения терапии снизился на 8,2 балла или на 62,6 % (с 13,1 ± 2,7 до 4,6 ± 0,7 баллов), качество жизни улучшилось на 2,7 балла или на 52,4 % (с 4,3 ± 0,6 до 1,6 ± 0,4 баллов), объем простаты уменьшился на 12,1 см<sup>3</sup> или на 21,2 % (с 57,0 ± 8,7 до 43,5 ± 7,0 см<sup>3</sup>), количество остаточной мочи снизилось на 49,5 мл или на 64,1 % (с 77,2 ± 20,7 до 25,2 ± 8,8 мл), а максимальная скорость потока мочи повысился на 6,0 мл/с или на 40,3 % (с 8,9 ± 0,9 до 14,9 ± 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 отдельном определении индексов обструктивной и ирритативной симптоматики 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.

У больных ДГПЖ третьей группы после двухлетнего приема дутастерида отмечено более выраженное снижение микроциркуляции в ткани простаты по данным доплерографии. Эти данные приведены в таблице 19.



Таблица 19. Показатели внутриорганного кровотока в предстательной железе у пациентов с ДГПЖ при лечении дутастеридом ( $M \pm m$ )

Показатели кровотока	Исходные данные	У больных второй группы	У больных третьей группы
1.Плотность сосудистого сплетения (сосуд/см <sup>2</sup> )	3,12 ± 0,29	2,71 ± 0,25*	2,16 ± 0,31*
2.Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях (см/с)	17,36 ± 1,57	12,03 ± 1,41*	9,76 ± 0,99
3.Линейная скорость кровотока в венах (см/с)	7,46 ± 0,64	6,55 ± 0,43*	5,44 ± 0,42*
4.Диастолическая скорость кровотока (см/с)	5,97 ± 0,71	5,03 ± 0,81*	4,77 ± 0,46*
5.Индекс резистентности (усл.ед.)	0,71 ± 0,09	0,59 ± 0,09*	0,50 ± 0,08*

Примечание: \*)  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными (при использовании  $t_d$ -критерия).

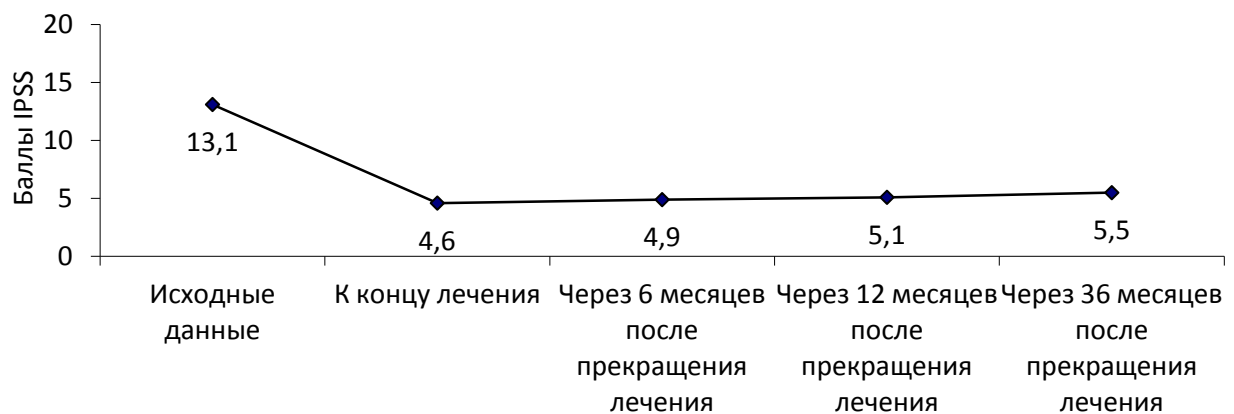
При изучении отдаленных результатов терапии дутастеридом больных ДГПЖ третьей группы в течение двух лет выявилось, что если при завершении приема препарата все показатели клинического течения болезни улучшились у 106 (97,2 %) из 109 пациентов, то спустя 6 месяцев после окончания терапии при контрольном 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. 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. Отдаленные результаты терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом, продолжительность приема которого при проведении основного курса лечения составила два года, приведены в таблице 20.

Таблица 20. Результаты лечения дутастеридом больших ДГПЖ, принимающих препарат в течение 24 месяцев (M±m)

Критерии оценки результатов лечения	Сроки обследования				
	Исходные данные	К моменту окончания лечения	Через 6 месяцев после окончания лечения	Через 12 месяцев после окончания лечения	Через 36 месяцев после окончания лечения
IPSS (баллы)	13,1 ± 2,7	4,6 ± 0,7*	4,9 ± 0,8*	5,1 ± 0,9*	5,5 ± 0,7*
QoL (баллы)	4,3 ± 0,6	1,6 ± 0,4*	1,6 ± 0,6*	1,8 ± 0,3*	1,8 ± 0,4*
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	57,0 ± 8,7	43,5 ± 7,0*	44,9 ± 6,6*	45,7 ± 6,1*	48,5 ± 5,2*
Количество остаточной мочи (мл)	77,2 ± 20,7	25,2 ± 8,8*	27,7 ± 9,9*	28,9 ± 5,9*	31,3 ± 8,4*
Qmax (мл/с)	8,9 ± 0,9	14,2 ± 0,7*	13,9 ± 0,9*	13,7 ± 0,9*	12,5 ± 1,3*
Уровень ПСА (нг/мл)	3,6 ± 0,5	0,6 ± 0,2*	0,8 ± 0,2*	0,8 ± 0,3*	1,1 ± 0,3*

Примечание: \*) различия достоверны (p<0,05 по сравнению с исходными данными при использовании tд-критерия).

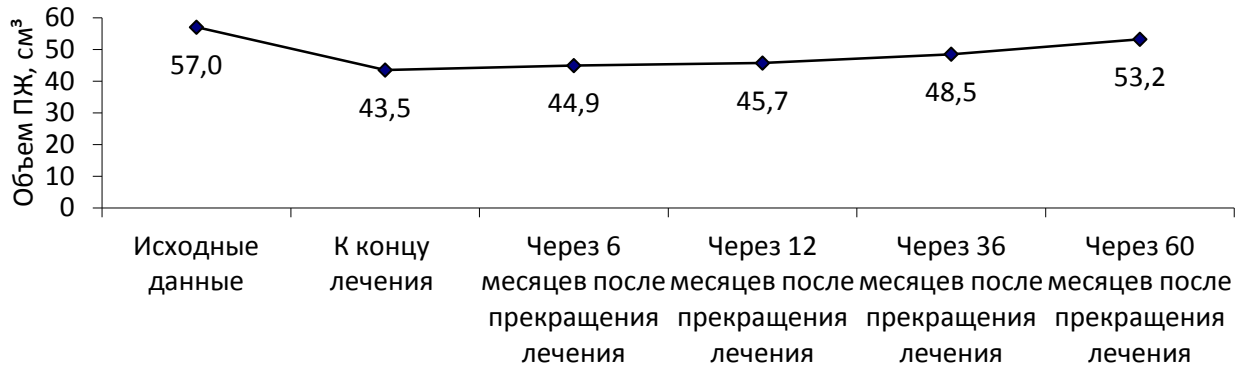
Суммарный балл симптомов болезни по Международной шкале IPSS к концу курса терапии снизился с  $13,1 \pm 2,7$  до  $4,6 \pm 0,7$  баллов и сохранялся на этом уровне и через 6 месяцев, и через год после прекращения терапии. И только через 3 года после прекращения терапии повысился до  $5,5 \pm 0,7$  баллов, т. е. возрос на 0,6 балла (рисунок 9).



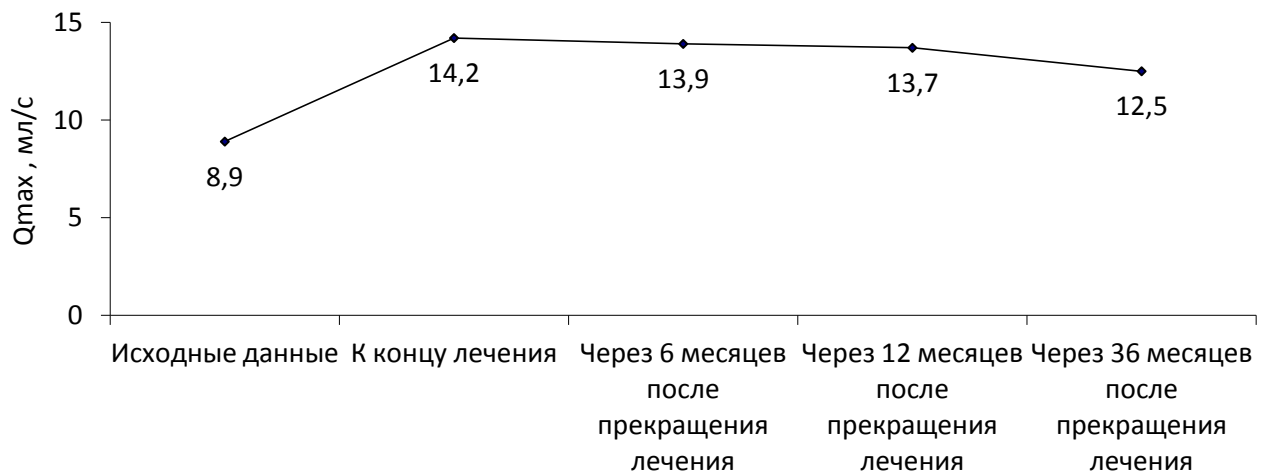
**Рисунок 9. Динамика суммарного балла симптоматики по Международной шкале IPSS у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 24 месяцев.**

Объем простаты у больных третьей группы к концу приема дутастерида снизился с  $57,0 \pm 8,7 \text{ см}^3$  до  $43,5 \pm 7,0 \text{ см}^3$ , 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 ( $p = 0,02$ ). Эти данные иллюстрирует рисунок 10. У 68 из 109 больных третьей группы был определен объем простаты через 5 лет после завершения терапии дутастеридом. 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 результативным.



**Рисунок 50. Динамика объема предстательной железы у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 24 месяцев.**



**Рисунок 11. Динамика максимальной скорости потока мочи у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 24 месяцев.**

Максимальная скорость потока мочи к концу терапии у пациентов с ДГПЖ третьей группы повысилась с  $8,9 \pm 0,9$  мл/с до  $14,9 \pm 0,7$  мл/с (рисунок 11) и держалась на этом уровне в течение 3 лет после прекращения лечения.

Таким образом, при терапии больных ДГПЖ дутастеридом в течение двух лет непосредственные результаты лечения были вполне удовлетворительными, объем простаты к концу лечения у них 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 см<sup>3</sup> после окончания приема дутастерида до 53,2 см<sup>3</sup> после динамического наблюдения в течение 60 месяцев, что потребовало назначения этим больным или повторного медикаментозного лечения или хирургического вмешательства.

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

В четвертой группе больных ДГПЖ (81 пациент), которые принимали дутастерид в течение четырех лет, к концу лечения, т.е. через 4 года, 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 %.

В таблице 21 продемонстрированы в динамике непосредственные результаты приема дутастерида у больных ДГПЖ, принимавших этот препарат непрерывно в течение 48 месяцев, но при этом больные данной группы одновременно не получали никаких других препаратов для лечения ДГПЖ.

Через 4 года при непрерывном применении дутастерида у больных ДГПЖ значимо и статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшились все показатели клинического течения болезни, рекомендованные для оценки результативности проведенной терапии этой болезни Международным консультативным комитетом по ДГПЖ (Париж, 1997).

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 выявилось, 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 опустился 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).

Таблица 21. Результаты лечения больных ДГПЖ, получавших дутастерид в течение 48 месяцев непрерывно (M±m)

Критерии оценки результатов лечения	Сроки обследования				
	Исходные данные	Через 6 месяцев лечения	Через 12 месяцев лечения	Через 24 месяца лечения	Через 48 месяцев лечения
IPSS (баллы)	13,3 ± 3,0	11,5 ± 2,9	9,0 ± 2,0*	5,2 ± 0,7*	3,1 ± 0,9*
QoL (баллы)	4,2 ± 0,5	3,8 ± 0,4	2,7 ± 0,4*	1,7 ± 0,3*	1,2 ± 0,2*
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	56,4 ± 10,3	54,8 ± 9,4	49,2 ± 7,8*	45,0 ± 7,1*	39,9 ± 4,1*
Количество остаточной мочи (мл)	76,9 ± 26,6	64,8 ± 20,4*	44,3 ± 18,7*	29,5 ± 8,8*	20,4 ± 5,4*
Qmax (мл/с)	8,8 ± 0,8	10,1 ± 0,9	12,2 ± 0,5*	13,9 ± 0,7*	16,7 ± 0,5*
Уровень ПСА (нг/мл)	3,6 ± 0,3	2,6 ± 0,4*	1,3 ± 0,4*	0,8 ± 0,3*	0,5 ± 0,2*

Примечание: \*) различия достоверны (p<0,05 по сравнению с исходными данными при использовании tд-критерия).

Качество жизни пациентов этой группы по Международной шкале QoL улучшилось на 3,0 балла или 71,4 % (с  $4,2 \pm 0,5$  до  $1,2 \pm 0,2$ ). Для сопоставления – у пациентов с ДГПЖ первой группы к концу лечения балл качества жизни опустился на 14,6 %, у пациентов второй группы – на 46,7 %, у пациентов третьей группы – на 52,4 %.

Основной объективный показатель результативности 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 сопоставления 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 сопоставления – 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 сопоставления – у пациентов с ДГПЖ первой группы к концу лечения максимальная скорость потока мочи повысилась 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, выявилось, что коэффициент «эпителий/строма» у них значил  $0,53 \pm 0,17$ ; 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 дутастерида –  $0,88 \pm 0,19$ ; у больных третьей группы после 24 месяцев приема дутастерида –  $0,66 \pm 0,29$ . Эти морфологические данные позволяют сделать заключение о том, что ингибитор 5 -  $\alpha$  - редуктазы 1-го и 2-го типов 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 22).

Таблица 22. 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 (усл.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).

Отмечена прямая зависимость между морфологическим показателем – коэффициент «эпителий/строма» и уровнем внутриорганного кровотока в предстательной железе у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид. При нарастании редукции железистого эпителия и относительном увеличении межуточной ткани у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид, снижается и кровотоки в предстательной железе. Так, у пациентов второй группы, принимавших дутастерид в течение года, коэффициент «эпителий/строма» был равным  $0,88 \pm 0,19$ ; а пиковая систолическая скорость кровотока в артериях –  $12,03 \pm 1,41$  см/с, линейная скорость кровотока в венах –  $6,55 \pm 0,43$  см/с, а индекс резистентности –  $0,59 \pm 0,09$  усл.ед. У больных третьей группы, принимавших дутастерид на протяжении 2 лет, коэффициент «эпителий/строма» составил  $0,66 \pm 0,29$ ; пиковая систолическая скорость кровотока в артериях –  $9,76 \pm 0,99$  см/с, линейная скорость кровотока в венах –  $5,44 \pm 0,42$  см/с, а индекс резистентности –  $0,50 \pm 0,08$  усл.ед. У больных четвертой группы, принимавших дутастерид в течение 4 лет, коэффициент «эпителий/строма» составил  $0,53 \pm 0,37$ ; пиковая систолическая скорость кровотока в артериях –  $8,06 \pm 1,05$  см/с, линейная скорость кровотока в венах –  $4,84 \pm 0,39$  см/с, а индекс резистентности –  $0,44 \pm 0,07$  усл.ед.

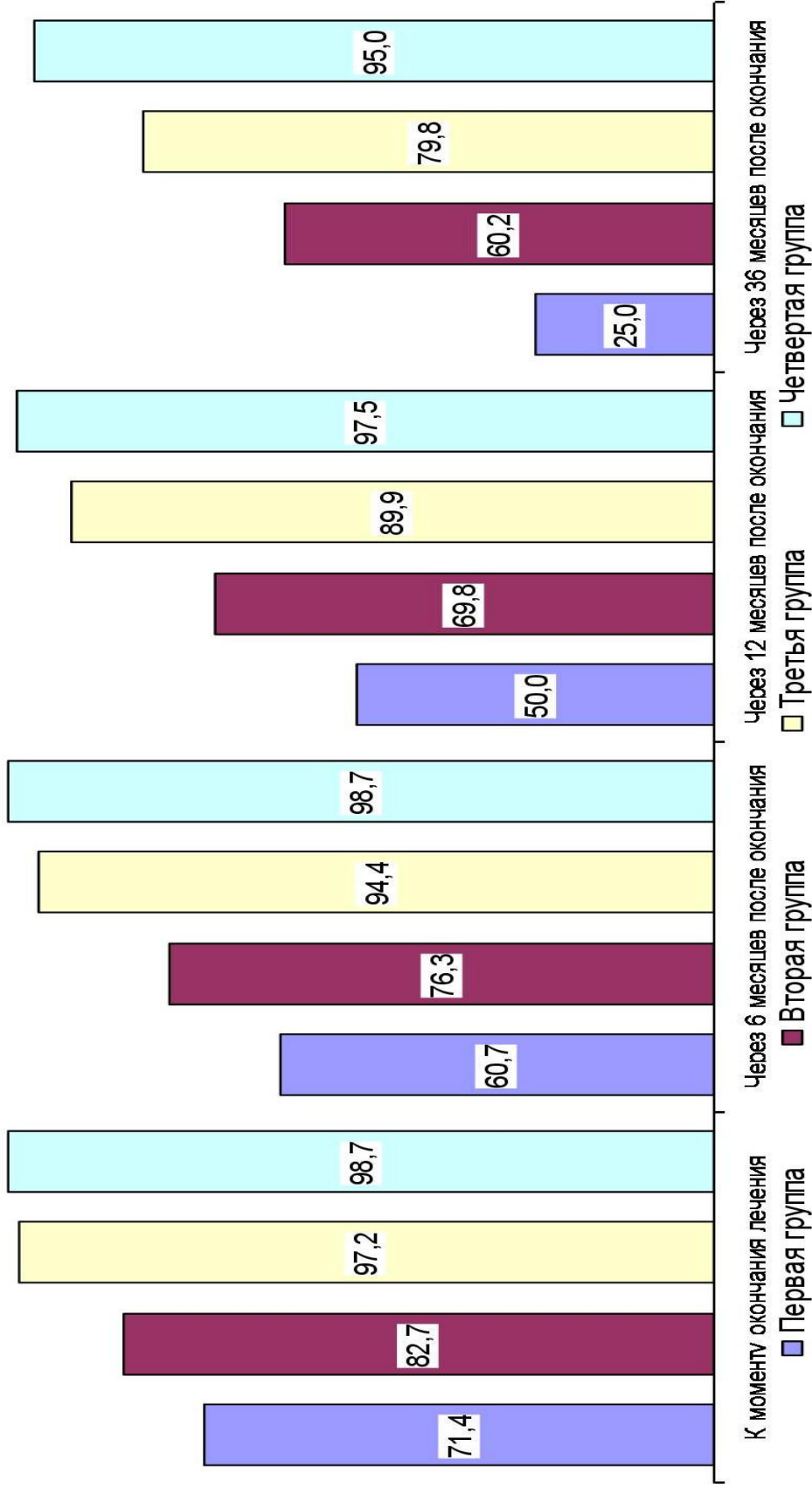
Отдаленные результаты терапии пациентов четвертой группы ДГПЖ дутастеридом были изучены у всех 81 пациентов. Выявилось, что 4 года непрерывного лечения приводят к улучшению показателей клинического течения болезни у 80 (98,7 %) пациентов этой группы. При сопоставлении этого показателя с группами пациентов 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 больные ДГПЖ четвертой группы, продолжительность приема дутастерида у которых составила 4 года, показали более лучшие отдаленные результаты лечения, чем пациенты других групп. К концу приема препарата все показатели клинического течения болезни улучшились у 80 (98,7 %) больных, оставались устойчивыми у 80 (98,7 %) пациентов и спустя 6 месяцев после прекращения терапии, спустя 12 месяцев у 79 (97,5 %), а спустя 3 года после прекращения терапии у 77 (95,0 %).

Стоит обратить внимание на то, что отдаленные результаты приема дутастерида больными ДГПЖ были значительно лучше, у пациентов, принимавших этот препарат непрерывно в течение 4 лет (48 месяцев). Так, через 36 месяцев после завершения приема препарата стойкий клинический результат был выявлен у 95,0 % больных четвертой группы, у 79,8 % больных третьей группы (после 24 месяцев лечения), у 60,2 % больных второй группы (после 12 месяцев лечения) и только у 25,0 % больных первой группы (после 6 месяцев лечения).

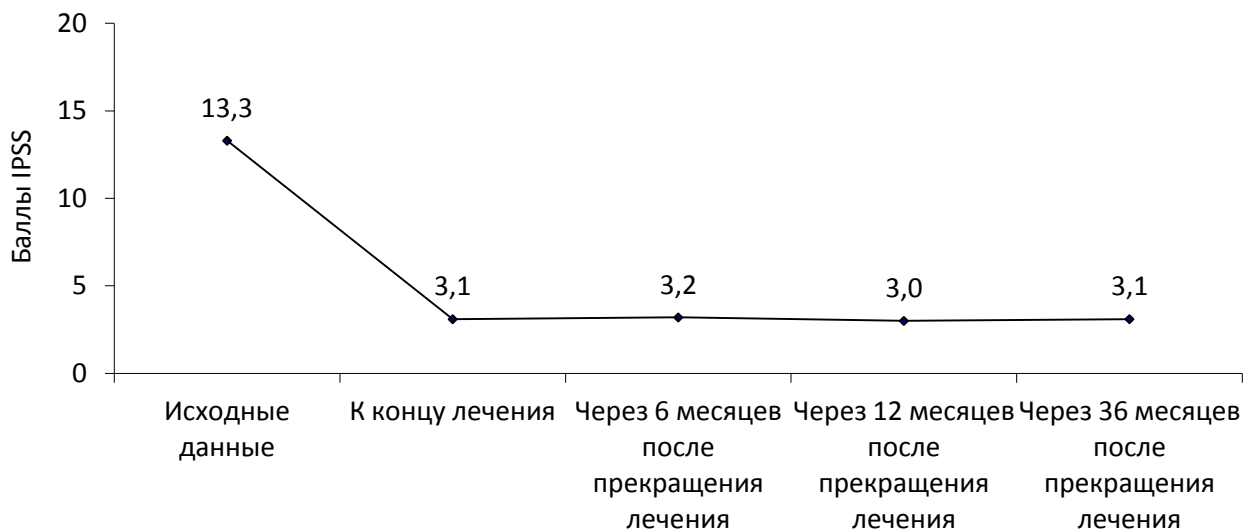
Сравнительные данные об отдаленных результатах лечения дутастеридом больных ДГПЖ в зависимости от продолжительности приема препарата, отражены на рисунке 12.



**Рисунок 12. Сравнительные данные об отдаленных результатах лечения дутастеридом больных ДГПЖ в зависимости от длительности приема препарата (получен клинический эффект - %).**

Отдаленные результаты терапии дутастеридом у пациентов ДГПЖ, продолжительность основного курса лечения у которых составила 48 месяцев, приведены в таблице 23. Стоит отметить, что у больных четвертой группы к концу приема препарата суммарный балл симптомов болезни по шкале IPSS опустился 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).

Динамика суммарного балла симптомов болезни по шкале IPSS у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 4 лет, отражена в рисунке 13.



**Рисунок 13.** Динамика суммарного балла симптоматики по Международной шкале IPSS у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 48 месяцев.

Таблица 23. Отдаленные результаты лечения больных ДГПЖ дутастеридом, принимающих препарат в течение 48 месяцев (M±m)

Критерии оценки результатов лечения	Сроки обследования				
	Исходные данные	К моменту окончания лечения	Через 6 месяцев после окончания лечения	Через 12 месяцев после окончания лечения	Через 36 месяцев после окончания лечения
IPSS (баллы)	13,3 ± 3,0	3,1 ± 0,9*	3,2 ± 0,5*	3,0 ± 0,7*	3,1 ± 0,8*
QoL (баллы)	4,2 ± 0,5	1,2 ± 0,2*	1,3 ± 0,4*	1,2 ± 0,3*	1,2 ± 0,4*
Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )	56,4 ± 10,3	39,9 ± 4,1*	40,5 ± 4,0*	39,6 ± 5,0*	40,1 ± 3,9*
Количество остаточной мочи (мл)	76,9 ± 26,6	20,4 ± 5,4*	23,8 ± 6,1*	21,9 ± 6,0*	20,8 ± 5,6*
Qmax (мл/с)	8,8 ± 0,8	16,7 ± 0,5*	14,9 ± 0,7*	15,5 ± 0,7*	15,6 ± 0,5*
Уровень ПСА (нг/мл)	3,6 ± 0,3	0,5 ± 0,2*	0,6 ± 0,2*	0,6 ± 0,4*	0,6 ± 0,1*

Примечание: \*) различия достоверны (p<0,05 по сравнению с исходными данными при использовании td-критерия).

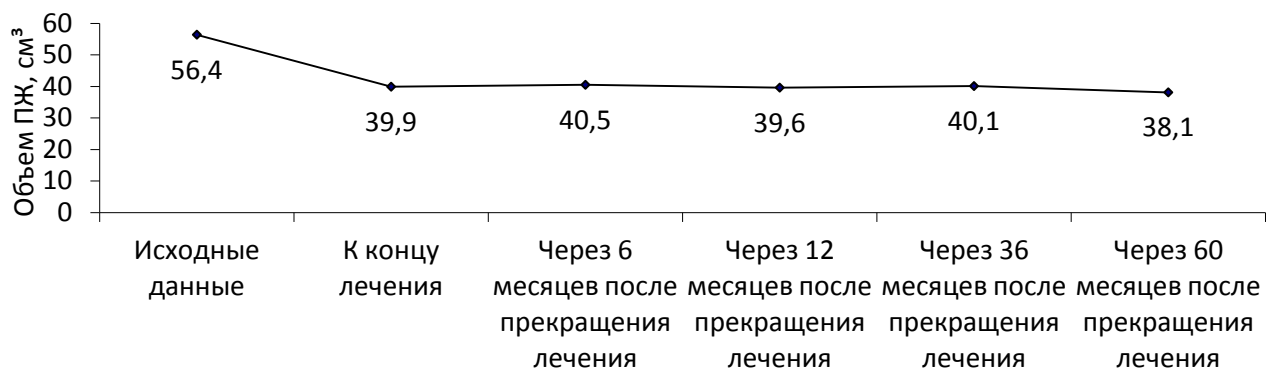
У больных ДГПЖ к концу лечения этой группы наблюдалось выраженное улучшение качества жизни. Если до терапии средний балл качества жизни по Международной шкале QoL составил  $4,2 \pm 0,5$  баллов, то через 4 года приема дутастерида – только  $1,2 \pm 0,2$  балла (т.е. снизился на 3,0 баллов или на 71,4 %). Этот же показатель качества жизни больных ДГПЖ держался и после окончания приема дутастерида, составив через 6 месяцев после лечения  $1,3 \pm 0,4$  балла, через год  $1,2 \pm 0,3$  балла и через три года –  $1,3 \pm 0,4$  балла. До лечения больные провели оценку качества своей жизни баллом 4 (неудовлетворительно), после лечения – баллом 1(хорошо).

Основным объективным показателем результативности проводимого пациентам ДГПЖ медикаментозной терапии дутастеридом является объем простаты. Известно, что дутастерид у больных ДГПЖ уменьшает объем простаты и предотвращает дальнейшее прогрессирование болезни. Объем простаты у больных четвертой группы через 4 года непрерывного приема дутастерида 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 выявилось, 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>). Вышеизложенные данные позволяют сделать заключение о том, что и через 3 года после окончания лечения роста простаты, а следовательно – и прогрессирование болезни, не зафиксировано (рисунок 14).

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.

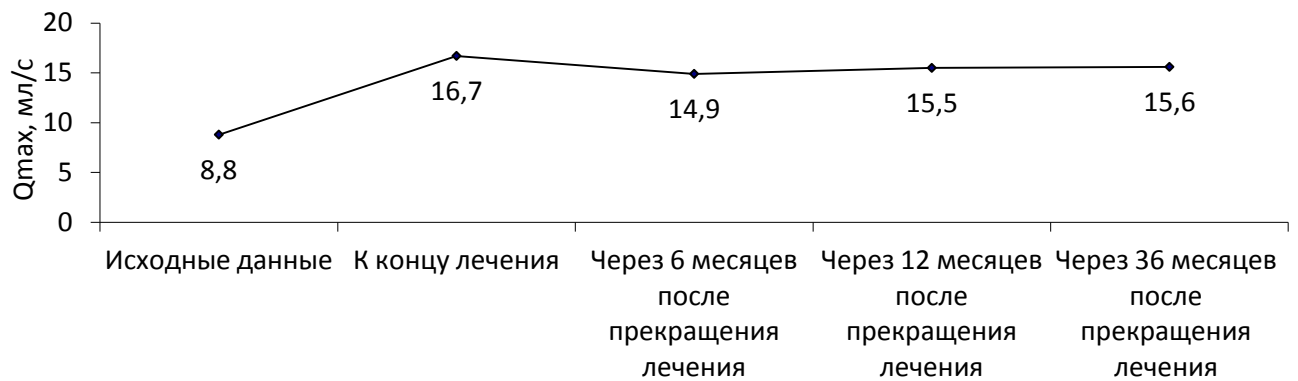
У 48 из 81 больного четвертой группы был определен объем простаты через 5 лет после завершения основного курса лечения дутастеридом. Выявилось, что и через 5 лет после окончания основного курса терапии объем простаты даже снизился еще на 1,8 см<sup>3</sup> (с 39,9 ± 4,1 см<sup>3</sup> при завершении основного курса терапии до 38,1 см<sup>3</sup> ± 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.



**Рисунок 14. Динамика объема предстательной железы у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид в течение 48 месяцев.**

Максимальная скорость потока мочи к концу прекращения терапии у пациентов с ДГПЖ четвертой группы повысилась с 8,8 ± 0,8 мл/с до 16,7 ± 0,5 мл/с и зафиксировалась на нормальном уровне в течение 36 месяцев после завершения терапии (рисунок 15).





**Рисунок 15. Динамика максимальной скорости потока мочи у больных ДГПЖ, получавших дутастерид в течение 48 месяцев.**

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 в течение 5 лет 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. Суммарный балл симптомов болезни к концу терапии опустился на 76,7 %, качество жизни улучшилось на 71,4 %, количество остаточной мочи опустилось на 73,5 %, максимальная скорость потока мочи возросла на 47,3 %. При гистологическом изучении ткани простаты отмечена выраженная редукция железистой ткани, а коэффициент «эпителий/строма» после терапии составил  $0,53 \pm 0,37$ , тогда как до терапии –  $1,07 \pm 0,10$ . К концу терапии все показатели клинического течения болезни улучшились у 80 больных (98,7 %) и оставались устойчивыми и год и через три года после завершения терапии.

### **3.6. Побочные эффекты длительного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом**

Данные, полученные нами, позволяют заключить, что дутастерид хорошо переносится пациентами ДГПЖ даже при длительном применении этого

препарата. Эректильная дисфункция имела место у 19 (6,1 %) из 311 наблюдаемых нами больных ДГПЖ, снижение либидо – у 12 (3,8 %), расстройство эякуляции – у 7 (2,2 %), гинекомастия – у 2 (0,6 %) пациентов. Наши результаты о частоте нежелательных явлений, связанных с приемом дутастерида у больных ДГПЖ, почти совпадают с данными крупномасштабных исследований посвященных терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом, (Debruynе F. et al., 2004; Andriole G. et al., 2003). Эти результаты приведены в таблице 24. Среди наблюдаемых нами больных ДГПЖ нежелательные явления, связанные с проводившейся терапией дутастеридом, имели место у 12,9 % из 311 пациентов, по данным F. Debruynе et al., (2004) – у 15,5 %, а по данным G. Andriole et al., (2003) – у 17,7 % больных.

При терапии дутастеридом больные ДГПЖ чаще всего предъявляют жалобы на эректильную дисфункцию и снижение полового влечения. Однако, следует помнить, что и до начала медикаментозной терапии, многие больные

Таблица 24. Частота побочных эффектов при длительном лечении больных ДГПЖ дутастеридом (в % %)

Побочные эффекты	Наши данные, 2015 (n = 311)	F. Debruynе et al., 2004 (n = 1188)	G. Andriole et al., 2003. (n = 2167)	P. Siami et al., 2007 (n = 2167)
1.Снижение либидо	3,8	4,8	4,3	3,7
2.Эректильная дисфункция	6,1	7,0	7,9	6,0
3.Расстройства эякуляции	2,2	1,9	2,5	0,6
4.Гинекомастия	0,6	1,8	3,0	3,4
5.Кожная сыпь	0,3	-	-	1,5
Всего	12,9	15,5	17,7	15,3

ДГПЖ пожилого возраста уже имеют расстройства сексуальной функции. Так, J. Andersen et al., (1995) нарушения сексуальной функции до терапии выявили у 45 % наблюдаемых ими больных ДГПЖ, а J. D. McConnell et al., (1998) – даже у 62,6 % пациентов. В ряду контролируемых нами пациентов с ДГПЖ при начальном обследовании до начала медикаментозной терапии при тщательном и целенаправленном сборе анамнестических данных понижение полового влечения и ослабление эрекции отмечали 136 (43,7 %) из 311 больных. Приведенные в таблице 24 данные отражают только усиление выраженности снижения полового влечения и ухудшение эрекции у больных ДГПЖ во время приема дутастерида. Следует также учитывать, все пациенты перед началом терапии были предупреждены о возможности нарушения сексуальной функции во время приема препарата, что могло повысить вероятность того, что пациент помнит об этом во время терапии и обращает особое внимание на состояние репродуктивной системы, (половое влечение, эрекцию, эякуляцию, оргазм).

Во время приема аводарта побочные явления отметили 40 (12,9 %) контролируемых нами пациентов с ДГПЖ, но эти нарушения половой функции не явились причиной отказа от дальнейшего приема дутастерида.

Неблагоприятные эффекты в подавляющем большинстве случаев возникали у пациентов ДГПЖ в течение первого года терапии дутастеридом (таблица 25). Так, среди наблюдаемых нами больных жалобы на эректильную дисфункцию в течение года приема дутастерида предъявляли 4,9 % пациентов, тогда как в течение второго года лечения – 0,8 %, а в течение третьего и четвертого года приема этого препарата – только 0,4 % пациентов.

Таблица 25. Частота нежелательных явлений при лечении дутастеридом больных ДГПЖ в зависимости от сроков обследования больных (в % %)

Побочные эффекты	Авторы	Сроки обследования			Всего
		0 – 12 месяцев	13 – 24 месяцев	25 – 48 месяцев	
Эректильная дисфункция	Наши данные	4,9	0,8	0,4	6,1
	Andriole G.	6,1	1,0	0,8	7,9
Снижение либидо	Наши данные	3,1	0,5	0,2	3,8
	Andriole G.	3,7	0,3	0,3	4,3
Расстройства эякуляции	Наши данные	1,8	0,3	-	2,2
	Andriole G.	1,9	0,5	0,1	2,5
Гинекомастия	Наши данные	0,5	0,1	-	0,6
	Andriole G.	1,3	1,1	0,6	3,0

### **3.7. Макрогематурия у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении дутастеридом**

Есть сведения о том, что у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты частым осложнением является макрогематурия. В. Н. Ткачук (2009) перед началом медикаментозной терапии выявил макрогематурию у 9,3 % больных ДГПЖ, Н. А. Лопаткин (1998) – у 15 %, А. В. Люлько – у 8 %, D. Hunter et al., (1996) – у 8,5 %, R. Kirby et al., (1993) – у 10,2 % и т.д.

Предрасполагающим фактором к появлению макрогематурии у больных ДГПЖ является увеличение у них числа кровеносных сосудов (усиление плотности сосудов) в простате. Источником макрогематурии у больных ДГПЖ являются варикозно – расширенные вены слизистой оболочки, покрывающей предстательную железу (Аляев Ю. Г. и соавт., 2006).

Среди контролируемых нами пациентов с ДГПЖ при начальном обследовании макрогематурию в анамнезе отметили 26 (8,4 %) из 311 пациентов. После приема ингибитора 5 - α - редуктазы дутастерида мы отметили значимое снижение частоты возникновения макрогематурии,

которая была у 7 (2,2 %) из 311 пациентов, включая у 6 больных на протяжении первого года приема дутастерида и у 1 больного – в течение двух лет. Снижение частоты макрогематурии связано со способностью дутастерида уменьшать удельную плотность сосудистого сплетения в простате и подавлять ангиогенез (таблица 26).

Таблица 26. Зависимость частоты макрогематурии от плотности сосудистого сплетения у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид

Показатели	Исходные данные	Через 12 месяцев лечения	Через 24 месяца лечения	Через 48 месяцев лечения
Плотность сосудистого сплетения (сосуд/см <sup>2</sup> )	3,12 ± 0,29	2,71 ± 0,25	2,16 ± 0,31	1,94 ± 0,24
Частота макрогематурии (%)	8,4	1,9	0,3	0

Зная эту особенность дутастерида, снижать плотность сосудистого сплетения в предстательной железе у больных ДГПЖ, некоторые авторы (Мартов А. Г. и соавт., 2008; Nagerty J. et al., 2000 др.) стали назначать дутастерид перед трансуретральной резекцией простаты с целью уменьшения объема кровопотери во время этого хирургического вмешательства.

### **3.8. Острая задержка мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении дутастеридом**

Острая задержка мочеиспускания довольно часто осложняет клиническое течение ДГПЖ. По сводным статистическим данным острая задержка

мочеиспускания имеет место у 10 – 50 % пациентов с ДГПЖ (Лопаткин Н. А.,1998).

Среди наблюдаемых нами 311 больных ДГПЖ острая задержка мочеиспускания в анамнезе до назначения им дутастерида была отмечена у 43 (13,8 %) пациентов, при этом у 19 из них острая задержка мочеиспускания была диагностирована многократно.

Во процессе терапии дутастеридом острая задержка мочеиспускания не возникла ни у одного пациента. Однако в отдаленном периоде в течение трех лет наблюдения острая задержка мочеиспускания возникала у 12 (9,9 %) из 121 больного первой и второй группы, которым дутастерид был назначен в течение 6 – 12 месяцев, тогда как при назначении больным третьей группы дутастерида в течение 2 лет острая задержка мочеиспускания была диагностирована в отдаленном периоде только у 3 (2,7 %) из 109 больных этой группы, а при терапии дутастеридом больных четвертой группы в течение четырех лет непрерывно ни у одного из них острая задержка мочеиспускания в отдаленном периоде после лечения не была выявлена.

Таким образом, у больных ДГПЖ, принимающих дутастерид, риск развития острой задержки мочеиспускания снижается на 28,3 % при терапии в течение 1 года, на 80,4 % при терапии в течение 2 лет и на 100% при терапии в течение 4 лет.

### **3.9. Профилактика рака предстательной железы у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при лечении дутастеридом**

В последнее время обнародованы единичные исследования о влиянии дутастерида на формирование рака простаты у больных ДГПЖ (Lazier C. et al., 2004; Andriole G., 2010; Tsujimura A., 2015). Так, С. Lazier и соавт., (2004) получили доказательства, что дутастерид вызывает апоптоз злокачественных клеток рака простаты. G. Andriole (2010) отметил, что рак простаты у пациентов с ДГПЖ, принимавших дутастерид, выявляли значительно реже при сопоставлении с группой пациентов, получавших плацебо. Через 2 года терапии дутастеридом рак предстательной железы был диагностирован у 1,1 % больных ДГПЖ, а в группе плацебо – у 2,5 % больных. Гибель клеток железистого эпителия простаты на фоне приема дутастерида у больных ДГПЖ способствует существенному снижению уровня ПСА сыворотки крови и предотвращает возникновение рака простаты. В 2013 году М. И. Петричко и соавт., доказали снижение риска развития рака простаты на фоне лечения дутастеридом. У всех больных после приема дутастерида по данным гистологического исследования биопсийного материала отмечен сдвиг железисто – стромального соотношения в сторону преобладания стромы.

У 197 (63,3 %) из 311 наблюдаемых нами пациентов с ДГПЖ до лечения была выполнена биопсия простаты, показанием к которой были повышение уровня ПСА выше 2,5 нг/мл, подозрение на участки уплотнения в ткани простаты, перенесенный в прошлом хронический простатит с обострением и др. Ни у одного из них гистологических признаков рака простаты не было выявлено.

У 228 (73,3 %) больных ДГПЖ в процессе приема дутастерида и после завершения лечения при диспансерном наблюдении за пациентами в течение

3 лет также была проведена биопсия простаты. При гистологическом исследовании ткани простаты было обнаружено, что дутастерид у больных ДГПЖ способствует редукции железистой ткани простаты. Если коэффициент «эпителий/строма» до лечения был равным  $1,07 \pm 0,10$ , то после приема препарата в течение 6-ти месяцев составил  $0,96 \pm 0,13$ , после лечения в течение 12-ти месяцев –  $0,88 \pm 0,19$ , после прекращения приема препарата в течение двух лет –  $0,66 \pm 0,29$ , а после прекращения приема препарата в течение четырех лет –  $0,53 \pm 0,37$ . Однако ни у одного больного как во время приема дутастерида, так и при диспансерном наблюдении за больными в течение 3 лет после завершения лечения гистологических признаков рака простаты не было выявлено.

Таким образом, гипотеза, высказанная ранее С. Lazier et al., (2004), G. Andriole (2010), A. Tsujimura (2015) о том, что применение дутастерида у больных ДГПЖ снижает риск возникновения рака простаты, подтверждается и полученными данными.



## **ГЛАВА 4**

### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СРОКОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДУТАСТЕРИДОМ**

(обсуждение полученных данных)

Одной из самых распространенных болезней мужчин старше 50 лет является ДГПЖ (Аполихин О. И. и соавт., 2014; Gravas S. et al., 2015; Mangera A. and Chapple C., 2015 и др.). Год за годом число мужчин, страдающих ДГПЖ, возрастает.

В последнее время для терапии пациентов с ДГПЖ предложены различные препараты. Если в конце XX века медикаментозному лечению подвергались 46 % больных ДГПЖ, то в 2001 – 2005 гг – уже 82 % больных, а в 2010 – 2013 гг, – 87 – 94 % больных. Среди различных групп лекарственных средств, применяемых у пациентов с ДГПЖ, именно ингибиторы 5 -  $\alpha$  - редуктазы обладают патогенетически обоснованным эффектом, так как предотвращают дальнейшее прогрессирование болезни, уменьшают объем простаты, предупреждают возникновение рака простаты и существенно снижают число осложнений данной болезни. Другие же медикаменты (блокаторы альфа - 1 - адренорецепторов, фитопрепараты, препараты биорегулирующей терапии) оказывают только непродолжительное симптоматическое воздействие на ДГПЖ, не влияя на объем простаты и не предотвращая дальнейшее развитие болезни. Полагают, что медикаментозная терапия больных ДГПЖ может быть достаточно результативной в тех случаях, когда она патогенетически обоснована (Ткачук В. Н., 2009; Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010).

Для патогенетически обоснованной терапии пациентов с ДГПЖ в нынешнее время используют два ингибитора 5 - α - редуктазы: финастерид и дутастерид. Финастерид, созданный фирмой «Мерк Шарп и Доум», зарегистрированный в 1992 году. Через 10 лет – в 2002 году вышел в производство созданный фирмой «Глаксо Смит Кляйн» более мощный ингибитор 5 - α - редуктазы дутастерид, который способен ингибировать 5 - α - редуктазу не только второго, но и первого типа. В России финастерид (проскар) зарегистрирован в 1995 году, а дутастерид (аводарт) – в 2005 году.

В результате выполненных исследований доказано, что дутастерид является эффективным препаратом при лечении больных ДГПЖ (Ткачук В. Н. и соавт., 2007); Спивак Л. Г. и соавт., 2012; Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010; Toren P. et al., 2013; Park T. et al., 2014; Wu X., 2014; Cindolo L., 2015; Gravas S. et al., 2015). При терапии данным препаратом к концу лечения у больных ДГПЖ уровень дигидротестостерона в крови снижается на 90 – 95 %, объем простаты уменьшается на 25 – 28 %, выраженность симптомов болезни уменьшается на 6 – 8 баллов по Международной шкале IPSS, а скорость потока мочи возрастает на 3 – 5 мл/с.

Однако до сих пор не удалось определить наиболее приемлемую длительность приема дутастерида при терапии пациентов с ДГПЖ. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению клинической эффективности дутастерида у пациентов ДГПЖ, сроки лечения этим препаратом составляли от 3 до 48 месяцев без конкретного обоснования такой различной продолжительности лечения (таблица 27). В опубликованном в 2016 году, Guidelines Европейской Ассоциации урологов (Gravas S. et al., 2016) оптимальная длительность приема дутастерида также не определена.

Таблица 27. Длительность приема дутастерида при лечении больных ДГПЖ (по данным литературы)

Длительность приема дутастерида	Авторы
3 месяца	Попков В. М. и соавт., 2014.
6 месяцев	Clark R. et al., 2004; Петричко М. М. и соавт., 2012; Волков А. А., 2013.
12 месяцев	Nickel J., 2004; Gittelman M., 2006; Parsons J. et al., 2012; Wi X., 2014; Kim W., 2014.
24 месяца	Roehrborn C. et al., 2002; Pareek G. et al., 2003; Andriole G. et al., 2003, 2010; Amory J. et al., 2007; СпивакЛ. Г. и соавт., 2012; Ткачук В. Н. и соавт., 2012; Giuliano F., 2013; Park T. et al., 2014.
48 месяцев	Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010; Toren P. et al., 2013; Ткачук В. Н. и соавт., 2015.

Кроме того, остаются не изученными и отдаленные результаты терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом исходя из продолжительности терапии данным препаратом, тогда как данные материалы позволили бы конкретизировать наиболее приемлемые сроки лечения.

Настоящее исследование направлено на улучшение результатов медикаментозной терапии больных ДГПЖ ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы первого и второго типов дутастеридом. При этом основное внимание было обращено на выяснение наиболее приемлемого срока терапии больных ДГПЖ дутастеридом с обязательным учетом не только непосредственных, но и отдаленных результатов терапии в зависимости от продолжительности проведенной терапии.

В исследование входят данные обследования и результаты терапии дутастеридом 311 пациентов с ДГПЖ, находившиеся в 2007 – 2015 гг под контролем урологической клиники Первого Санкт – Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова. Пациенты принимали дутастерид 1 раз в сутки по 0,5 мг. Исходя из

продолжительности терапии дутастеридом пациенты были распределены на 4 группы. У 28 (9,0 %) пациентов первой группы курс терапии продолжался 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 %) пациента четвертой группы – 48 месяцев постоянно. Пациенты всех четырех групп в процессе терапии дутастеридом иных препаратов не получали. Все пациенты прошли многократное обследование: перед началом терапии дутастеридом, во время приема данного лекарственного средства и после прекращения курса терапии для изучения отдаленных результатов проведенной терапии.

Перед назначением дутастерида возраст контролируемых нами пациентов в среднем достигал  $63,5 \pm 4,4$  года. У 285 (91,6 %) из 311 больных при первичном обследовании были выявлены сопутствующие болезни. Сумма баллов симптомов болезни по Международной шкале IPSS в среднем составила  $13,4 \pm 3,6$  баллов. В то время как индекс обструктивных симптомов болезни был равным  $10,3 \pm 2,4$  баллов, а ирритативных симптомов –  $3,1 \pm 1,2$  баллов, т.е. у всех пациентов преобладала обструктивная симптоматика болезни. Не были включены в исследование пациенты ДГПЖ с выраженной ирритативной симптоматикой болезни, нуждающиеся в сочетанном применении ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы дутастерида и блокаторов альфа - 1 - адренорецепторов. Это было сделано для более точной оценки результативности монотерапии пациентов с ДГПЖ ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы дутастеридом.

Объем простаты по результатам трансректальной ультрасонографии до применения дутастерида у наблюдаемых пациентов составил  $56,5 \pm 9,9$  см<sup>3</sup>. Преобладали больные (220 чел., что составило 70,7 %) с объемом простаты от 51 до 60 см<sup>3</sup>. Количество остаточной мочи в мочевом пузыре составило в

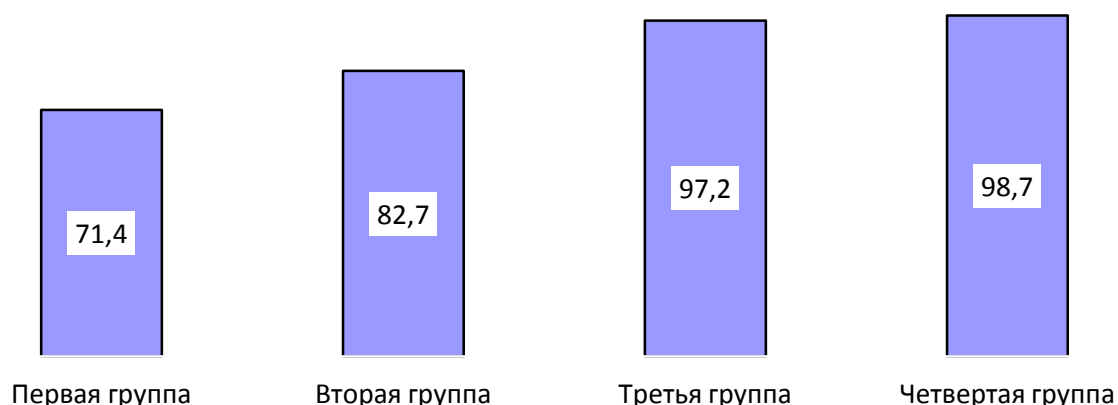
среднем  $76,7 \pm 20,4$  мл (от 45 до 110 мл), максимальная скорость потока мочи перед терапией равнялась  $8,9 \pm 0,8$  мл/с (от 7 до 12 мл/с), уровень ПСА сыворотки крови в среднем достигал  $3,6 \pm 0,4$  нг/мл (от 0,9 до 3,8 нг/мл).

Отличия межгрупповых показателей, характеризующих особенности клинического течения болезни до начала приема дутастерида у больных всех 4 групп, при использовании Хи-квадрат теста статистически были недостоверными.

Оценку результативности лечения больных ДГПЖ ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы дутастеридом проводили в соответствии с критериями, рекомендованными Международным консультативным комитетом по ДГПЖ (Париж, 1997).

Положительный результат после прекращения курса терапии дутастеридом наблюдался у пациентов с ДГПЖ всех четырех групп, но частота улучшения клинических симптомов болезни и степень их выраженности были разными.

Рисунок 16 иллюстрирует частоту улучшения клинических симптомов болезни у наблюдаемых нами больных ДГПЖ в зависимости от продолжительности приема дутастерида. У пациентов первой группы, принимавших дутастерид в течение 6 месяцев, положительный клинический эффект к концу лечения отметили 71,4 % больных, у пациентов второй группы 82,7 %, у пациентов третьей группы 97,2 %, а у пациентов четвертой группы улучшение клинических симптомов болезни к концу приема препарата имело место у 98,7 % пациентов.



**Рисунок 16. Частота улучшения клинических симптомов заболевания к концу лечения у больных ДГПЖ в зависимости от длительности приема дутастерида ( в % %).**

Однако степень выраженности улучшения клинических симптомов болезни была различной в зависимости от продолжительности приема дутастерида.

Изменение суммы баллов клинического течения ДГПЖ по Международной шкале IPSS в зависимости от продолжительности приема дутастерида иллюстрирует таблица 28. Если у больных первой группы, полу-

**Таблица 28. Изменение суммы баллов по Международной шкале IPSS у больных ДГПЖ в зависимости от длительности приема дутастерида**

Группы больных	Длительность приема дутастерида	Сумма баллов		Степень снижения баллов	
		Исходные данные	К концу лечения	абс. Цифры	% %
Первая	6 месяцев	13,4 ± 3,8	10,8 ± 3,0	На 2,6	19,4
Вторая	12 месяцев	13,2 ± 2,8	8,7 ± 2,5	на 4,5	34,1
Третья	24 месяца	13,1 ± 2,7	4,9 ± 0,8	на 8,2	62,6
Четвертая	48 месяцев	13,3 ± 3,0	3,1 ± 0,9	на 10,2	76,7

чавших дутастерид на протяжении 6 месяцев, суммарный балл симптоматики к моменту прекращения терапии был снижен до 19,4 %, то у пациентов второй группы при лечении в течение 12 месяцев – уже на 34,1 %, у пациентов третьей группы при лечении в течение 24 месяцев – на 62,6 %, а у пациентов четвертой группы, получавших дутастерид в течение 48 месяцев – на 76,7 % ( $p < 0,05$ ).

Основной объективный клинический показатель, характеризующий результативность медикаментозной терапии больных ДГПЖ – объем простаты, у больных первой группы после приема дутастерида в течение 6 месяцев уменьшился только на 1,9 см<sup>3</sup> или на 3,5 %, у пациентов второй группы после лечения дутастеридом в течение года – на 8,7 см<sup>3</sup> или на 15,6 %, у больных третьей группы, принимавших дутастерид в течение двух лет – на 12,1 см<sup>3</sup> или на 21,2 %, а у больных четвертой группы после непрерывного приема дутастерида в течение 4 лет – на 16,5 см<sup>3</sup> или на 29,3 % (таблица 29).

Полученные нами данные почти совпадают с результатами приведенных в литературе мультицентровых исследований на большом количестве больных ДГПЖ в крупных клиниках Европы. Так, С. Roehrborn et al., (2002) в результате обследования 2167 больных ДГПЖ нашли, что через 2 года после приема дутастерида объем простаты у больных снизился на 23,7 %, а F. Debruyne и соавт., (2004) в результате обследования 1188 больных ДГПЖ нашли, что через 4 года после приема дутастерида объем простаты уменьшился на 27,3 % (по нашим данным – у 21,2 % и 29,3% соответственно).

Таблица 29. Динамика объема предстательной железы у пациентов с ДГПЖ в зависимости от продолжительности терапии дутастеридом

Группа больных	Продолжительность приема дутастерида	Объем предстательной железы		Степень уменьшения объема предстательной железы	
		Исходные данные	К концу лечения	абс. цифры	% %
Первая	6 месяцев	54,8 ± 6,3 см <sup>3</sup>	52,9 ± 8,8 см <sup>3</sup>	на 1,9 см <sup>3</sup>	3,5 %
Вторая	12 месяцев	55,9 ± 8,9 см <sup>3</sup>	47,2 ± 9,2 см <sup>3*</sup>	на 8,7 см <sup>3</sup>	15,6 %
Третья	24 месяца	57,0 ± 8,7 см <sup>3</sup>	44,9 ± 6,6 см <sup>3**</sup>	на 12,1 см <sup>3</sup>	21,2 %
Четвертая	48 месяцев	56,4 ± 10,3 см <sup>3</sup>	39,9 ± 4,1 см <sup>3**</sup>	на 16,5 см <sup>3</sup>	29,3 %

Примечание: \*) p<0,05 по сравнению с исходными данными td – критерия.

\*\*\*) p<0,01 по сравнению с исходными данными td – критерия

Прием дутастерида у больных ДГПЖ способствует уменьшению объема простаты за счет редукции эпителиальной ткани этого органа. Дутастерид оказывает ингибирующее действие на пролиферацию ткани простаты, стимулирует апоптоз эпителиальных клеток и приводит к железистой атрофии.

У части наблюдаемых нами больных ДГПЖ была выполнена мультифокальная биопсия простаты до и после приема дутастерида (до лечения – у 197 больных, в процессе приема дутастерида – у 228 больных). При гистологическом исследовании ткани простаты после терапии дутастеридом выявилось, что у них имела место редукция железистого эпителия и снижение коэффициента «эпителий/stroma». Степень выраженности редукции железистой ткани простаты зависела от продолжительности приема дутастерида (таблица 30).



Таблица 30. Динамика коэффициента «эпителий/строма» у больных ДГПЖ при лечении дутастеридом

Группы больных	Продолжительность приема дутастерида	Коэффициент «эпителий/строма»		Степень снижения %
		до лечения	к концу лечения	
Первая	6 месяцев	1,07 ± 0,10	0,96 ± 0,13	10,3 %
Вторая	12 месяцев	1,07 ± 0,10	0,88 ± 0,19	17,8 %
Третья	24 месяца	1,07 ± 0,10	0,66 ± 0,29	38,3 %
Четвертая	48 месяцев	1,07 ± 0,10	0,53 ± 0,17	50,5 %

Морфологические данные позволяют сделать заключение о том, что ингибитор 5 - α - редуктазы 1 и 2 типов дутастерид при продолжительном приеме способствует отчетливо выраженной редукции железистой ткани простаты. Если у больных первой группы после приема дутастерида в течение 6 месяцев степень снижения коэффициента «эпителий/строма» составила только 10,3 %, что свидетельствует о незначительном уменьшении количества гиперплазированной эпителиальной ткани в простате при коротком курсе медикаментозной терапии, то при лечении дутастеридом в течение 2 лет степень снижения этого коэффициента составила 38,3 %, а при лечении в течение 4 лет – 50,5 %, что подтверждает необходимость и целесообразность применения дутастерида больным ДГПЖ не менее 4 лет.

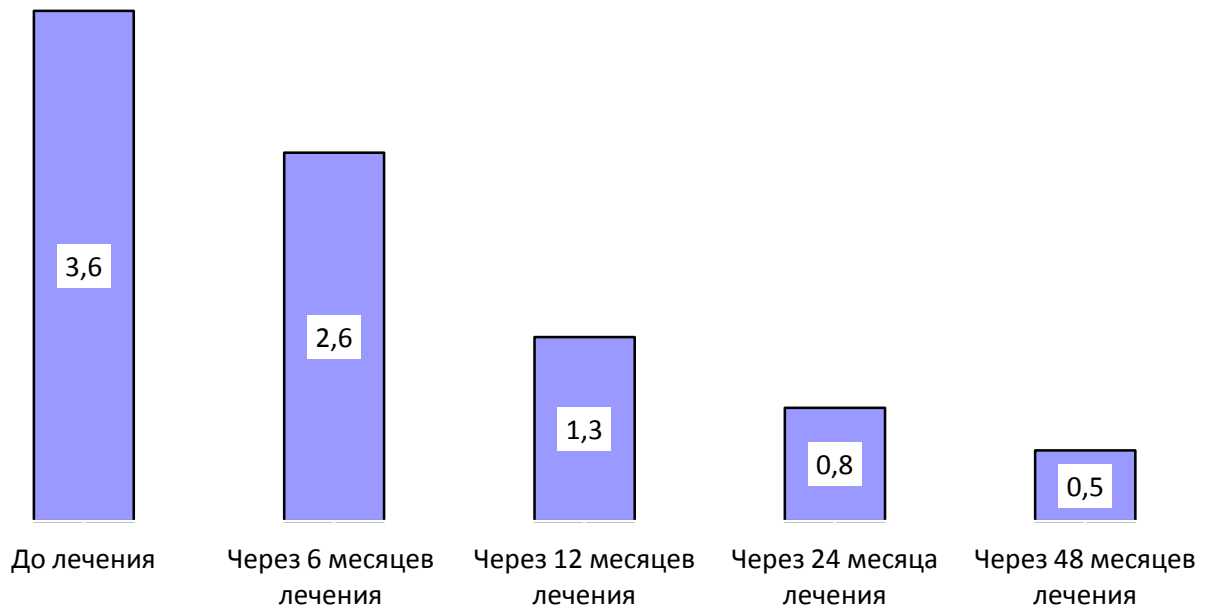
При оценке параметров кровотока в простате у пациентов с ДГПЖ, до и перед терапией дутастеридом выявилось, что при увеличении продолжительности приема этого препарата снижается и внутриорганный кровоток в простате (таблица 31).

Таблица 31. Состояние параметров внутриорганного кровотока в предстательной железе у больных ДГПЖ в зависимости от длительности лечения дутастеридом.

Показатели кровотока в предстательной железе	Исходные данные	Через 6 месяцев лечения ( первая группа )	Через 12 месяцев лечения ( вторая группа )	Через 24 месяца лечения ( третья группа )	Через 48 месяцев лечения ( четвертая группа )
Плотность сосудистого сплетения ( сосуд/см <sup>2</sup> )	3,12 ± 0,29	3,02 ± 0,33	2,71 ± 0,25*	2,16 ± 0,31**	1,94 ± 0,24**
Пиковая систолическая скорость кровотока в артериях ( см/с )	17,36 ± 1,51	16,15 ± 1,07	12,03 ± 1,41**	9,76 ± 0,99**	8,06 ± 1,05**
Линейная скорость кровотока в венах ( см/с )	7,46 ± 0,64	7,07 ± 0,38	6,55 ± 0,43*	5,44 ± 0,42*	4,84 ± 0,39**
Диастолическая скорость кровотока ( см/с )	5,97 ± 0,71	5,51 ± 0,66	5,03 ± 0,81*	4,77 ± 0,46*	3,52 ± 0,42**
Индекс резистентности ( усл. ед. )	0,71 ± 0,09	0,67 ± 0,09	0,59 ± 0,09*	0,50 ± 0,08**	0,44 ± 0,07**

Так, если у пациентов первой группы, принимавших дутастерид на протяжении 6 месяцев, плотность сосудистого сплетения снизилась только на 0,10 сосуд/см<sup>2</sup> или на 3,2 % (с  $3,12 \pm 0,29$  до  $3,02 \pm 0,33$  сосуд/см<sup>2</sup>), у пациентов второй группы – на 0,41 сосуд/см<sup>2</sup> или на 13,1 % (с  $3,12 \pm 0,29$  до  $2,71 \pm 0,25$  сосуд/см<sup>2</sup>), у больных третьей группы – на 0,96 сосуд/см<sup>2</sup> или на 30,8 % (с  $3,12 \pm 0,29$  до  $2,16 \pm 0,31$  сосуд/см<sup>2</sup>), а у больных четвертой группы, получавших дутастерид в течение 4 лет, плотность сосудистого сплетения снизилась на 1,18 сосуд/см<sup>2</sup> или на 37,8 % (с  $3,12 \pm 0,29$  до  $1,94 \pm 0,24$  сосуд/см<sup>2</sup>), что в 12 раз больше, чем у больных первой группы. Подобные данные были замечены и при оценке других параметров кровотока в простате у больных ДГПЖ при их лечении дутастеридом (систолической скорости кровотока, диастолической скорости кровотока, линейной скорости кровотока, индекса резистентности).

Наблюдается и закономерное снижение уровня ПСА у больных ДГПЖ в процессе их лечения дутастеридом (рисунок 17). У пациентов первой группы уровень ПСА к моменту прекращения лечения был снижен на 1,5 нг/мл (с  $2,9 \pm 0,6$  до  $1,8 \pm 0,4$  нг/мл), у пациентов второй группы – на 2,3 нг/мл (с  $3,1 \pm 0,4$  до  $1,3 \pm 0,2$  нг/мл), у пациентов третьей группы – на 3,1 нг/мл (с  $3,6 \pm 0,5$  до  $0,8 \pm 0,3$  нг/мл), а у пациентов четвертой группы – на 3,6 нг/мл (с  $3,6 \pm 0,3$  до  $0,5 \pm 0,2$  нг/мл, т.е. в 7,2 раза.



**Рисунок 17. Средний уровень ПСА у больных ДГПЖ при лечении дутастеридом (нг/мл).**

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 25,0 % пациентов первой группы, у 60,2 % пациентов второй группы, у 79,8 % пациентов третьей группы и у 95,0 % пациентов четвертой группы (таблица 32). Разница статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). Наводит на себя внимание факт о том, что отдаленные результаты лечения больных ДГПЖ дутастеридом свидетельствует о сохранении стойкого клинического эффекта, у 95,0 % пациентов четвертой группы, которые получали этот препарат непрерывно в течение 4 лет.

Таблица 32. Частота стойкого клинического эффекта у больных ДГПЖ после завершения приема дугастерида в зависимости от длительности приема препарата.

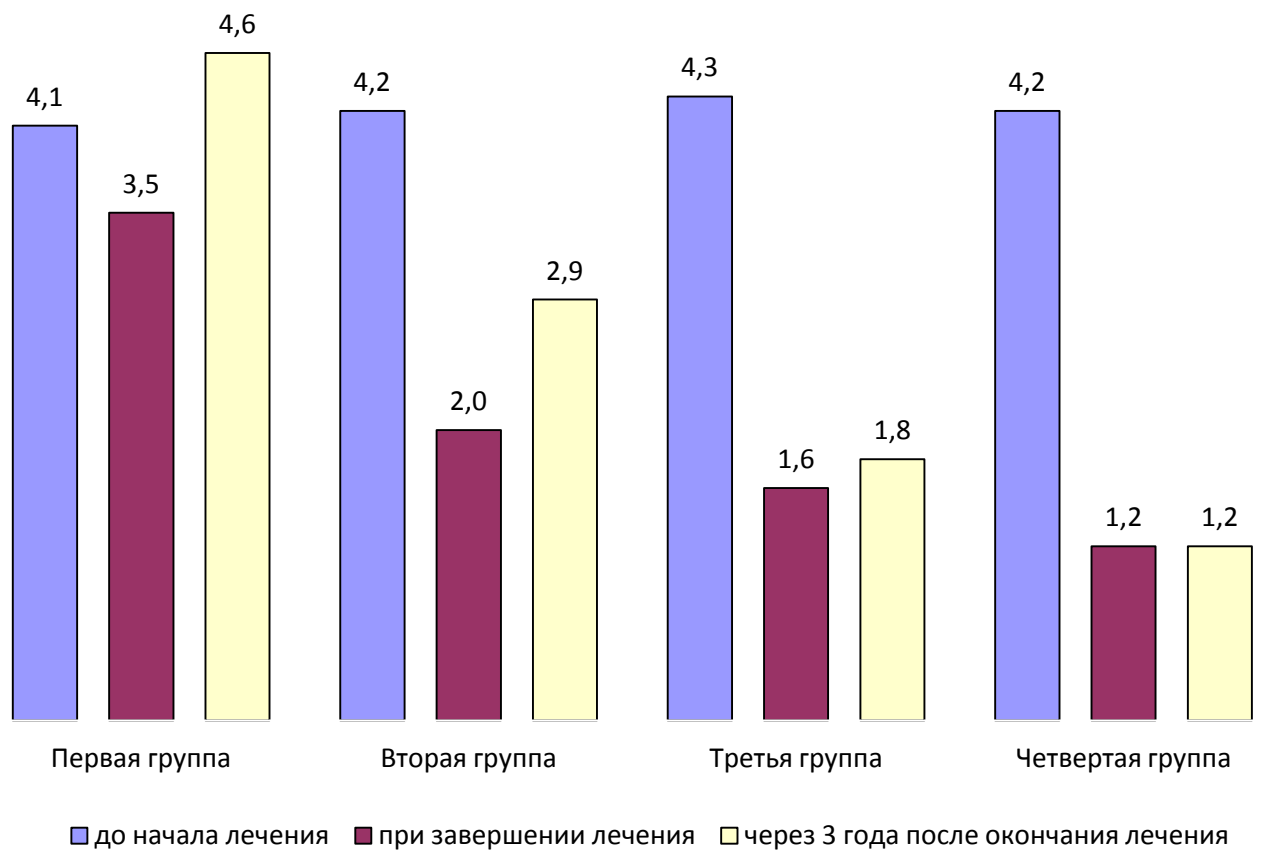
Группы больных	Число больных	Длительность лечения	Получен клинический эффект							
			К моменту окончания лечения		Через 12 месяцев после лечения		Через 24 месяца после лечения		Через 36 месяцев после лечения	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Первая группа	28	6 месяцев	20	71,4	14	50,0	11	39,2	7	25,0
Вторая группа	93	12 месяцев	77	82,7	65	69,8	61	65,5	56	60,2
Третья группа	109	24 месяца	106	97,2	98	89,9	92	84,4	87	79,8
Четвертая группа	81	48 месяцев	80	98,7	79	97,5	78	96,2	77	95,0

Этот же вывод подтверждают и полученные нами данные, посвященные изучению динамики суммарного балла симптомов болезни по Международной шкале IPSS после прекращения терапии дутастеридом у пациентов с ДГПЖ в зависимости от продолжительности проведенного курса терапии (таблица 33). Если у пациентов первой группы через 36 месяцев после завершения лечения суммарный балл симптомов болезни увеличился с 10,8 до 16,8 (т.е. увеличился на 6 баллов), у пациентов второй группы – 8,7 до 10,7 (т.е. на 2 балла), у пациентов третьей группы – с 4,9 до 5,5 (т.е. на 0,6 балла), и только у пациентов четвертой группы через 36 месяцев после окончания приема препарата суммарный балл симптомов болезни остался на том же уровне – 3,1 балла.

У больных ДГПЖ четвертой группы к концу проведенного лечения и через 3 года после завершения лечения значительно улучшилось качество жизни (рисунок 18). Только больные четвертой группы к концу проведенного лечения и через 3 года после прекращения лечения оценили качество своей жизни баллом 1,2 (хорошо), а до начала лечения – баллом 4,2 (неудовлетворительно), тогда как через 3 года после завершения лечения больные первой группы оценили качество своей жизни баллом 4,6 (с неудовольствием), больные второй группы – баллом 2,9 (смешанное чувство), а больные третьей группы только баллом 1,8 (удовлетворительно).

Таблица 33. Динамика суммарного балла симптоматики по Международной шкале IPSS при лечении больных ДГПЖ дугастеридом.

Группы больных	Число больных	Длительность лечения	Суммарный балл симптоматики IPSS				
			До начала лечения	При завершении лечения	Через 12 месяцев после лечения	Через 24 месяца после лечения	Через 36 месяцев после лечения
Первая группа	28	6 месяцев	13,4 ± 3,6	10,8 ± 3,0	13,9 ± 3,3	14,2 ± 4,1	16,8 ± 3,2
Вторая группа	93	12 месяцев	13,2 ± 2,8	8,7 ± 2,5	9,7 ± 1,9	10,0 ± 2,6	10,7 ± 1,8
Третья группа	109	24 месяца	13,1 ± 2,7	4,9 ± 0,8	5,1 ± 0,9	5,3 ± 0,8	5,5 ± 0,7
Четвертая группа	81	48 месяцев	13,3 ± 3,0	3,1 ± 0,9	3,0 ± 0,7	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,8



**Рисунок 18. Показатель качества жизни QoL у пациентов с ДГПЖ при терапии дутастеридом.**

Подтверждает необходимость и целесообразность непрерывного лечения больных ДГПЖ дутастеридом в течение не менее 4 лет и полученные данные при изучении динамики объема простаты не только во время приема этого препарата, но и в отдаленном периоде после завершения терапии (таблица 34).



Таблица 34. Динамика объема предстательной железы при лечении больных ДГПЖ дутастеридом.

Группы больных	Число больных	Длительность лечения	Объем предстательной железы (см <sup>3</sup> )				
			До начала лечения	При завершении лечения	Через 12 месяцев после лечения	Через 24 месяца после лечения	Через 36 месяцев после лечения
Первая группа	28	6 месяцев	54,8 ± 6,3	52,9 ± 8,8	57,1 ± 8,2	59,2 ± 9,4	62,1 ± 10,1
Вторая группа	93	12 месяцев	55,9 ± 8,9	47,2 ± 9,2	49,5 ± 7,6	50,9 ± 9,0	52,8 ± 8,1
Третья группа	109	24 месяца	57,0 ± 8,7	44,9 ± 6,6	45,7 ± 6,1	47,1 ± 5,9	49,5 ± 5,2
Четвертая группа	81	48 месяцев	56,4 ± 10,3	39,9 ± 4,1	39,6 ± 5,0	39,9 ± 4,7	40,1 ± 3,9

Только у больных ДГПЖ четвертой группы, принимавших дутастерид непрерывно в течение 4 лет, объем простаты к концу терапии уменьшился с  $56,4 \pm 10,8 \text{ см}^3$  до  $39,9 \pm 4,1 \text{ см}^3$  (т.е. на  $16,5 \text{ см}^3$  или на 29,3 %) сохранялся на этом уровне и через год после завершения терапии ( $39,6 \pm 5,0 \text{ см}^3$ ), и через 2 года после прекращения терапии ( $39,9 \pm 4,7 \text{ см}^3$ ), и спустя 36 месяцев после завершения терапии ( $40,1 \pm 3,9 \text{ см}^3$ ). У 48 из 81 больного четвертой группы был определен объем простаты и через 5 лет после завершения основного курса терапии дутастеридом. Выявилось, что через 5 лет после приема препарата объем простаты не только не увеличился, но даже снизился еще на  $1,8 \text{ см}^3$  (с  $39,9 \pm 4,1 \text{ см}^3$  при завершении лечения до  $38,1 \pm 3,7 \text{ см}^3$  через 5 лет после окончания лечения).

Такая положительная динамика объема простаты у больных ДГПЖ после завершения основного курса лечения имела место только у пациентов четвертой группы, принимавших дутастерид в течение 4 лет.

У пациентов с ДГПЖ первой группы, принимавших дутастерид на протяжении 6 месяцев, объем простаты к моменту прекращения терапии был снижен с  $54,8 \pm 6,3 \text{ см}^3$  до  $52,9 \pm 8,8 \text{ см}^3$ , т.е. всего лишь на  $1,9 \text{ см}^3$  или на 3,5 %, а спустя 12 месяцев после окончания лечения он увеличился до  $57,1 \pm 8,2 \text{ см}^3$ , т.е. на  $4,2 \text{ см}^3$  при сопоставлении с данными, полученными к концу приема препарата, а через 36 месяцев, увеличился до  $62,1 \pm 10,1 \text{ см}^3$ , т.е. на  $9,2 \text{ см}^3$  или на 14,2 % при сопоставлении с данными к концу терапии.

У пациентов с ДГПЖ второй группы, принимавших дутастерид на протяжении года, объем простаты к моменту прекращения терапии был снижен с  $55,9 \pm 8,9 \text{ см}^3$  до  $47,2 \pm 9,2 \text{ см}^3$ , т.е. на  $8,7 \text{ см}^3$  или на 15,6 %, а спустя 36 месяцев после завершения терапии он увеличился с  $47,2 \pm 9,2 \text{ см}^3$  до  $52,8 \pm 8,1$

см<sup>3</sup>, т.е. на 5,6 см<sup>3</sup> или на 11,6 % при сопоставлении с данными, полученными к концу приема препарата.

У больных ДГПЖ третьей группы, принимавших дутастерид на протяжении 2 лет, объем простаты к моменту прекращения терапии был снижен с  $57,0 \pm 8,7$  см<sup>3</sup> до  $44,9 \pm 6,6$  см<sup>3</sup>, т.е. на 12,1 см<sup>3</sup> или на 21,2 %, а спустя 36 месяцев после завершения лечения он увеличился с  $44,9 \pm 6,6$  см<sup>3</sup> до  $49,5 \pm 5,5$  см<sup>3</sup>, т.е. на 4,6 см<sup>3</sup> или на 9,3 % при сопоставлении с данными, полученными к концу приема препарата.

Таким образом, через 3 года после окончания приема дутастерида объем простаты у пациентов с ДГПЖ вновь увеличивался у пациентов первой группы на 14,2 %, у пациентов второй группы – на 11,6 %, у пациентов третьей группы – на 9,3 %, и только у пациентов четвертой группы увеличения роста простаты после завершения терапии не было отмечено.

При исследовании показателя максимальной скорости потока мочи у пациентов с ДГПЖ после завершения курса лечения дутастеридом выявилось, что только у больных четвертой группы к моменту окончания приема препарата этот показатель увеличился до нормальных цифр (с  $8,8 \pm 0,6$  мл/с до  $16,7 \pm 0,5$  мл/с, т.е. на 7,6 мл/с или на 47,3 %) и сохранялся на нормальном уровне в течение 3 лет после завершения лечения, (таблица 35). У больных первой группы этот показатель к концу лечения возрос только на 1,8 мл/с или на 16,4 %, а затем в течение 3 лет только снижался, составив через 36 месяцев наблюдения  $7,2 \pm 1,0$  мл/с, т.е. снизился при сопоставлении с данными, полученными после завершения лечения на 3,8 мл/с или на 44,6 %.

Таблица 35. Динамика максимальной скорости потока мочи при лечении больных ДГПЖ дутастеридом.

Группы больных	Число больных	Длительность лечения	Максимальная скорость потока мочи ( мл/с )				
			До начала лечения	При завершении лечения	Через 12 месяцев после лечения	Через 24 месяца после лечения	Через 36 месяцев после лечения
Первая группа	28	6 месяцев	9,2 ± 1,0	11,0 ± 0,9	9,7 ± 1,1	8,8 ± 0,9	7,2 ± 1,0
Вторая группа	93	12 месяцев	9,0 ± 0,7	12,1 ± 0,5	11,8 ± 0,7	11,3 ± 0,7	11,0 ± 0,6
Третья группа	109	24 месяца	8,9 ± 0,9	14,2 ± 0,7	13,7 ± 0,9	13,4 ± 0,9	12,5 ± 1,3
Четвертая группа	81	48 месяцев	8,8 ± 0,6	16,7 ± 0,5	14,9 ± 0,7	15,5 ± 0,7	15,6 ± 0,5

Подобная тенденция наблюдалась и у пациентов второй и третьей групп.

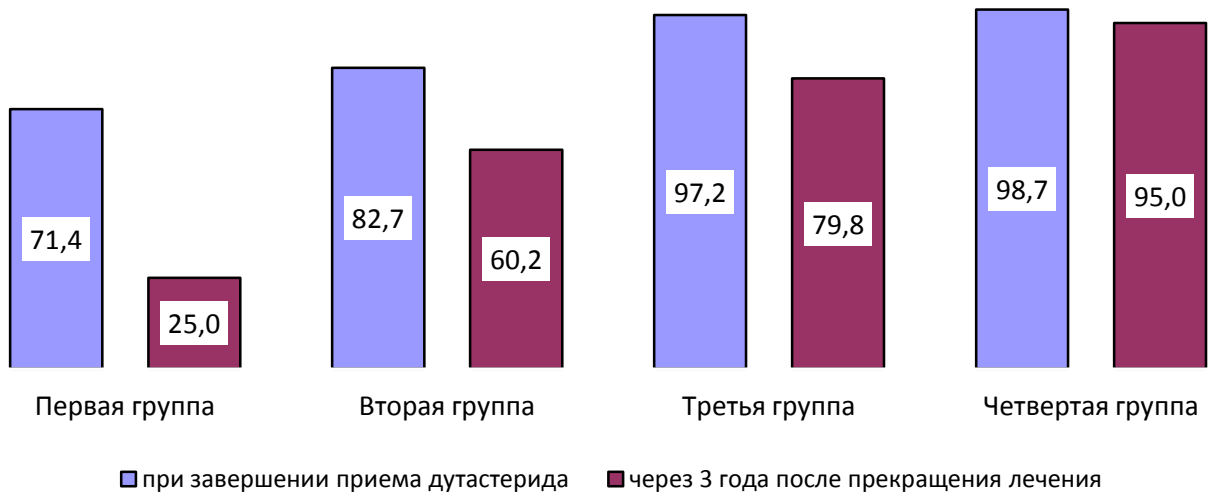
В течение 3 лет диспансерного наблюдения за больными ДГПЖ после прекращения терапии дутастеридом острая задержка мочеиспускания возникала у 12 (9,9 %) из 121 больного первой и второй группы, которым дутастерид был назначен в течение 6 или 12 месяцев, и у 3 (2,7 %) из 109 больных третьей группы, получавших дутастерид на протяжении двух лет. Однако, острая задержка мочеиспускания не возникала ни у одного пациента четвертой группы, получавших дутастерид в течение 4 лет.

Обострение хронического пиелонефрита в течение 3 лет диспансерного наблюдения было выявлено у 2 (7,1 %) из 28 пациентов первой группы, у 4 (4,3 %) из 93 пациентов второй группы и у 1 (0,9 %) из 109 пациентов третьей группы.

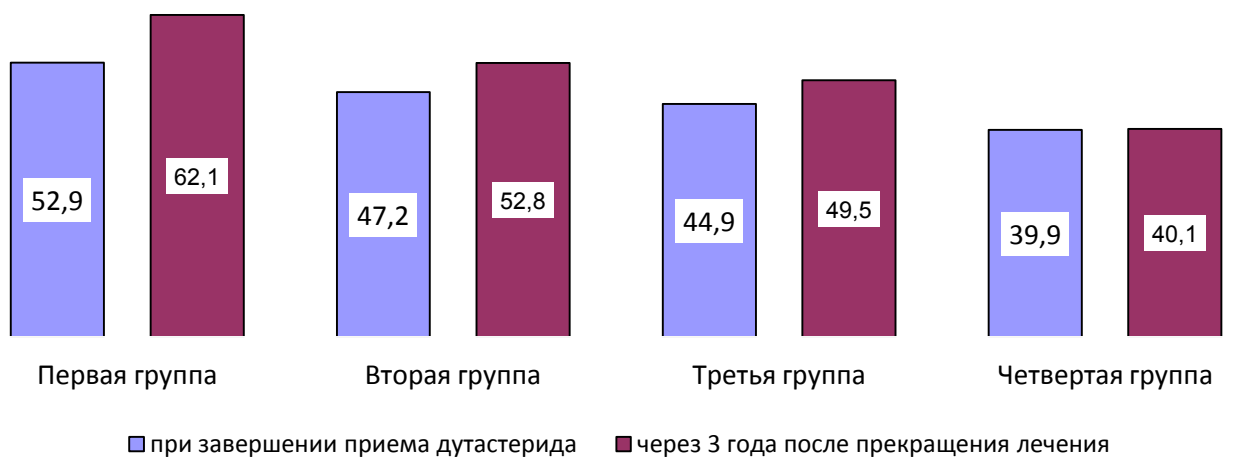
Изучение отдаленных результатов лечения больных ДГПЖ дутастеридом позволяет заключить, что при терапии этим препаратом в течение 6, 12 и 24 месяцев в отдаленном периоде (в течение 3 лет наблюдения) у них может иметь место дальнейшее прогрессирование болезни с увеличением объема простаты, нарастанием суммарного балла симптоматики болезни, ухудшением качества жизни, снижением максимальной скорости потока мочи. И только при терапии пациентов с ДГПЖ дутастеридом в течение 4 лет результаты лечения, полученные как непосредственно после завершения лечения, так и в отдаленном периоде при диспансерном наблюдении в течение 3 лет, были вполне удовлетворительными. Объем простаты у пациентов данной группы к моменту окончания лечения уменьшился на 29,3 % и сохранялся на этом уровне в течение 3 лет диспансерного наблюдения после завершения приема препарата. Суммарный балл симптомов болезни по Международной

шкале IPSS к моменту окончания лечения снизился на 76,7 % (с  $13,3 \pm 3,0$  до  $3,1 \pm 0,9$  баллов) и остался на этом же уровне и через 36 месяцев диспансерного наблюдения. Качество жизни к концу лечения улучшилось на 71,4 % (с оценки 4,2 балла «неудовлетворительно» до оценки 1,2 балла «хорошо») и оставалось на этом уровне и через 36 месяцев диспансерного наблюдения. Ни у одного больного этой группы в течение 3 лет диспансерного наблюдения не было острой задержки мочеиспускания и обострения хронического пиелонефрита.

Доказательством положения о том, что при терапии больных ДГПЖ дутастеридом целесообразно назначать этот препарат непрерывно не менее 4 лет, являются полученные нами данные о частоте клинического эффекта у больных ДГПЖ при завершении приема дутастерида и через 3 года после окончания лечения (рисунок 19) и о динамике объема простаты при завершении приема препарата через 3 года после окончания лечения (рисунок 20). При этом следует иметь в виду, что различия межгрупповых показателей, характеризующих особенности клинического течения болезни и объема простаты до начала приема дутастерида, у больных всех четырех групп были статистически недостоверными, что подтверждает использование Хи - теста.



**Рисунок19. Частота клинического эффекта у пациентов с ДГПЖ при завершении приема дутастерида и через 3 года после прекращения терапии (%)**



**Рисунок 20. Динамика объема предстательной железы у пациентов с ДГПЖ при завершении приема дутастерида и через 3 года после прекращения терапии (см³).**

## 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 - α - редуктазы дутастеридом.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

### **а) на русском языке**

1. Аль – Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Боровец С. Ю. и др. Лечение больных аденомой предстательной железы простатиленом. Урология. 2006; 6: 22 – 26.
2. Аль – Шукри С. Х., Боровец С. Ю., Курнаков А. М. и др. Сравнительная оценка состояния кровотока при трансректальном ультразвуковом исследовании больных с доброкачественной гиперплазией и раком простаты. Нефрология. 2013; 17 (1): 89 – 93.
3. Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Локшин К. Л., Спивак Л. Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы. Кострома: ОАО «Кострома», 2005.
4. Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Локшин К. Л. И др. Лечение больных аденомой предстательной железы ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы 1 и 2 типа аводартом (дутастерид). Урология. 2006; 6: 83 – 86.
5. Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Демидко Ю. Л., Спивак Л. Г. Результаты 10 – летнего исследования применения экстракта сереноа – репенс у пациентов аденомой предстательной железы. Урология. 2013; 4: 32 – 36.
6. Аполихин О. И., Сивков А. В., Бешлиев Д. А., Абдулин И. И. Современные возможности медикаментозного лечения аденомы предстательной железы. Урология. 2010; 2: 54 – 59.
7. Аполихин О. И., Сивков А. В., Катибов М. И. и др. Клиническая и экономическая эффективность комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения ДГПЖ. XIV Конгресс Российского общества урологов: Материалы – М., 2014 – с 131 – 132.

8. Винаров А. З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы. Автореф. дис..... д – ра мед. наук. М., 1999; 40 с.
9. Винаров А. З., Локшин К. Л., Спивак Л. Г. Пятилетний опыт применения пермиксона в лечении больных доброкачественной гиперплазией простаты. XРоссийский съезд урологов: Материалы. М., 2002 – с 87 – 88.
10. Винаров А. З., Аляев Ю. Г., Аполихин О. И., и др. Результаты трехлетнего клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Простамол – уно у больных аденомой предстательной железы. Урология. 2010; 6: 3 – 10.
11. Волков А. А. Консервативная терапия у больных с ДГПЖ – обоснование шестимесячного курса лечения. Фундаментальные исследования. 2013; 9: 335 – 339.
12. Волков А. А., Петричко М. И. Интермиттирующая консервативная терапия у пациентов с ДГПЖ. Медицина и образование в Сибири. 2013; 5: 5 - 8.
13. Григорьев М. Э., Конорев В. А. Дутастерид – ингибитор 5 - α - редуктазы 1 и 2 типов в лечении больных аденомой предстательной железы. Что нового? Урология. 2007; 6: 90 – 95.
14. Камалов А. А., Ефремов Е. А., Дорофеев С. Д. и др. Витапрост – форте в лечении больных с аденомой предстательной железы. Урология. 2007; 3: 39 – 47.
15. Каприн Н. Г., Костин А. А., Кульченко Н. Г. Морфометрическое исследование предстательной железы на фоне терапии растительными препаратами при ее доброкачественной гиперплазии. XII Конгресс Российского общества урологов: Материалы. – М., 2012 – с. 93.

16. Каприн А. Д., Костин А. А., Виноградов И. В., Магомадов Э. Л. Лечение возрастного дефицита у пациентов с ДГПЖ. Урология. 2015; 1: 79 – 82.
17. Лопаткин Н. А., Ройланс П. Дж., Стонер Э. Длительное лечение больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы простатом. Урология и нефрология. 1996; 1: 2 – 4.
18. Лопаткин Н. А., Перепанова Т. С. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для врачей – 2-е изд. – М., Литера, 2012 – с. 26 – 38 и 270 – 300 .
19. Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И. Оценка безопасности терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы альфа - адреноблокаторами. Урология. 2000; 2: 3 – 5 .
20. Лоран О. Б., Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И. Сравнительная оценка эффективности комбинированной медикаментозной терапии больных с ДГПЖ препаратами финастерид и альфузозин. Урология. 2002; 1: 19 – 23.
21. Лоран О. Б., Лукьянов И. В., Пушкарь Д . Ю. и др. Комбинированная терапия финастеридом и альфа - 1 - адреноблокатором у больных ДГПЖ. Клиническая фармакология и терапия. 2004; 5: 56 – 59.
22. Лукьянов А. Э., Аль – Шукри С. Х. Длительное лечение больных с ДГПЖ препаратом финастерид. X Российский съезд урологов: Материалы. – М., 2002 – с. 139 – 140.
23. Мазо Е. Б., Финастерид при длительном лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Урология. 2001; 1: 20 – 22.
24. Мазо Е. Б., Григорьев М. Э. Патологические аспекты эффективности дутастерида в лечении больных доброкачественной

- гиперплазией предстательной железы (обзор литературы). Русский медицинский журнал. 2006; 12: 3 – 7.
25. Mangera A., Chapple C. Научно обоснованное обновление рекомендаций по обследованию и лечению мужчин с симптомами нижних мочевыводящих путей. Урология. 2015; 2: 94 – 102.
26. Мартов А. Г., Ерчаков Д. В. Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров. Урология. 2008; 4: 46 – 53 .
27. Неймарк Б. А., Неймарк А. И., Ноздрачев Н. А. Витапрост – форте для лечения больных аденомой предстательной железы. Урология. 2013; 1: 54 – 56.
28. Охриц В. Е., Богданов А. Б., Велиев Е. И. Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с высоким риском прогрессии заболевания. Лечащий врач. 2008; 2: 2 – 8.
29. Петричко М. И., Волков А. А., Духин А. Р. Сохранение качества жизни – основа лечения больных ДГПЖ. XII Конгресс Российского общества урологов: Материалы. – М., 2012 – с. 101.
30. Петричко М. И., Духин А. Р., Волков А. А. и др. Простатическая интраэпителиальная неоплазия у больных ДГПЖ и влияние на нее дутастерида. XIII Конгресс Российского общества урологов: Материалы. – М., 2013 – с. 224 – 225.
31. Попков В. М., Спирин П. В., Воронина Е. С. Морфологическое обоснование комплексной терапии больных аденомой предстательной железы. XIV Конгресс Российского общества урологов: Материалы. – М., 2014 – с. 204 – 205.
32. Пушкарь А. Ю., Раснер П. И. Алгоритм обследования и лечения больных ДГПЖ. Русский медицинский журнал. 2002; 10: 3 – 6.

33. Пушкарь Д. Ю., Бормотин А. В., Раснер П. И. Аводарт (дутастерид) – новый ингибитор 5 -  $\alpha$  - редуктазы I и II типов. Фарматека. 2006; 5: 1 – 12.
34. Пушкарь Д. Ю., Раснер П. И. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы. Урология. 2007; 3: 87 – 94.
35. Пушкарь Д. Ю., Колонтарев К. Б. Опыт применения короткого курса дутастерида у больных с доброкачественной гиперплазией простаты перед выполнением ТУРП. Урология. 2009; 3: 36 – 39.
36. Пытель Ю. А. Медикаментозная терапия гиперплазии простаты. Пленум Всероссийского общества урологов: тезисы. Саратов, 1994: 5 – 19.
37. Пытель Ю. А., Винаров А. З. Проскар (финастерид) в лечении больных с гиперплазией предстательной железы. Урология и нефрология. 1996; 4: 25 – 27.
38. Раснер П. И. Современные возможности медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Автореф. дис.....канд. мед. наук, М., 1999: 24 с.
39. Раснер П. И., Пушкарь Д. Ю. Лечение расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. Consilium medicum (урология). 2013; 7 (15): 7 – 13.
40. Розетте Ж., Перачико М., Томас Д. и др. Рекомендации по диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урология. 2003; 5: 7 – 71.
41. Сивков А. В. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн. «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы» (под ред. Н. А. Лопаткина). – М., 1997: 67 – 83.

42. Спивак Л. Г., Винаров А. З., Евдокимов М. С. Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы с расстройствами мочеиспускания. Урология. 2012; 6: 96 – 99.
43. Ткачук В. Н. Наш опыт лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты препаратом «Проскар» (финастерид, MSD). Пленум Всероссийского общества урологов: Материалы. – Кемерово. 1995: 313 – 315.
44. Ткачук В. Н., Аль – Шукри С. Х., Корниенко В. И. и др. Лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы проскаром. Второй съезд ассоциации урологов Дона: Материалы: Ростов – на – Дону. 1996: 121 – 122.
45. Ткачук В. Н., Аль – Шукри С. Х., Лукьянов А. Э. Результаты эффективности длительного лечения больных ДГПЖ проскаром. Урология. 2002; 2: 11 – 13.
46. Ткачук В. Н., Лукьянов А. Э. Десятилетний опыт лечения проскаром больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В кн. : Актуальные вопросы урологии (ред – В. Н. Ткачук) – СПб., 2002. С. 14 – 20.
47. Ткачук В. Н., Аль – Шукри С. Х. Современные принципы медикаментозного лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Новые Санкт – Петербургские врачебные ведомости. 2005; 1: 48 – 52.
48. Ткачук В. Н. Эффективность нового ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы аводарта у больных аденомой предстательной железы. XI съезд урологов России: Материалы. – М., 2007 – с. 604 – 605.



49. Ткачук В. Н., Аль – Шукри С. Х., Ткачук И. Н. Применение финастерида при подготовке больных аденомой предстательной железы к трансуретральной резекции простаты. Урология. 2008; 1: 27 – 31.
50. Ткачук В. Н., Ткачук И. Н. Эффективность препарата витапрост – форте у больных аденомой предстательной железы. Урология. 2008; 4: 34 – 37.
51. Ткачук В. Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. – М., Медицина, 2009. – 128 с.
52. Ткачук В. Н., Изиев М. М., Ткачук И. Н. Опыт длительного лечения больных аденомой предстательной железы дутастеридом. XII Конгресс Российского общества урологов: Материалы. – М., 2012 – с. 107.
53. Ткачук В. Н., Изиев М. М. Место дутастерида в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Урологические ведомости. 2015; 5 (1): 49.
54. Трапезникова М. Ф., Поздняков К. В., Голубев Г. В. И др. Современные тенденции в медикаментозном лечении аденомы предстательной железы. Урология. 2009; 1: 35 – 40.
55. Шаплыгин Л. В. Гентос в лечении аденомы предстательной железы. Врачебное сословие. 2007; 4: 47 – 49.
56. Шафранов Д. В., Мариупольский А. А. Применение витапроста – форте при лечении больных аденомой предстательной железы. Урология. 2011; 6: 54 – 59.

**б) на иностранных языках**

57. Abrams P., Schafer W., Tamella T. et al. Improvement of pressure flow parameters with finasteride is greater in men with large prostates. J. Urol. 1999; 161: 1515 – 1517.

58. Abrams P., Kaplan S., De Koning H. Safety and tolerability of tolterodine for hi treatment in men with bladder obstruction. *Journ. Urol. (Baltimore)*. 2006; 175 (3): 999 – 1004.
59. Amory J., Wang., Swerdloff R. et al. The effect of 5 -  $\alpha$  - reductasa inhibitor with dutasteride and finasteride in healthy men. *Journ. Clin. Endocrin. Metab.* 2007; 92; 1659 – 1665.
60. Andersen J., Wolf H., Ekman P. et al. Does 2 – years treatment with finasteride prevent the occurrence of acute urinary retention. *Eur. Urol.* 1996; 30 (2): 77 – 79.
61. Andriole G., Kirby R. safety and tolerability of the dual -  $\alpha$  - reductase inhibitor dutasteride in the treatment of BPH. *Eur. Urol.* 2003; 44: 82 – 87.
62. Andriole G., Roehrborn C., Schulman C. et al. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with BPH. *J. Urol.* 2004; 64: 537 – 543.
63. Andriole G. Effect of dutasteride the risk of prostate cancer. *N. Enge. Journ. Med.* 2010; 382 (13): 1192 – 1202.
64. Bailey P., Wedderburn A. Effect of finasteride on microvessel density anatomy in patients with recurrens BPH. *J. Urol.* 1999; 161: 363 – 366.
65. Barry M. Epidemiology and nature history of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. N. Amer.* 1990; 13 (3): 495 – 507.
66. Bartsch G., Rittmaster R., Klocher H. dihydrotestosterone and the concept of 5 -  $\alpha$  - reductase ingibition in BPH. *Eur. Urol.* 2000; 37: 367 – 380.
67. Berges R., Senge T. Treatment of symptomatic BPH with sitosterol. *Brit J. Urol.* 2000; 85: 842 – 846.
68. Boyle P., Lowe F., Robertson C. Meta – analysis of clinicae treals of Permixon. *Urology* 2000; 55: 533 – 539.
69. Carbin B., Larsson B. Treatment of BPH with phyto – sterols. *Brit. Journ. Urol.* 1990; 66: 639 – 641.

70. Chapple C., Wyndaeiel. Tamsulosin with BPH. *Eur. Urol.* 1996; 29: 155 – 167.
71. Chapple C. R. Pharmacologic therapy of benign prostatic hyperplasia. *Brit: J. Urol. Int.* 2004; 94: 738 – 744.
72. Chapple C., Abrams P (ed) *Societe internationale D'Urologie, lower Urinary Tract symptoms. Intern. Consultation on Male Luts, 2013.*
73. Chatelain C., Denis L., Foo J. et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. In: 5-th internationale Consultation on BPH., 2001: 20 – 26.
74. Cindolo L. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of BPH. *World Journ. Urol.* 2015; 33 (3): 441 – 442.
75. Clark R., Hermann D., Cunningham G. et al. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with BPH by dutasteride. *Journ. Clin. Endocrinolog. Metab.* 2004; 89: 2179 – 2184.
76. Claus S., Berges T., Senge T. Cell kinetic in epithelium and stroma of BPH. *Journ. Urol.* 1997; 158: 217 – 221.
77. Cooper R., Kaplan S.  $\alpha$  – adrenoreceptor antagonists in the treatment of BPH. *Drugs.* 1999; 57: 9 – 17.
78. Crea G., Sanfilippo G. Pre – surgical finasteride therapy in patients treated Endoscopically for BPH. *Urol. Int – 2005; 74 (1): 51 – 53.*
79. Debruyne F., Jardin A., Collo D. et al. Sustained – release alfuzosin, finasteride and combination of both in the treatment of BPH. *Eur. Urol.* 1998; 34: 169 – 179.
80. Debruyne F., Barkin J., van Erps P. et al. ARIA – 3001, ARIA – 3002 study investigators. Efficacy and safety of long term treatment with the dual 5 -  $\alpha$  – reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic BPH. *Eur. Urol., 2004; 46: 488 – 494.*

81. Dreibern K. Phytotherapeutic agents in the treatment of BPH. *Curr. Urol. Rep*, 2000; 1: 103 – 109.
82. Emberton M., Andriole G., De La Rossette I. et al. A progressive disease of the ageing male. *Urology*. 2003; 61: 267 – 273.
83. Fenter T., Runken C., Black L. et al. Finasteride versus Dutasteride a real world economic evaluation. *Amer. Journ. Manag. Care*. 2007; 13 (1): 23 – 28.
84. Filson C., Wei J., Hollingsworth J. Trends in medical management of men with lower urinary tract symptoms suggestive of BPH. *Urology* 2013; 82 (6): 1386 – 1392.
85. Fitzpatrick I. Phytotherapy for treatment of BPH: case not proven. *Urology* 1998; 53: 462 – 464.
86. Fourcade R., Jheret N., Taieb C. Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms. BPH in four European countries. *Brit. Journ. Urol. Int*. 2008; 101 (9) : 1111 – 1118.
87. Gee W., Holtgrewe H., Albertsen P. et al. Practice trends in the diagnosis and management of BPH in United States. *Journ. Urol*. 1995; 154: 205 – 210.
88. Hagerty J. A., Ginsberg P. C., Metro M. J. et al. A prospective, comparative study of the onset of symptomatic benefit of dutasteride versus finasteride in men with benign prostatic hyperplasia in clinical practice. *Eur. Urol*. 2003; 44: 82 – 88.
89. Gittelman M. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with BPH. *Journ. Urol*. 2006; 176 (3): 1045 – 1050.
90. Ginliano F. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitor in the treatment of lower urinary tract symptoms related to BPH. *Eur. Urol*. 2013; 63 (3): 506 – 516.

91. Gormley G., Stoner E., Bruskewitz R. et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1185 – 1191.
92. Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Guidelines on the management of non – neurogenic male lower urinary tract symptoms. Benign prostatic obstruction. *European Association of Urology. Guidelines.*, 2015; 3: 1 – 61.
93. Guess H., Heyse I. The effect of finasteride on PSA in men with BPH. *Prostate.* 1993; 22: 31 – 37.
94. Hagerty J., Ginsberg P. Metro M et al. A prospective, comparative study of the onset of symptomatic benefit of dutasteride versus finasteride in men with BPH. *Journ. Urol. (Baltimore).* 2004; 171: 356 – 366.
95. Han L. Association of physician speciality and medical therapy for BPH. *Med. Care* 2014; 52 (2): 128 – 136.
96. Hitchinson A., Farmer R., Verhamme R. et al. The efficacy of drugs for the treatment of BPH. A study in 6 European Countries. *Eur. Urol.* 2007; 51 (1): 207 – 216.
97. Hofner R. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non – obstructive BPH. *World Journ. Urol.* 2007; 25 (6): 627 – 633.
98. Irani J. Are all  $\alpha$  - blockers created the same? *Eur. Urol.* 2006; 49 (3): 420 – 422.
99. Rim W. Clinical effect of discontinuing 5 -  $\alpha$  - reductase inhibitor in patients with BPH. *Korean Jour. Urol.* 2014; 55 (1) 52 – 56.
100. Kirby R., Cristman T. *Benign Prostatic Hyperplasia.* London. 1993; 109.
101. Kirby R. Efficacy of doxazosin and finasteride in treatment of BPH. *Urology.* 2003; 61(1): 119 – 126.
102. Lazier C., Tomas L., Douglas R. et al. Dutasteride, the Dual 5 -  $\alpha$  - reductase inhibitor. *Prostate.* 2004; 58: 130 – 144.

103. Lepor H., Williforol W., Barry M. et al. The efficacy of terazosin, finasteride on both in BPH. *New Eng. Journ. Med.* 1996;1: 335 – 339.
104. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology and naturae history of BPH. *Rev. Urol.* 2004; 6 (9): 3 – 10.
105. Loran O., Pushkar D., Kosko D. Assessment of the safety and efficacy of terazosin and finasteride in patients with BPH. *Eur. Urol.* 1996; 30 (2): 102.
106. Madersbacher S., Alivizator G., Nordling J. et al. EAU – 2004. Guidelines therapy of men with lower urinary tract symtoms suggestive of BPH. *Eur. Urol.* 2004; 46 (5): 547 – 554.
107. Marberger M. Evolution in the understanling of BPH: Disease progression. *Changing Perspective on disease: Abstracts.* Rome, 2001; 6.
108. Marihart S., Hazik M., Diavan B. Dutasteride: a review of current date on a novel dual inhibitor of 5 -  $\alpha$  - reductase. *Rev. Urol.* 2005; 7 (4): 203 – 210.
109. Mc – Connel J., Wilson J., Georges F. et al. Finasteride and inhibitor of 5 -  $\alpha$  - reductase in men with BPH. *Journ. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 505 – 508.
110. Mc – Connel J., Bruskewitz R., Walsh P. et al. The effect of finasteride on the risk ofacute urinary retention among men with BPH. *N. Enge J. Med.*, 1998; 338: 557 – 560.
111. Mc – Connel J., Roehrborn C., Bautista O. et al. The long – term effect of doxazozin, finasteride and combination therapy of BPH. *N. Enge. J. Med.* 2003; 349: 2387 – 2398.
112. Marks L., Partin A. et al. Long – term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urol.* 1999; 53: 574 – 580.
113. Miller P., Brewster S. Prostatic morphometry following treatment with finasteride. *J. Urol. (Baltimore).* 1993; 149: 432 – 438.

114. Morelli A. Phosphodiesterase type 5 expression and effect of tadalafil on prostate gene expression. *Journ Sex Med.* 2011; 8 (10): 2746 – 2760.
115. Muller R. Obesity is associated with increased prostate volume reduction by dutasteride. *Eur. Urol.* 2013; 63 (6): 1115 – 1121.
116. Naslund M. A review of the clinical efficacy and safety of 5- $\alpha$ -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther.* 2007; 29 (1): 17 – 28.
117. Nichel I. New clinical data for finasteride. *Europ. Urol.* 1996; 30: 101 – 110.
118. Nickel J. Comparison of clinical trial with finasteride and dutasteride. *Rev. Urol.* 2004; 6 (9): 31 – 39.
119. Nickel J., Gilling P., Tammela T. et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating BPH. *Brit. J. Urol. Int.* 2011; 108: 388 – 394.
120. Oesterling I. BPH: medical and minimally invasive treatment. *N. Eng. Journ. Med.* 1995; 332: 99 – 109.
121. O'Leary N., Roehrborn C. Improvements in BPH – specific quality of life with dutasteride the novel dual 5- $\alpha$ -reductase inhibitor. *Brit. Journ. Urol. Int.* 2003; 92: 262 – 266.
122. Pareek G., Shevchuk M., Azmenkas N. et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor. *J. Urol. (Baltimore).* 2003; 169: 20 – 29.
123. Park T., Choi J. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of BPH. *World Journ. Urol.* 2014; 32 (4) 1093 – 1105.
124. Parsons J., Schenk J., Aznold K. et al. Finasteride reduces the risk of incident clinical BPH. *Eur. Urol.* 2012; 62: 234 – 241.
125. Roehrborn C. Meta – analysis of symptom score data from randomized trials in BPH: a new approach and results of three Doxazosin trials. *Eur. Urol.* 1996; 30: 102.

126. Roehborn C., Boyle P., Nickel J. et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5 -  $\alpha$  - reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with BPH. *Urology*. 2002; 60: 434 – 441.
127. Roehborn C. The clinical benefits of dutasteride treatment for LUTS and BPH. *Rev. Urol.* 2004; 6: 22 – 30.
128. Roehborn C., Siami P., Barcin J. et al. Dutasteride provides greater improvement of BPH. Material of the 29 – th Congress of Societe intern. Urol. Paris, 2007; 250.
129. Roehborn C. The effects of dutasteride in men with benign prostatic hyperplasia: 2 – year results from the Combat – study. *J. Urol.* 2008; 179 (2): 616 – 621.
130. Roehborn C. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with BPH: 4 – year results from the Combat study. *Eur. Urol.* 2010; 57(1): 123 – 131.
131. Sato R. Effects of preoperative dutasteride treatment in holmium laser enucleation of the prostate. *Int. J. Urol.* 2015; 22 (4): 383 – 388.
132. Siami P. combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with BPH: the Combat. *Clin. Trials.* 2007; 28 (6): 770 – 779.
133. Souverein P., Erken I., De La Rosette I. et al. Drug treatment of BPH. *Eur. Urol.* 2003; 43: 528 – 534.
134. Stoner E. Three year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of BPH. *Urology*, 1994; 43: 284 – 294.
135. Tkachuk V., Al – Shukri S. Our experience with finasteride in BPH. Recent advances in prostate cancer and BPH. Symposium: Abstracts. – Rotterdam. 1996; 57.



136. Thompson I., Goodman P., Tangen C. et al. The influence of finasteride in the development of prostate cancer. *Engl. J. Med.* 2003; 349: 211 – 220.
137. Toren P., Margel D., Zlotta A. et al. Effect of dutasteride on clinical progression of BPH. *Brit. Med. J.* 2013; 346: 2109 – 2112.
138. Tsujimura A. Histological evaluation of human BPH treated by dutasteride. *Urology* 2015; 85 (1): 274 – 276.
139. Vela – Navarette R., Gonzales C., Garcia – Cardoso J. et al. The impact of medical therapy on surgery for BPH: a study comparing changes in decade (1992 – 2002). *Brit. J. Urol. Int.* 2005; 96 (7): 1045 – 1048.
140. Wenslow R. Solid – state NMR investigation of marketed pharmaceuticals from finasteride. *Polish J. Urol.* 2006; 59 (2): 1 – 4.
141. Vignozzi L. PDE – 5 – inhibitors in human BPH: a potential mechanism of action PDE – 5. *Prostate.* 2013; 73 (13): 1391 – 1402.
142. Wada W. decreased urinary nerve growth factor reflects prostatic volume reduction and relief of outflow obstruction in patients with BPH treated with dutasteride. *Int. J. Urol.* 2014; 21 (12): 1258 – 1262.
143. Wu X. J. Dutasteride on BPH: a meta-analysis on randomized clinical trials in 6460 patients. *Urology* 2014; 83 (3): 539 – 543.
144. Zimmern P. Medical treatment modalities for lower urinary tract symptoms. *Eur. Urol.* 2000; 38 (1): 18 – 24.