

**Изиев  
Мурат Магомедханович**

**Обоснование и оценка эффективности  
длительного лечения больных  
доброкачественной гиперплазией  
предстательной железы дутастеридом**

Диссертация на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
14.01.23 – урология

Научный руководитель :  
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор В.Н. Ткачук

# Актуальность темы исследования

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний мужчин старше 50 лет. Клинические проявления заболевания имеют место у 50-67% мужчин в возрасте от 51 до 60 лет, у 59-77% в возрасте от 61 до 70 лет и у 83-85% мужчин старше 70 лет.

(Аполихин О.И. и соавт., 2014; Gravas S. et al., 2015; Mangera A. and Chapple C., 2015 и др.).

- По данным ВОЗ основное место в лечении ДГПЖ занимает медикаментозная терапия, которой в последние годы подвергаются 87-94% больных.

Guidelines EAU, 2016.

- Медикаментозное лечение больных ДГПЖ должно отвечать следующим условиям:
  - 1) замедлять рост эпителиального и стромального компонентов предстательной железы, воздействуя на патогенез этой болезни, а затем и прекращать рост этой ткани;
  - 2) уменьшать объем увеличенной предстательной железы;
  - 3) улучшать состояние пациента при уменьшении симптомов нарушенного мочеиспускания

(Debruyne F. et al., 2004; Roehrborn C., 2010; Sato R., 2015).

- Среди различных групп препаратов, применяемых у больных ДГПЖ, этими условиями обладают только ингибиторы 5 -  $\alpha$  - редуктазы. В настоящее время применяют два синтетических ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы: финастерид фирмы Мерк Шарп и Доум (США) и дутастерид фирмы Глаксо Смит Кляйн (Великобритания).
- Дутастерид, зарегистрированный в России в 2005 г., ингибирует 5 -  $\alpha$  – редуктазу не только второго, но и первого типа, что повышает его эффективность.

- За последние годы были опубликованы работы, свидетельствующие о высокой эффективности дутастерида у больных ДГПЖ (Ткачук В.Н. и соавт., 2012; Спивак Л.Г. и соавт., 2012; Roehrborn C. et al., 2010; Chapple C. et al., 2013; Cindolo L., 2015).
- Однако до сих пор не определена оптимальная длительность приема дутастерида при лечении больных ДГПЖ и совершенно не изучены отдаленные результаты терапии больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности приема этого препарата, тогда как эти данные позволили бы уточнить оптимальные сроки лечения.

В работах авторов, посвященных изучению клинической эффективности дутастерида у больных ДГПЖ, сроки лечения этим препаратом составляют от 3 до 48 месяцев без конкретного обоснования такой разнообразной длительности лечения.

Длительность лечения	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; Спивак Л. 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.

# Цель исследования:

улучшение результатов медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы первого и второго типа дутастеридом.



# Задачи исследования

1. Обосновать оптимальную длительность приема дутастерида при лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.
2. Оценить непосредственные и отдаленные результаты медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы первого и второго типа дутастеридом в зависимости от длительности приема этого препарата.
3. Уточнить показания к монотерапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом.

# Задачи исследования

4. Изучить морфологические изменения ткани предстательной железы под влиянием ингибитора 5 -  $\alpha$  - редуктазы дутастерида у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в зависимости от длительности проведенного лечения.
5. Провести оценку влияния дутастерида на состояние кровотока в предстательной железе у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в зависимости от длительности приема препарата.
6. Доказать, что динамика объема предстательной железы является одним из важных объективных критериев эффективности проводимого лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы двойным ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы дутастеридом.

# Основные положения, выносимые на защиту

1. Длительное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибитором 5 -  $\alpha$  - редуктазы 1-го и 2-го типа дутастеридом является патогенетически обоснованным и эффективным методом терапии этого заболевания.
2. Для достижения стабильного лечебного эффекта и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания дутастерид следует назначать больным доброкачественной гиперплазией предстательной железы не менее 48 месяцев непрерывно.
3. Достоверно судить об уменьшении объема предстательной железы при медикаментозном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом можно лишь к концу первого года терапии. Уменьшение объема предстательной железы на фоне лечения дутастеридом происходит за счет атрофии железистой ткани и остановки гиперпластического роста железистого эпителия ацинусов предстательной железы.
4. Для правильной оценки эффективности проводимой терапии больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом необходимо учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения.

# Дизайн исследования

- В исследование включены данные обследования и результаты лечения дутастеридом (аводартом) 311 больных ДГПЖ, которые в 2007 - 2014 гг, в урологической клинике ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова получали дутастерид по 0,5 мг 1 раз в сутки.
- В зависимости от длительности приема дутастерида больные были разделены на 4 группы.
- У 28 (9,0 %) больных первой группы курс лечения продолжался 6 месяцев,
- у 93 (29,9 %) больных второй группы – 12 месяцев,
- у 109 (35,1 %) больных третьей группы – 24 месяца,
- у 81 (26,0 %) больного четвертой группы – 48 месяцев непрерывно.
- Других препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы больные всех четырех групп в процессе терапии дутастеридом не получали.

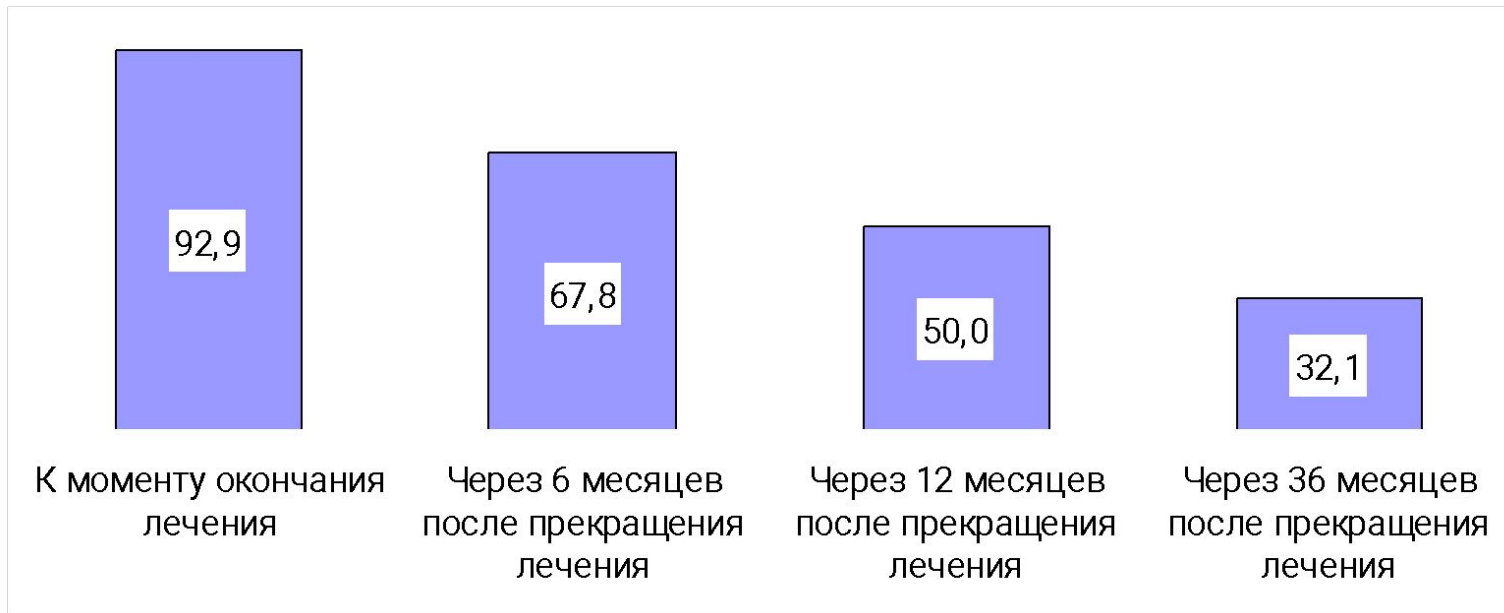
# Критерии эффективности проводимого лечения

- 1) суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS;
- 2) качество жизни пациента по шкале QoL;
- 3) максимальная скорость потока мочи;
- 4) объем предстательной железы;
- 5) количество остаточной мочи;
- 6) уровень ПСА в сыворотке крови;
- 7) количество и характер осложнений, связанных с приемом препарата;
- 8) частота возникновения острой задержки мочеиспускания во время лечения и после его завершения;
- 9) частота оперативного вмешательства как в процессе лечения, так и после его завершения.

Рекомендованы международным согласительным комитетом по вопросам диагностики и лечения  
ДГПЖ

(2012)

- У больных ДГПЖ всех четырех групп исходные данные, характеризующие клиническое течение заболевания были однородными.
- Так, суммарный балл симптоматики по международной шкале IPSS составил  $13,4 \pm 3,6$ ;  $13,2 \pm 2,8$ ;  $13,1 \pm 2,7$  и  $13,3 \pm 3,0$ .
- Индекс обструктивной симптоматики -  $10,4 \pm 2,8$ ;  $10,1 \pm 1,9$ ;  $9,9 \pm 1,7$  и  $10,3 \pm 1,9$ .
- Индекс ирритативной симптоматики -  $3,0 \pm 0,8$ ;  $3,1 \pm 0,9$ ;  $3,2 \pm 1,0$  и  $3,0 \pm 1,1$ .
- Объём предстательной железы -  $54,8 \pm 6,3 \text{ см}^3$ ;  $55,9 \pm 8,9 \text{ см}^3$ ;  $57,6 \pm 8,7 \text{ см}^3$  и  $56,4 \pm 10,3 \text{ см}^3$ .

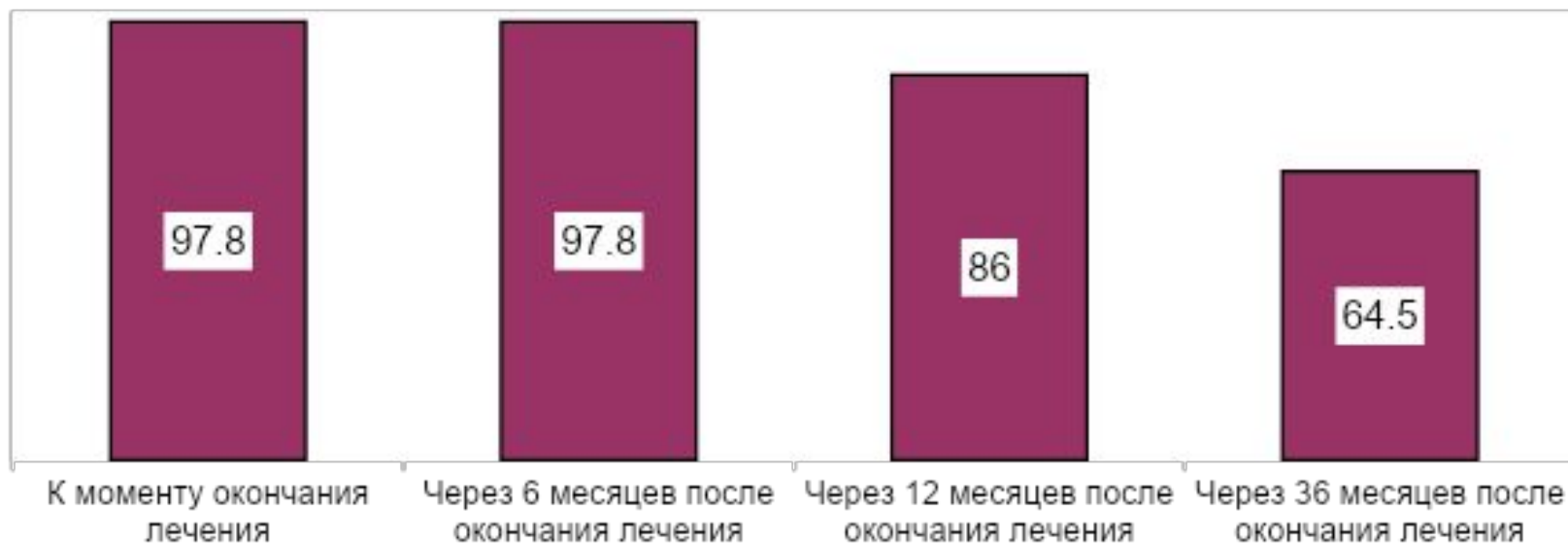


Эффективность лечения больных ДГПЖ, получавших дутастерид в течение 6 месяцев (получен клинический эффект, %)

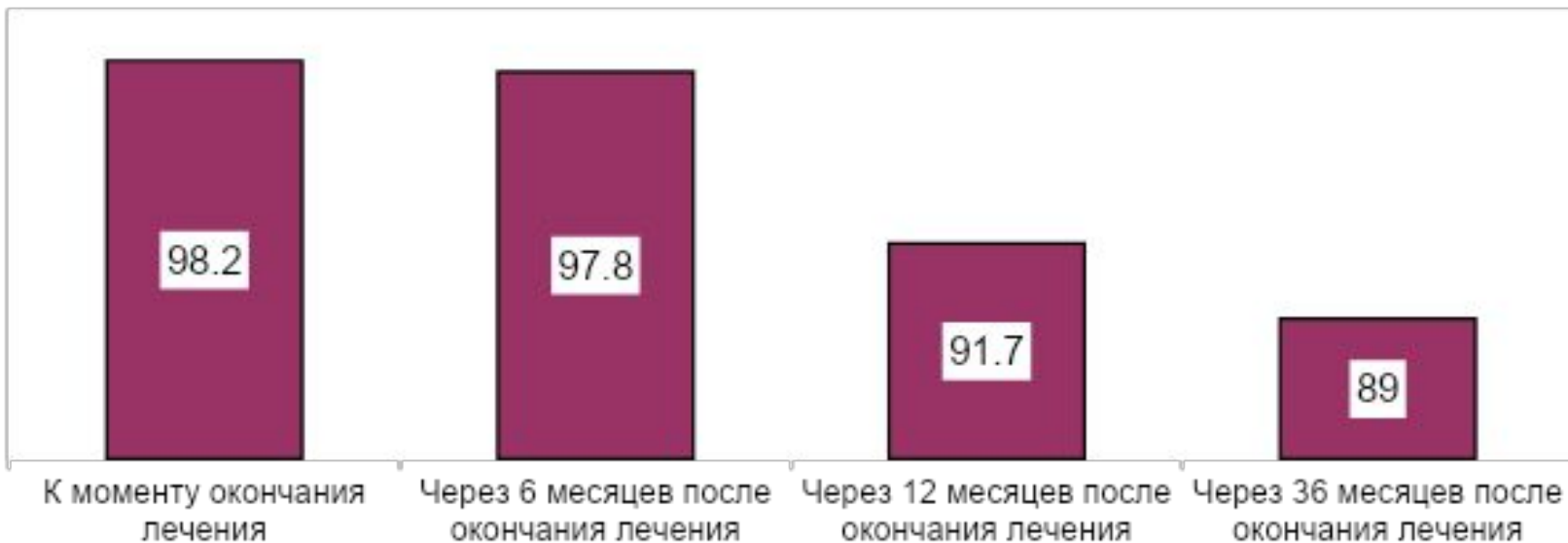
# Эффективность лечения больных ДГПЖ, получавших дутастерид в течение 6 месяцев

Критерии оценки результатов лечения	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
Q <sub>max</sub> (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	2,1 ± 0,7	2,3 ± 0,5	2,7 ± 0,6	2,8 ± 0,7





**Эффективность лечения больных ДГПЖ  
дутастеридом,  
получавших препарат в течение 12 месяцев.  
(получен клинический эффект, %).**

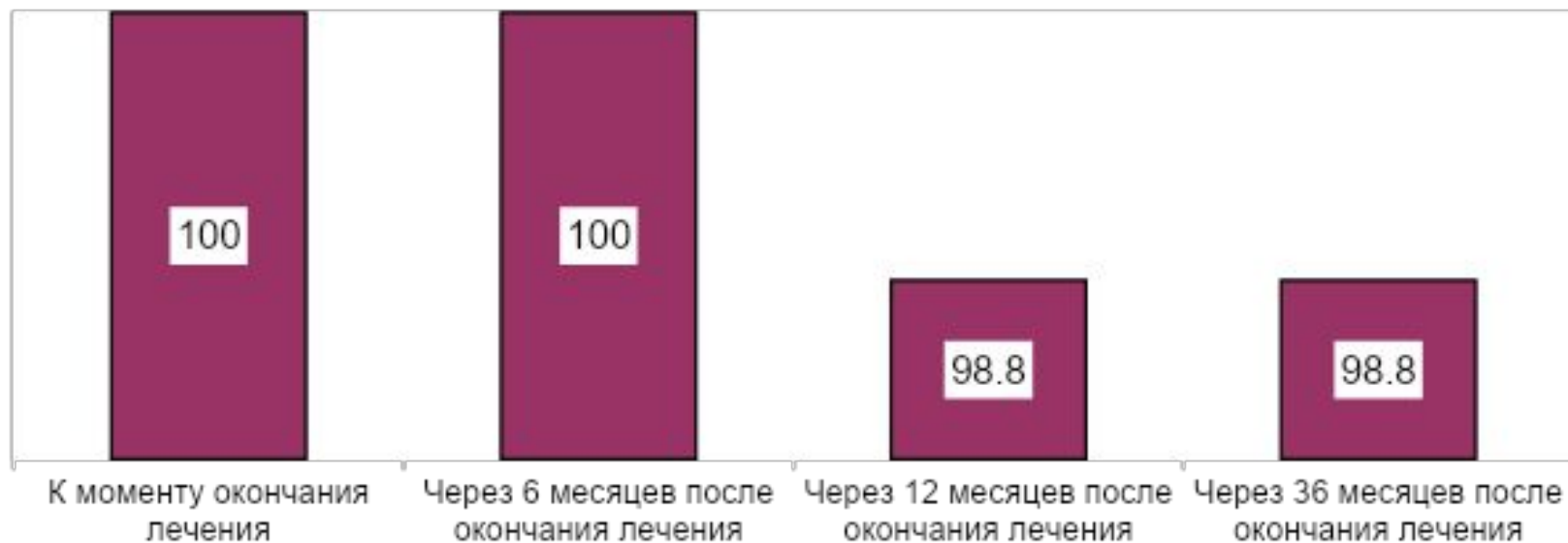


**Эффективность лечения больных ДГПЖ  
дутастеридом,  
получавших препарат в течение 24 месяцев.  
(получен клинический эффект, %).**

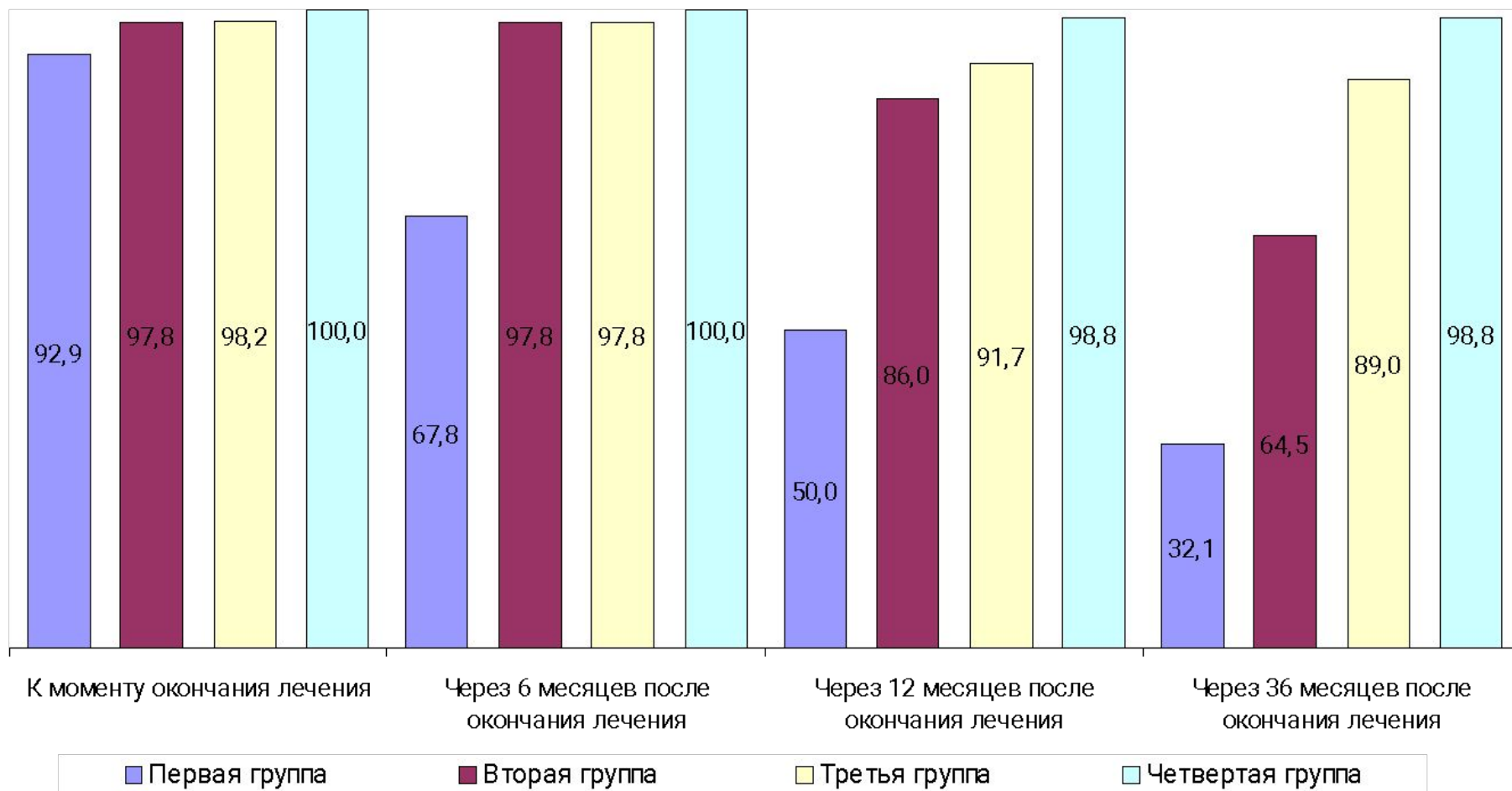
# Эффективность лечения больных ДГПЖ, получавших дутастерид в течение 24 месяцев

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*
Q <sub>max</sub> (мл/с)	8,9 ± 0,9	10,1 ± 0,6	12,5 ± 0,5*	14,9 ± 9,7*
Уровень ПСА (нг/мл)	3,6 ± 0,4	2,7 ± 0,4	1,4 ± 0,3*	0,8 ± 0,3*

p<0,05 по сравнению с исходными данными (при использовании td – критерия)



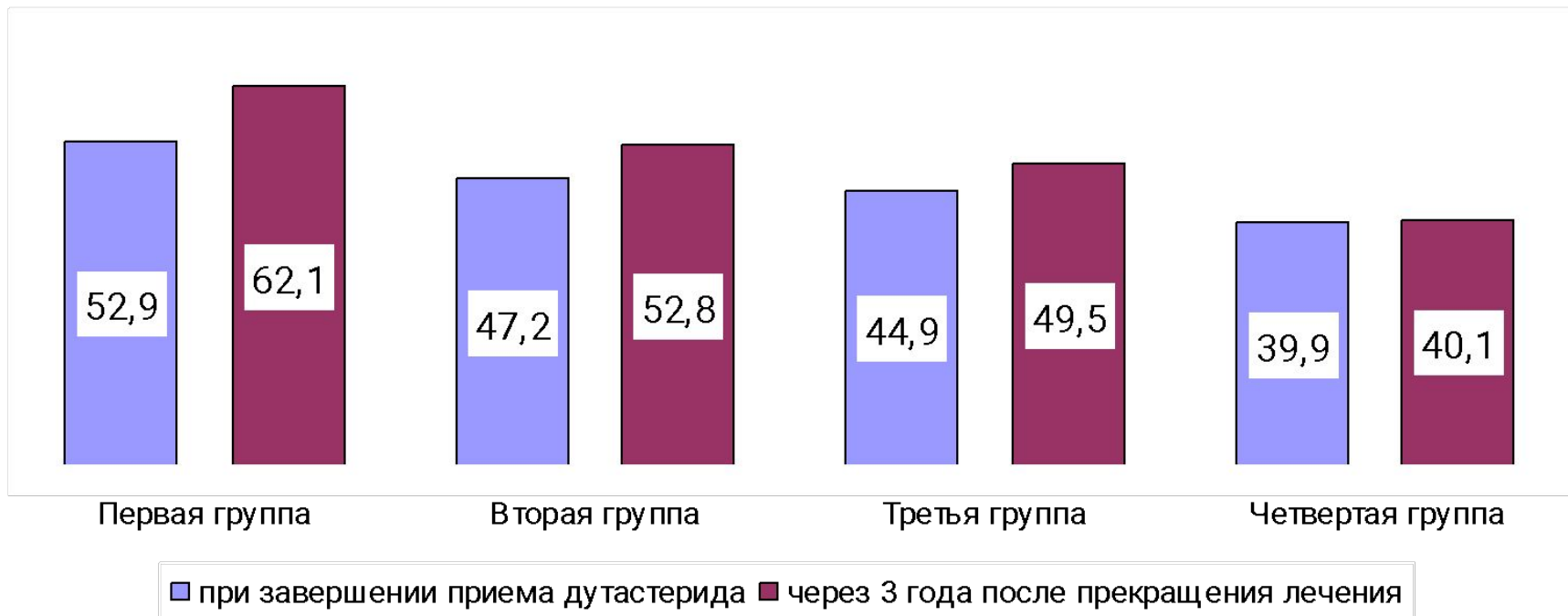
**Эффективность лечения больных ДГПЖ  
дутастеридом,  
получавших препарат в течение 48 месяцев.  
(получен клинический эффект, %).**



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

# Динамика объёма предстательной железы у больных ДГПЖ в зависимости от длительности приема дутастерида

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 %

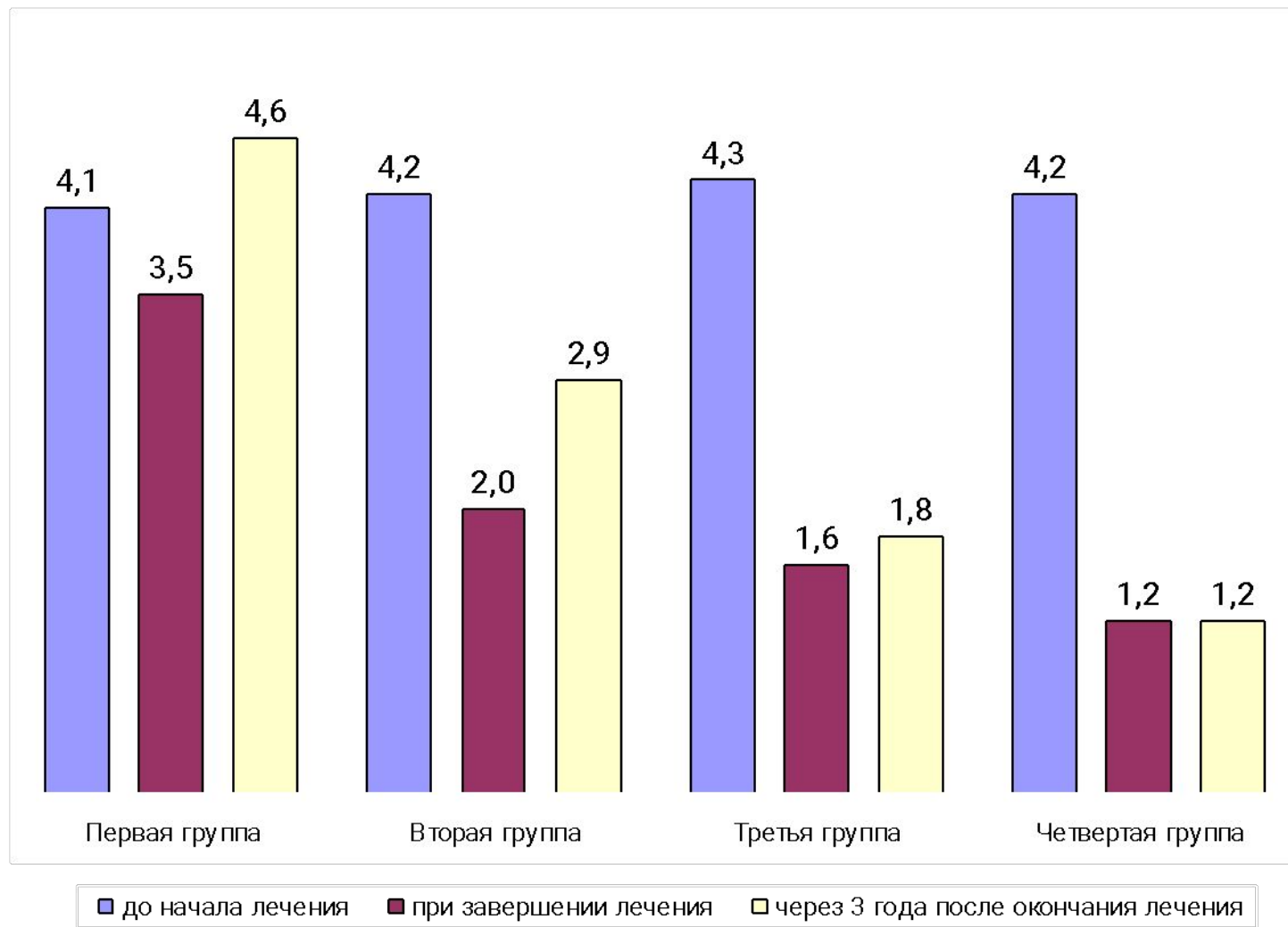


Динамика объема предстательной железы у  
больных ДГПЖ при завершении приема  
дутастерида и через 3 года после окончания  
лечения (см<sup>3</sup>)

## 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 %





Показатель качества жизни QoL у больных ДГПЖ при лечении дутастеридом

# Заключение

**При лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом целесообразно назначать этот препарат непрерывно не менее 48 месяцев, так как именно этот срок лечения позволяет существенно повысить эффективность терапии, снизить суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS на 77 %, уменьшить объем предстательной железы на 29 % и значительно улучшить качество жизни пациентов, а после завершения лечения предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания на длительный период.**

**Благодарю за внимание**