

# Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: эффективность длительной терапии дутастеридом

В.Н.Ткачук<sup>✉</sup>, С.Ю.Боровец, И.Н.Ткачук, М.М.Изиев

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

В статье приведены данные о результатах лечения 311 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом. Длительность приема этого препарата была различной: от 6 до 48 мес. Оказалось, что для достижения стойкого клинического эффекта длительность лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы этим препаратом должна быть не менее 48 мес.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, медикаментозное лечение, дутастерид.

<sup>✉</sup>iakorneyev@yandex.ru

**Для цитирования:** Ткачук В.Н., Боровец С.Ю., Ткачук И.Н., Изиев М.М. Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: эффективность длительной терапии дутастеридом. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 19–21.

## Rational treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy of long-term treatment with dutasteride

V.N.Tkachuk<sup>✉</sup>, S.Yu.Borovets, I.N.Tkachuk, M.M.Iziev

I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

The article shows the results of treatment of 311 patients with benign prostatic hyperplasia with dutasteride. Duration of the drug intake has ranged from 6 to 48 months. It turned out that in order to achieve a stable clinical effect duration of treatment of benign prostatic hyperplasia with this drug should not be less than 48 months.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, medication, dutasteride.

<sup>✉</sup>iakorneyev@yandex.ru

**For citation:** Tkachuk V.N., Borovets S.Yu., Tkachuk I.N., Iziev M.M. Rational treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy of long-term treatment with dutasteride. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (7): 19–21.

Высокая распространенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин среднего и пожилого возраста определяет актуальность проблемы лечения этой болезни. Неудовлетворенность результатами оперативного лечения пациентов с ДГПЖ привела к разработке в последние 25 лет принципов медикаментозной терапии данного заболевания [1, 2]. В последние годы предложены десятки препаратов для лечения больных, страдающих ДГПЖ. По данным литературы, около 85–90% больных с этим заболеванием в настоящее время подвергаются медикаментозному лечению [3, 4].

Доказано, что медикаментозная терапия больных ДГПЖ может быть эффективной лишь тогда, когда она патогенетически обоснована [5, 6]. Авторы считают, что медикаментозное лечение больных ДГПЖ должно отвечать следующим условиям:

- 1) замедлять рост эпителиального и стромального компонентов предстательной железы (ПЖ), воздействуя на патогенез этой болезни, а затем и прекращать рост этой ткани;
- 2) уменьшать объем ПЖ;
- 3) улучшать состояние пациентов при уменьшении симптомов болезни.

Среди разных групп препаратов, применяемых у больных ДГПЖ, этими условиями обладают только ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы.

В настоящее время дигидротестостерону отводится основная роль в регуляции роста ПЖ [2]. При этом известно, что превращение тестостерона в дигидротестостерон происходит под воздействием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы. С учетом ведущей роли фермента 5 $\alpha$ -редуктазы в патогенезе ДГПЖ с 1992 г. для лечения этой болезни стали применять ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы 2-го типа финастерид.

В 2005 г. в России был зарегистрирован и разрешен для лечения больных ДГПЖ новый препарат этого класса – дутастерид компании Glaxo Smith Kline (Великобритания), который обладает способностью ингибировать 5 $\alpha$ -редуктазу не только 2-го, но и 1-го типа.

Эффективность дутастерида у больных ДГПЖ была доказана в работах отечественных и зарубежных авторов [4–9]. Если оптимальная суточная доза дутастерида (0,5 мг) дискуссионной не вызывает, то длительность курса лечения этим препаратом не уточнена. Одни авторы рекомендуют ограничивать длительность лечения больных ДГПЖ дутастеридом 3 мес, другие – принимать дутастерид как минимум 6 мес, третьи – 12 мес, четвертые – 24 мес, пятые – 48 мес. Эти данные опубликованы ранее в нашей работе [5] и приведены в табл. 1. Не определены оптимальные сроки лечения больных ДГПЖ дутастеридом и в опубликованном в 2015 г. Guidelines Европейской ассоциации урологов [2].

К сожалению, совершенно не изучены и отдаленные результаты терапии больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности приема этого препарата, тогда как эти данные позволили бы уточнить оптимальные сроки лечения.

Целью данного исследования была оценка эффективности лечения больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности проведенного курса терапии с учетом отдаленных результатов лечения.

### Пациенты и методы

В исследование включены данные обследования и результаты лечения дутастеридом 311 больных ДГПЖ, которые в 2007–2014 гг. находились под наблюдением урологической клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. Больные получали дутастерид 1 раз

**Таблица 1. Длительность лечения больных ДГПЖ дутастеридом (по данным литературы)**

Длительность приема дутастерида, мес	Авторы	Публикация работы, год
3	В.М.Попков и соавт.	2014
	М.И.Петричко и соавт.	2012
6	А.А.Волков	2013
	R.Clark и соавт.	2004
12	J.Parsons и соавт.	2012
	W.Rim	2014
24	Г.И.Спивак и соавт.	2012
	G.Andriola	2010
	T.Park и соавт.	2014
48	F.Debruy и соавт.	2004
	P.Toren и соавт.	2013

в сутки по 0,5 мг. В зависимости от длительности приема дутастерида больные были разделены на 4 группы. У 28 (9,0%) больных 1-й группы курс лечения продолжался в течение 6 мес, у 93 (29,9%) больных 2-й – в течение 12 мес, у 109 (35,1%) больных 3-й – в течение 24 мес, а у 81 (26,0%) больного 4-й – в течение 48 мес непрерывно. Других препаратов для лечения ДГПЖ больные всех 4 групп в процессе лечения дутастеридом не получали. Пациенты были обследованы многократно: перед назначением дутастерида, в процессе приема этого препарата и после завершения курса лечения в течение 3 лет для изучения отдаленных результатов проведенной терапии.

Средний возраст пациентов перед назначением дутастерида составил 63,5±4,4 года (от 52 до 80 лет), средний показатель качества жизни (QoL) – 4,2±0,6 балла (от 2 до 5 баллов). Сумма баллов симптоматики заболевания по Международной шкале IPSS в среднем составила 13,4±3,6 балла, что соответствовало умеренной симптоматике болезни. При этом индекс обструктивной симптоматики болезни был равным 10,3±2,4 балла, а ирритативной симптоматики – 3,1±1,2, т.е. у всех больных преобладала обструктивная симптоматика заболевания. В исследовании не были включены больные с выраженной ирритативной симптоматикой болезни, нуждающиеся в комбинированном применении ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы дутастерида и блокаторов  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Объем ПЖ по данным трансректальной ультрасонографии перед назначением дутастерида в среднем составил 56,5±9,9 см<sup>3</sup> (от 44 до 70 см<sup>3</sup>), в том числе у больных

1-й группы – 54,8±6,3 см<sup>3</sup>, 2-й – 55,9±8,9 см<sup>3</sup>, 3-й – 57,0±8,7 см<sup>3</sup>, 4-й – 56,4±9,3 см<sup>3</sup>. Максимальная скорость потока мочи при урофлоуметрии была равной 8,9±0,8 мл/с (от 7 до 12 мл/с).

Симптоматика заболевания перед началом приема дутастерида у больных всех 4 групп была аналогичной, без статистически достоверных различий.

Оценку эффективности лечения больных ДГПЖ дутастеридом проводили в соответствии с критериями, рекомендованными Международным консультативным комитетом по ДГПЖ (Париж, 1997).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ Statistica v6.0 Stat-Soft inc (США). Для сравнения количественных данных использовали И-тест Манна–Уитни, а для сравнения качественных данных – критерий Фишера. Достоверность различий определяли при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Положительный эффект после завершения курса приема дутастерида был отмечен у больных ДГПЖ всех 4 групп, но частота улучшения клинических симптомов заболевания и степень их выраженности были различными. Лучшие результаты лечения имели место у больных 4-й группы, получающих дутастерид в течение 48 мес (табл. 2).

Суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS у больных 1-й группы снизился только на 2,6 балла, с 13,4±3,6 до 10,8±3,0 балла ( $p = 0,02$ ), а объем ПЖ уменьшился лишь на 1,9 см<sup>3</sup> (с 54,8±6,3 до 52,9±8,8 см<sup>3</sup>);  $p = 0,01$ .

У больных 2-й группы, которые получали дутастерид в течение 12 мес, было отмечено более значительное и статистически достоверное улучшение клинического течения заболевания. Суммарный балл симптоматики по шкале IPSS у больных этой группы снизился на 5,5 балла, с 13,2 до 7,2 балла ( $p < 0,05$ ), а объем ПЖ уменьшился на 8,7 см<sup>3</sup> (с 55,9±8,9 до 47,2±6,2 см<sup>3</sup>);  $p < 0,05$ .

Еще более существенное улучшение клинических симптомов ДГПЖ было выявлено у больных 3-й группы, получающих дутастерид в течение 24 мес. У больных этой группы суммарный балл симптоматики по шкале IPSS к концу лечения снизился на 8,2 балла, с 13,1±2,7 до 4,9±1,8 балла ( $p < 0,01$ ), а объем ПЖ уменьшился на 12,1 см<sup>3</sup> (с 57,0±8,7 до 44,9±6,6 см<sup>3</sup>);  $p < 0,01$ .

Однако у больных 4-й группы, получающих дутастерид в течение 48 мес, результаты лечения были еще лучше. Так, суммарный балл симптоматики у них к концу лечения снизился на 10,2 балла, с 13,3±3,0 до 3,1±0,9 балла ( $p < 0,001$ ), а объем ПЖ уменьшился на 16,5 см<sup>3</sup> (с 56,4±8,3 до 39,9±4,1 см<sup>3</sup>);  $p < 0,001$ .

**Таблица 2. Непосредственные результаты лечения больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности курса лечения (M±m)**

Критерии оценки эффективности лечения	Группы больных							
	1-я (n=28)		2-я (n=93)		3-я (n=109)		4-я (n=81)	
	исходные данные	через 6 мес лечения	исходные данные	через 12 мес лечения	исходные данные	через 24 мес лечения	исходные данные	через 48 мес лечения
IPSS, баллы	13,4±3,6	10,8±3,0	13,2±2,8	7,7±2,5	13,1±2,7	4,9±1,8	13,3±3,0	3,1±0,9
QoL, баллы	4,1±0,7	3,5±0,8	4,2±0,5	2,0±0,6	4,3±0,6	1,6±0,4	4,2±0,5	1,2±0,2
Объем ПЖ, см <sup>3</sup>	54,8±6,3	52,9±8,8	55,9±8,9	47,2±6,2	57,0±8,7	44,9±6,6	56,4±8,3	39,9±4,1
Количество остаточной мочи, мл	74,3±10,1	59,8±16,6	74,8±25,0	40,2±10,4	77,2±20,7	27,7±8,1	76,9±18,6	20,4±5,4
Qmax, мл/с	9,2±1,0	11,0±0,9	9,0±0,7	13,1±0,5	8,9±0,9	14,2±0,7	8,8±0,8	16,7±0,5
Уровень ПСА, нг/мл	2,9±0,9	1,9±0,7	3,1±0,4	1,0±0,3	3,6±0,4	0,8±0,2	3,6±0,3	0,3±0,1

Примечание. Qmax – максимальная объемная скорость потока мочи, ПСА – простат-специфический антиген.

При изучении отдаленных результатов лечения ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности приема препарата оказалось, что у больных 1-й группы при контрольном обследовании через 12 мес показатели клинического течения заболевания оставались стабильными только у 19 (67,8%) из 28 больных, а через 36 мес – лишь у 15 (53,6%). У больных 2-й группы через 12 мес после завершения лечения показатели клинического течения заболевания оставались стабильными у 82 (88,2%) из 93 больных, а через 36 мес – у 80 (86,0%). У больных 3-й группы через 12 мес после окончания лечения показатели клинического течения заболевания оставались стабильными у 100 (91,7%) из 109 больных, а через 36 мес – у 98 (89,9%). Однако у больных 4-й группы, получающих дутастерид непрерывно в течение 48 мес, показатели клинического течения заболевания оставались стабильными и через 12 мес, и через 36 мес после завершения лечения у 80 (98,8%) из 81 больного этой группы. У больных 4-й группы суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS к концу лечения снизился на 76,7% (с  $13,3 \pm 3,0$  до  $3,1 \pm 0,9$  балла) и оставался на этом же уровне и через 12 мес ( $3,0 \pm 0,5$  балла), и через 36 мес ( $2,9 \pm 0,6$  балла). Объем ПЖ у больных 4-й группы к концу лечения уменьшился на 29,3% (с  $56,4 \pm 8,3$  до  $39,9 \pm 4,1$  см<sup>3</sup>) и держался на этом уровне и через 12 мес после завершения лечения ( $38,7 \pm 3,6$  см<sup>3</sup>), и через 36 мес ( $38,9 \pm 3,9$  см<sup>3</sup>).

Эти данные позволяют заключить, что для достижения стабильного лечебного эффекта следует назначать дутастерид больным ДГПЖ не менее 48 мес непрерывно.

#### Литература/References

1. Ткачук В.Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Медицина для всех. М., 2009; 1–128. / Tkachuk V.N. Medikamentoznoe lechenie dobrokachestvennoi giperplazii predstatelnoi zhelezy, Medicina dla vsekh, M., 2009; 1–128. [in Russian]
2. 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.
3. Han L. Association of physician speciality and medical therapy for BPH. Med Care 2014; 52 (2): 128–36.
4. Cindolo L. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of BPH. World J Urol 2015; 33 (3): 441–2.
5. Ткачук В.Н., Изиев М.М. Оценка эффективности и безопасности длительной терапии дутастеридом больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Нефрология. 2016; 20 (1): 63–8. / Tkachuk V.N., Iziev M.M. Evaluation of the efficacy and safety of long-term therapy with dutasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. Nephrology 2016; 20 (1): 63–8. [in Russian]
6. Roehrlöen C. The effects of combinatia therapy with dutasteride and tamsulosin in men with BPH: 4-year results from the combat study. Eur Urol 2010; 57 (1): 123–31.
7. 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 BPH. Eur Urol 2004; 46: 488–94.
8. Park T, Choi J. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of BPH. World J Urol 2014; 32 (4): 1093–105.
9. Toren P, Margel D, Zlotta A et al. Effect of dutasteride on clinical progression of BPH. Br Med J 2013; 346: 2109–12.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ткачук Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: iakorneyev@yandex.ru

**Боровец Сергей Юрьевич** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

**Ткачук Илья Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

**Изиев Мурат Магомедханович** – аспирант каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова