



# Длительное лечение больных с аденомой предстательной железы дутастеридом (препаратом Аводарт)

Д.м.н., проф. В.Н. ТКАЧУК, д.м.н., проф. С.Х. АЛЬ-ШУКРИ

*В статье проанализированы результаты обследования и лечения 188 больных, страдающих аденомой предстательной железы, которые получали терапию ингибитором 5-альфа-редуктазы I и II типов дутастеридом (препаратом Аводарт) по 0,5 мг 1 раз в сутки.*

*В зависимости от длительности приема дутастерида больные были разделены на 3 группы: у 28 больных курс лечения продолжался 6 месяцев, у 63 больных – 12 месяцев, а у 97 больных – 24 месяца. Объем предстательной железы через 6 месяцев лечения уменьшился на 11%, через 12 месяцев – на 18,2%, а через 24 месяца – на 25,9%. Исследование показало, что длительное применение дутастерида предотвращает прогрессирование аденомы предстательной железы, сопровождается значительным уменьшением объема предстательной железы, снижает риск возникновения острой задержки мочеиспускания и необходимость выполнения оперативного вмешательства.*

## Введение

Высокая распространенность аденомы предстательной железы (АПЖ) у мужчин определяет актуальность проблем лечения этого заболевания. В связи с увеличением продолжительности

жизни число мужчин, страдающих АПЖ, с каждым годом растет [1]. По данным отечественных и зарубежных исследователей [2, 3], клинические проявления АПЖ имеют место у 25–35% мужчин в возрасте 40–50 лет, их частота

увеличивается с возрастом и достигает 75–80% у мужчин старше 70 лет.

Многочисленные клинические симптомы АПЖ крайне разнообразны, но многие из них существенно снижают качество жизни больных. При прогрессировании заболевания могут возникнуть серьезные осложнения (острая задержка мочи, хроническая почечная недостаточность, камни мочевого пузыря и др.), которые потребуют выполнения оперативного вмешательства. В настоящее время около 30% мужчин, страдающих АПЖ, подвергаются хирургическому лечению, однако, по данным ряда авторов, у 25–35% прооперированных больных выявляют различные интраоперационные и послеоперационные осложнения [2, 3].

В последние годы предложены десятки препаратов для лечения больных аденомой предстательной железы. Однако установлено, что из многих препаратов, применяемых для лечения пациен-



тов с АПЖ, только ингибиторы 5-альфа-редуктазы способны оказывать патогенетически направленное действие и предупреждать прогрессирование заболевания [1–3]. С учетом ведущей роли фермента 5-альфа-редуктазы в патогенезе АПЖ, с 1992 г. для лечения этой болезни стали применять ингибитор 5-альфа-редуктазы II типа финастерид. В 2005 г. в России был зарегистрирован и разрешен для лечения пациентов с АПЖ новый препарат этого класса – дутастерид под коммерческим названием Аводарт (производство компании GlaxoSmithKline, Великобритания), который обладает способностью ингибировать 5-альфа-редуктазу не только II, но и I типа.

За последнее десятилетие были опубликованы работы, доказывающие высокую эффективность дутастерида у больных АПЖ [4–6]. Так, по данным метаанализа 2004 г., проведенного F. Debuone и соавт., через 24 месяца приема этого препарата объем предстательной железы в среднем снизился на 26%, симптоматика болезни по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS) уменьшилась на 4,4 балла, уровень дигидротестостерона в сыворотке крови снизился на 93,7%, уровень простатспецифического антигена (ПСА) – на 57,2%, а максимальная скорость потока мочи выросла на 2,2 мл/с [5]. В последние годы появились работы, в которых изучалась целесообразность применения дутастерида у больных с АПЖ перед трансуретральной резекцией простаты для уменьшения размера железы и профилактики геморрагических осложнений [7, 8]. Однако одним из спорных вопросов терапии больных АПЖ дутастеридом является определение оптимальной длительности лечения. Некоторые авторы [9] отмечают положительный эффект (уменьшение объема простаты и снижение симптоматики) от приема дутастерида уже через 3 месяца лечения, тогда как

другие для достижения эффекта рекомендуют принимать этот препарат в течение как минимум 6 месяцев, далее продолжая терапию в течение 12 месяцев [10] или даже 48 месяцев [5]. В связи с этим целью проведенного нами исследования была оценка эффективности длительного лечения больных с АПЖ дутастеридом.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 188 больных с АПЖ, которые получали дутастерид по 0,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от длительности приема дутастерида больные были разделены на 3 группы. У 28 (14,9%) больных (первая группа) курс лечения продолжался в течение 6 месяцев, у 63 (33,5%) больных (вторая группа) – в течение 12 месяцев, а у 97 (51,6%) больных (третья группа) – в течение 24 месяцев непрерывно. Других препаратов для лечения АПЖ пациенты всех трех групп в процессе терапии дутастеридом не получали.

Все больные были обследованы перед назначением дутастерида, в процессе приема препарата и сразу же после завершения курса лечения. Кроме того, 28 пациентов первой группы, 53 из 63 пациентов второй группы и 89 из 97 пациентов третьей группы были обследованы спустя 12–36 месяцев после окончания приема дутастерида для изучения отдаленных результатов проведенной терапии.

Средний возраст пациентов перед назначением дутастерида составил  $63,5 \pm 4,4$  года (от 52 до 80 лет). В исследование не включались больные с увеличением средней доли предстательной железы, склерозом шейки мочевого пузыря, камнями и дивертикулами мочевого пузыря, стриктурами уретры, после оперативных вмешательств на органах малого таза, с выраженными кардиологическими и цереброваскулярными нарушениями, почечной и печеночной недостаточностью.

Исходные показатели симптоматики болезни у наблюдаемых нами пациентов были следующими:

Длительное применение Аводарта при лечении больных АПЖ предотвращает прогрессирование заболевания, способствует значительному уменьшению объема предстательной железы, снижает риск возникновения осложнений и позволяет избежать оперативного вмешательства.

- сумма баллов симптоматики по шкале IPSS составила  $14,1 \pm 2,9$  (от 10 до 18 баллов);
- средний показатель качества жизни (QoL) –  $4,2 \pm 0,6$  баллов (от 2 до 5);
- объем предстательной железы по данным трансректальной ультрасонографии –  $56,5 \pm 10,3$  см<sup>3</sup> (от 44 до 70 см<sup>3</sup>);
- количество остаточной мочи в мочевом пузыре –  $76,7 \pm 20,4$  мл (от 45 до 110 мл);
- максимальная скорость потока мочи –  $8,9 \pm 0,8$  мл/с (от 7 до 12 мл/с);
- уровень ПСА сыворотки крови –  $3,6 \pm 1,1$  мг/мл (от 0,9 до 4,1 мг/мл).

## Результаты и обсуждение

К концу лечения показатели клинического течения заболевания улучшились у всех больных АПЖ первой, второй и третьей групп (табл. 1), однако более существенно – у больных третьей группы,

Для поддержания клинического эффекта от применения Аводарта, который развивается к 6-му месяцу терапии, пациентам с факторами риска прогрессирования АПЖ рекомендуется продолжать прием препарата на протяжении длительного времени (12–24 месяцев).



Таблица 1. Результаты лечения больных АПЖ в зависимости от длительности приема дутастерида (препарата Аводарт)

Критерии оценки результатов лечения	Исходные данные	Длительность приема дутастерида		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
IPSS, баллы	14,1 ± 2,9	10,8 ± 3,0	7,2 ± 2,5	4,9 ± 1,2
QoL, баллы	4,2 ± 0,6	2,5 ± 0,8	2,0 ± 0,7	1,6 ± 0,8
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>	56,5 ± 10,3	50,3 ± 8,8	46,2 ± 9,1	41,9 ± 7,1
Количество остаточной мочи, мл	76,7 ± 20,4	59,8 ± 16,6	22,6 ± 10,4	20,4 ± 7,7
Q <sub>max</sub> , мл/с	8,9 ± 0,8	11,0 ± 0,9	13,2 ± 0,5	15,0 ± 0,7
Уровень ПСА, нг/мл	3,6 ± 1,1	1,8 ± 0,7	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,3

получавших дутастерид в течение 24 месяцев непрерывно. Так, у больных первой группы, которые получали дутастерид в течение 6 месяцев, суммарный балл симптоматики по шкале IPSS к концу лечения снизился на 3,3 балла (с 14,1 ± 2,9 до 10,8 ± 3,0), качество жизни (QoL) улучшилось на 1,7 балла (с 4,2 ± 0,6 до 2,5 ± 0,8 баллов), объем предстательной железы уменьшился на 6,2 см<sup>3</sup>, или на 11% (с 56,5 ± 10,3 до 50,3 ± 8,8 см<sup>3</sup>), максимальная скорость потока мочи (Q<sub>max</sub>) возросла на 2,1 мл/с (с 8,9 ± 0,8 до 11,0 ± 0,9 мл/с).

У больных второй группы, которые получали дутастерид в течение 12 месяцев, суммарный балл симптоматики по шкале IPSS к концу лечения снизился на 6,9 баллов (с 14,1 ± 2,9 до 7,2 ± 2,5), качество жизни (QoL) улучшилось на 2,2 балла (с 4,2 ± 0,6 до 2,0 ± 0,7 баллов), объем предстательной железы уменьшился на 10,3 см<sup>3</sup>, или на 18,2% (с 56,5 ± 10,3 до 46,2 ± 9,1 см<sup>3</sup>), максимальная скорость потока мочи (Q<sub>max</sub>) возросла на 4,3 мл/с (с 8,9 ± 0,8 до 13,2 ± 0,5 мл/с).

У больных третьей группы, которые получали дутастерид в течение 24 месяцев, суммарный балл симптоматики по шкале IPSS к концу лечения снизился на 9,2 балла (с 14,1 ± 2,9 до 4,9 ± 1,2), качество жизни (QoL) улучшилось на 2,6 балла (с 4,2 ± 0,6 до

1,6 ± 0,8 баллов), объем предстательной железы уменьшился на 14,6 см<sup>3</sup>, или на 25,9% (с 56,5 ± 10,3 до 41,9 ± 7,1 см<sup>3</sup>).

Одним из важных объективных показателей эффективности проводимого медикаментозного лечения больных АПЖ является уменьшение объема предстательной железы к концу терапии. Согласно нашим наблюдениям, оказалось, что через 6 месяцев лечения дутастеридом объем предстательной железы уменьшился в среднем на 11%, тогда как через 12 месяцев – уже на 18,2% (p < 0,01), а через 24 месяца – на 25,9% (p < 0,01).

У 9 (4,8%) из 188 больных АПЖ в процессе лечения были выявлены нарушения эректильной функции, у 7 (3,7%) – снижение либидо, у 1 (0,5%) – расстройство эякуляции. Однако расстройства сексуальной функции, возникшие при приеме дутастерида, ни у одного больного не послужили причиной отказа от продолжения лечения.

Были изучены отдаленные результаты лечения дутастеридом (через 12–36 месяцев после прекращения терапии). В первой группе, получавшей этот препарат в течение 6 месяцев, показатели клинического течения заболевания остались стабильными только у 18 из 28 больных (64,3%), тогда как во второй группе, пациенты которой принимали дутастерид в течение

12 месяцев, – у 59 из 63 мужчин (93,6%), а в третьей группе, находившейся на непрерывной терапии дутастеридом в течение 24 месяцев, – у 96 из 97 больных (99%). Кроме того, у 99% пациентов третьей группы полученный эффект сохранялся в течение 3 лет после завершения лечения.

За все время исследования во всех трех терапевтических группах на фоне приема дутастерида не было отмечено таких осложнений, как острая задержка мочи, и не проводилось оперативное вмешательство по поводу АПЖ.

Полученные данные подтверждают высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость дутастерида (Аводарта) на протяжении всего исследования. Результаты наших наблюдений свидетельствуют о том, что на фоне применения дутастерида происходит значимое уменьшение объема предстательной железы уже к 6-му месяцу терапии. Нами была отмечена также целесообразность длительного приема дутастерида у больных АПЖ для поддержания стойкого эффекта и снижения риска развития осложнений.

## Заключение

Медикаментозная терапия ингибитором 5-альфа-редуктазы I и II типов дутастеридом (Аводартом) является высокоэффективным методом лечения больных АПЖ. Длительное применение дутастерида при лечении больных АПЖ предотвращает прогрессирование заболевания, сопровождается значительным уменьшением объема предстательной железы, снижает риск возникновения острой задержки мочеиспускания и позволяет избежать оперативного вмешательства. Для поддержания клинического эффекта от применения дутастерида (Аводарта), который развивается к 6-му месяцу терапии, мы рекомендуем продолжать назначение препарата пациентам с факторами риска прогрессирования АПЖ на протяжении длительного времени (12–24 месяцев). ☺



# Литература

**Д.Ю. ПУШКАРЬ, А.С. СЕГАЛ**

**Расширение показаний к использованию ингибиторов ФДЭ-5, включая новую форму вardenафила (Левитра ОДТ – таблетки, растворимые в полости рта)**

1. *Sperling H., Debruyne F., Boermans A. et al.* The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 4. Pt 1. P. 1497–1507.
2. *Gittelman M., McMahon C.G., Rodrigues-Rivera J.A. et al.* The POTENT II randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 5. P. 594–603.

**В.Н. ТКАЧУК, С.Х. АЛЬ-ШУКРИ**

**Длительное лечение больных с аденомой предстательной железы дутастеридом (препаратом Аводарт)**

1. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локишин К.Л. и др.* Лечение больных аденомой предстательной железы ингибитором 5-альфа-редуктазы I и II типа Аводартом (дутастерид) // *Урология.* 2006. № 6. С. 83–86.
2. *Ткачук В.Н.* Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. М.: МДВ, 2009. 128 с.
3. *Gormley G., Stoner E., Bruskewitz R. et al.* The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. № 17. P. 1185–1191.
4. *Ткачук В.Н.* Эффективность нового ингибитора 5-альфа-редуктазы Аводарта у больных аденомой предстательной железы // *Материалы XI съезда урологов России.* М., 2007. С. 604–605.
5. *Debruyne F., Barkin J., van Erps P. et al.* Efficacy and safety of a long-term treatment with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 46. № 4. P. 488–494.
6. *Clark R.V., Hermann D.J., Cunningham G.R. et al.* Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 5. P. 2179–2184.
7. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В.* Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров // *Урология.* 2008. № 4. С. 46–50.
8. *Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б.* Опыт применения короткого курса дутастерида у больных с доброкачественной гиперплазией простаты перед выполнением ТУРП // *Эффективная фармакотерапия.* Урология. 2009. № 3. С. 36–39.
9. *Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J. et al.* Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2002. Vol. 60. № 3. P. 434–441.
10. *Nickel J.C.* Comparison of clinical trial with finasteride and dutasteride // *Rev. Urol.* 2004. Vol. 6. Suppl. 9. P. 31–39.

**М.Е. ШКОЛЬНИКОВ**

**Препараты на основе экстрактов *Serenoa repens* в лечении больных с доброкачественной гиперплазией простаты: обзор литературы**

1. *Parsons J.K.* Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors // *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2010. Vol. 5. № 4. P. 212–218.
2. *Debruyne F., Boyle P., Calais da Silva F. et al.* Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45. № 6. P. 773–779.
3. *Giannakopoulos X., Baltogiannis D., Giannakis D. et al.* The lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparison of two dosage regimens // *Adv. Ther.* 2002. Vol. 19. № 6. P. 285–296.
4. *Gerber G.S., Kuznetsov D., Johnson B.C., Burstein J.D.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* 2001. Vol. 58. № 6. P. 960–964.
5. *Marks L.S., Partin A.W., Epstein J.I. et al.* Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2000. Vol. 163. № 5. P. 1451–1456.
6. *Baue H.W., Casarosa C., Cosci M. et al.* Saw palmetto fruit extract for treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study // *MMW Fortschr. Med.* 1999. Vol. 141. № 25. P. 62.
7. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г.* Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы // *Урология.* 2012. № 2. С. 39–41.
8. *MRC. Pharmexpert* 2012.
9. *Sultan C., Terraza A., Devillier C. et al.* Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of *Serenoa repens* B in human foreskin fibroblasts // *J. Steroid. Biochem.* 1984. Vol. 20. № 1. P. 515–519.
10. *Bayne C.W., Donnelly F., Chapman K. et al.* A novel coculture model for benign prostatic hyperplasia expressing both isoforms of 5-alpha-reductase // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 1. P. 206–213.
11. *Iglesias-Gato D., Carsten T., Vesterlund M. et al.* Androgen-independent effects of *Serenoa repens* extract (Prostasan®) on prostatic epithelial cell proliferation and inflammation // *Phytother. Res.* 2012. Vol. 26. № 2. P. 259–264.
12. *Breu W., Hagenlocher M., Redl K. et al.* Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism // *Arzneimittelforschung.* 1992. Vol. 42. № 4. P. 547–551.
13. *Paubert-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H., Braquet P.* Effect of the lipidic liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997. Vol. 57. № 3. P. 299–304.
14. *Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-De-Medina S. et al.* Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsr, Permixon) in benign prostatic hyperplasia // *Prostate.* 2000. Vol. 45. № 3. P. 259–266.
15. *Van Coppenolle F., Le Bourhis X., Carpentier F. et al.* Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinaemia: comparison with finasteride // *Prostate.* 2000. Vol. 43. № 1. P. 49–58.