

Спивак Леонид Григорьевич

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ,
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРПЛАЗИИ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.23 – урология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

МОСКВА – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант

чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор **Аляев Юрий Геннадьевич**

Официальные оппоненты:

Корнеев Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра урологии, профессор кафедры

Шорманов Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра урологии с нефрологией, заведующий кафедрой

Неймарк Борис Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии, профессор кафедры

Ведущая организация: ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

Защита состоится «__»_____2019 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.11 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__»_____2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Необходимость лечения самого распространенного среди всех доброкачественных новообразований у мужчин – гиперплазии предстательной железы (ГПЖ) – в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, однако медикаментозная профилактика этого состояния в настоящее время практически не изучена (Wei JT и соавт., 2008, Walsh P et al. 2016).

Своевременное начало терапии ГПЖ – состояния, носящего прогрессирующий характер, – является ключом к успеху в контроле над симптомами нижних мочевых путей у этих пациентов (Аляев Ю.Г. и соавт., 2013). Прогрессирующий характер заболевания подтверждается многочисленными исследованиями, в которых число мужчин, отмечающих симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ), колеблется от 40% до 90% в возрастной группе от 50 до 80 лет и старше (Berry S.L и соавт., 1984). При этом определяется прямая связь проявлений гиперплазии простаты с возрастом пациентов. В виду увеличения популяции мужчин старше 60 лет в большинстве развитых стран мира, актуальность своевременного, а порой и раннего подхода к лечению и особенно профилактике прогрессирования СНМ, обусловленных гиперплазией простаты значительно возрастает. Отсутствие рекомендаций по медикаментозной профилактики связано в первую очередь с тем, что наиболее распространенные в настоящее время препараты, применяемые для лечения симптомов нарушенного мочеиспускания, обладают либо только симптоматическим эффектом, либо, в случае наличия патогенетического механизма действия, не всегда безопасны, могут влиять на сексуальную функцию и обладают рядом других нежелательных явлений. Это делает обоснованным их применение только при выраженной симптоматике и (или) при наличии достаточного объема гиперплазии простаты (Аляев Ю.Г. и соавт., 2012).

Актуальным в настоящее время становится вопрос начала медикаментозной терапии пациентам с минимальными (а, возможно, и без таковых) проявлениями

гиперплазии предстательной железы, так как своевременное патогенетическое воздействие на данное заболевание способно замедлить или предотвратить его прогрессию. Для этого требуется найти наиболее безопасный метод профилактики при котором побочные явления будут крайне редкими или – в идеале – полностью отсутствовать. Одними из наиболее перспективных с точки зрения использования в качестве медикаментозной профилактики развития, прогрессирования СНМ, обусловленных ГПЖ являются препараты растительных экстрактов, содержащие фито- и ситостеролы, обладающие антиандрогенным, антипролиферативным, противовоспалительным и спазмолитическим действием (Buck A.C., 1996). Действие этих препаратов является патогенетическим и наиболее безопасным методом лечения: побочные явления в случае данной терапии встречаются крайне редко (Ernst E., 1998). Другим потенциально интересным с точки зрения профилактического назначения классом препаратов, является новейший класс лекарственных средств, разработанный Российскими учеными – класс релиз-активных препаратов.

Вопросы профилактики гиперплазии простаты относятся не только к самому заболеванию, но и к развитию осложнений, этим состоянием вызываемых. В первую очередь таким состоянием является острая задержка мочеиспускания, в том числе и после различных оперативных вмешательств (Мельников А.В., 2002).

Таким образом, на данный момент имеется необходимость изучения и повсеместного внедрения медикаментозной профилактики возникновения, прогрессирования и развития осложнений ГПЖ.

Цель исследования – разработать и внедрить медикаментозную профилактику возникновения, прогрессирования и развития осложнений ГПЖ.

Задачи исследования

1. Изучить клинически роль воспалительного процесса и его влияние на развитие и прогрессию аденомы предстательной железы.

2. Изучить возможность медикаментозной профилактики возникновения ГПЖ с помощью растительных экстрактов.
3. Изучить возможность медикаментозной профилактики возникновения ГПЖ с помощью релиз-активных препаратов.
4. Изучить возможность медикаментозной профилактики прогрессирования ГПЖ у больных с установленным диагнозом аденомы простаты и факторами риска ее прогрессии с помощью растительных экстрактов.
5. Изучить возможность медикаментозной профилактики прогрессирования ГПЖ у больных с установленным диагнозом аденомы простаты и факторами риска ее прогрессии с помощью релиз-активных препаратов.
6. Изучить возможность медикаментозной профилактики развития осложнений ГПЖ с помощью растительных экстрактов.
7. Изучить возможность медикаментозной профилактики развития осложнений ГПЖ с помощью релиз-активных препаратов.
8. Изучить возможность медикаментозной профилактики развития осложнений ГПЖ с помощью α_1 -адреноблокаторов.
9. Оценить клиническую эффективность и безопасность медикаментозной профилактики возникновения, прогрессии и развития осложнений ГПЖ.

Научная новизна

Впервые проведены многолетние клинические исследования, целью которых было изучение возможности медикаментозной профилактики направленной на возникновение, прогрессию и профилактику развития осложнений ГПЖ.

Дана клиническая оценка связи воспаления в простате и развития ГПЖ. Впервые проведена оценка применения растительных экстрактов в отношении длительности безрецидивного течения хронического простатита (ХП) при их постоянном – не менее 5 лет – применении.

Впервые изучена эффективность и безопасность растительных экстрактов в отношении профилактики развития ГПЖ в ретроспективном многоцентровом 5-летнем исследовании.

Впервые изучена эффективность и безопасность растительных экстрактов в предотвращении прогрессирования роста аденомы у больных с гиперплазией предстательной железы и факторами риска ее прогрессирования в 3-летнем сравнительном исследовании и долгосрочном 15-летнем.

Впервые проведен анализ результатов профилактики развития осложнения ГПЖ – острой задержки мочеиспускания – в рутинной практике хирургических стационаров.

Впервые проведено клиническое исследование комбинированного препарата нового класса релиз-активных лекарственных средств, и проведена оценка его эффективности и безопасности в отношении прогрессирования ГПЖ.

Практическая значимость работы

Благодаря проведенным многолетним клиническим исследованиям стало возможным обоснование назначения лекарственных средств в качестве медикаментозной профилактики с целью предотвращения возникновения, прогрессирования и развития осложнений ГПЖ.

Разработаны клинические рекомендации для практикующих врачей в отношении профилактики возникновения и прогрессии ГПЖ.

Определена эффективность и безопасность медикаментозной профилактики растительными экстрактами и релиз-активными препаратами; эффективность и безопасность профилактики острой задержки мочеиспускания α_1 -адреноблокаторами.

Установлено:

- раннее назначение растительных экстрактов является предпочтительным в отношении профилактики возникновения, прогрессии и развития осложнений ГПЖ;

- раннее назначение релиз-активных препаратов является предпочтительным в отношении профилактики прогрессии и развития осложнений ГПЖ;

- назначение α_1 -адреноблокаторов перед хирургическим лечением позволяет снижать риск развития ОЗМ

- назначение растительных экстрактов вне обострения ХП является предпочтительным в отношении профилактики его рецидивов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенные методы медикаментозной профилактики позволяют не только остановить прогрессирование гиперплазии простаты, но и воздействовать на ее возникновение до появления клинических проявлений.
2. У больных ХП назначение медикаментозной профилактики позволяет достоверно снижать риск рецидива воспаления и предотвращать развитие гиперплазии.
3. Мужчинам с рецидивами ХП целесообразно проведение медикаментозной профилактики и обследование с целью выявления начальных форм гиперплазии предстательной железы.
4. Мужчинам, не страдающим ХП и без субъективных проявлений заболевания ГПЖ, но имеющих факторы риска прогрессирования целесообразно назначение профилактического лечения.
5. Медикаментозная профилактика в соответствии с разработанными нами принципами, позволяет предотвратить прогрессирование заболевания, улучшить состояние и повысить качество жизни любого мужчины с ГПЖ или ХП.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), поликлиник Москвы и Московской

области, а также при обучении студентов и ординаторов Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет).

Личный вклад

Лично автором был разработан дизайн всех клинических исследований. Ведение компьютерной базы данных по проведенным исследованиям осуществлялись лично Спиваком Леонидом Григорьевичем. Лично автором был проведен анализ протоколов и результатов клинических исследований. Лично была выполнена большая часть представленных в работе процедур в рамках исследований, а также проверка и анализ данных, полученных в ходе самостоятельного заполнения пациентами анкет в рамках исследований. Автор провел статистический анализ полученных результатов,

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на:

- конгрессах РОУ в 2015, 2016, 2017, 2018 году
- конгрессах Европейской ассоциации урологов (Милан 2008, Париж, 2012; Стокгольм, 2014, Мюнхен 2017);
- конференции сотрудников урологической клиники Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2014).
- в рамках дискуссионных образовательных конференций Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «АСПЕКТ» в 2015, 2016, 2017, 2018 году.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 16 ноября 2018 года.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 18 печатных работ, в том числе 16 — в рецензируемых ВАК печатных изданиях и две работы в зарубежных изданиях.

Соответствие диссертационной работы Паспорту научной деятельности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 — урология. Урология — область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы, за исключением заболеваний, передающихся половым путем. Области исследования согласно п.3 — экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 321 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и одного приложения; включает 10 рисунков, 42 таблицы, 49 диаграмм. Список литературы содержит 250 источников (отечественных — 66, зарубежных — 184).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа носит характер анализа клинических исследований, проведенных согласно дизайну, написанному автором и выполненных при его непосредственном участии. В основе работы лежат результаты 5 исследований, посвященных проблеме медикаментозной профилактики и доказывающих ее эффективность и безопасность в отношении возникновения, прогрессирования и развития осложнений ГПЖ. В большинстве исследований проведенных в рамках данной работы учитывалось прогрессирующее течение ГПЖ, поэтому длительность их составила не менее 3 лет с целью сведения к минимуму эффекта

плацебо как в контрольных группах, так и в лечебных. Критериями включения в исследования являлось наличие факторов риска прогрессии.

Представление собственных материалов

Ретроспективный анализ влияния растительного экстракта *Serenoa repens* на длительность безрецидивного периода ХП и на предотвращение возникновения ГПЖ

Основанием для выбора *S. repens* послужили данные о его патогенетическом действии. Анализу подверглись 40 пациентов 5 лет непрерывно принимавших экстракт *Serenoa repens* и 35 пациентов такое же время находившихся в контрольной группе. При обострении ХП пациенты обеих групп получали стандартную терапию антибиотиками и противовоспалительными средствами. Исходные параметры представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Исходные показатели обследования пациентов.

показатель	Группа		P
	<i>S. repens</i> (n=40)	Контроль (n=35)	
возраст	40 (36-44)	41 (36-44)	0,839
IPSS	10(8-15)	11(8-15)	0,08
QoL	3(2-4)	3 (2-4)	0,352
Объем простаты, см.куб.	28,5(23-35)	27 (23-35)	0,786
Qmax, мл/с	14,3 (10,5-18,4)	15,1 (10-19,5)	0,815
Qave, мл/с	7,5 (6,0-9,3)	7,4 (5-10,6)	0,958
Остаточная моча, мл	23 (0-47)	25(3-50)	0,493

В конце исследования сумма баллов у основной группы по шкале IPSS составила 6 баллов (4-9). В контрольной группе по окончании лечения сумма баллов по шкале IPSS составила 7 баллов (5-9). Отмечены статистически значимые различия между группами ($p=0,003$). Выраженность симптоматики

достоверно снижалась в обеих группах, однако более значимым это снижение было в группе *S. repens*.

Качество жизни в конце исследования в основной группе составило 2 балла (1-3). У пациентов контрольной группы в конце исследования качество жизни составило 3 балла (1-4). Качество жизни улучшилось в обеих группах, однако более выраженным это улучшение было в группе *S. repens* ($p=0,161$).

Максимальная скорость мочеиспускания у пациентов основной группы в конце исследования составила 19,4 (13,4-24,7) мл/с. Максимальная скорость мочеиспускания у пациентов контрольной группы в конце исследования составила – 16,6 (11,4-24,2) мл/с. По этому показателю отмечены статистически значимые различия ($p=0,045$).

Средняя скорость мочеиспускания в конце исследования у пациентов основной группы составила 9,5 (8,1-10,7) мл/с. Средняя скорость мочеиспускания у пациентов контрольной группы в конце исследования составила – 9,1 (5,3-10,6). Отмечены различия по показателю средней скорости мочеиспускания между группами ($p=0,054$).

Объем остаточной мочи у пациентов основной группы в конце исследования составил 18 (0-31) мл. У пациентов контрольной группы объем остаточной мочи в конце исследования составил 22 (5-50) мл. Отличия между группами по данному параметру были значимыми ($p=0,033$).

Изменения объема простаты в группе, получавшей на протяжении всего времени исследования экстракт *S. repens*, не наступило и он к концу лечения составил 28,5 (25-35) см³. В контрольной группе за время наблюдения предстательная железа статистически достоверно выросла в объеме и в конце исследования достигла 31 (24-41) см³. Отмечено значимое различие между группами ($p=0,005$). 17 пациентам из этой группы был установлен диагноз ГПЖ (в 48,5% случаев). В основной группе таких пациентов не было на всем сроке наблюдения. В таблице 2 представлены кратко все данные ретроспективного анализа.

Таблица 2 – Сводные данные анализа обеих групп.

Результаты обследования пациентов основной и контрольной групп (Me (5%; 95%))				
Показатель	Исходно		В конце исследования	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
IPSS, баллы	10 (8—15)	11 (8—15)	6 (4—9)	7 (5—9)*
QoL, баллы	3 (2—4)	3 (2—4)	2 (1—3)	3 (1—4)
Объем простаты, см ³	28,5 (23—35)	27 (23—35)	28,5 (25—35)	31 (24—41)*
Qmax, мл/с	14,3 (10,5—18,4)	15,1 (10—19,5)	19,4 (13,4—24,7)	16,6 (11,4—24,2)*
Qave, мл/с	7,5 (6,0—9,3)	7,4 (5—10,6)	9,5 (8,1—10,7)	9,1 (5,3—10,6)
Объем остаточной мочи, мл	23 (0—47)	25 (3—50)	18 (0—31)	22 (5—50)*

Примечание. * — достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

Одной из наиболее важных задач исследования была оценка частоты рецидивов хронического простатита у пациентов обеих групп. В группе, которая получала *S. repens*, рецидивы развивались значительно реже ($p = 0,001$). За время наблюдения, минимальный срок которого составил 5 лет, практически треть пациентов основной группы не имела рецидивов, а большинство (63%) имели лишь 1—2 рецидива. В контрольной группе ситуация была противоположной: только у 3% больных не было рецидива в течение всего срока наблюдения, 34% имели 1—2 рецидива, а подавляющее большинство (63%) — 3 и более рецидивов (Диаграмма 1).

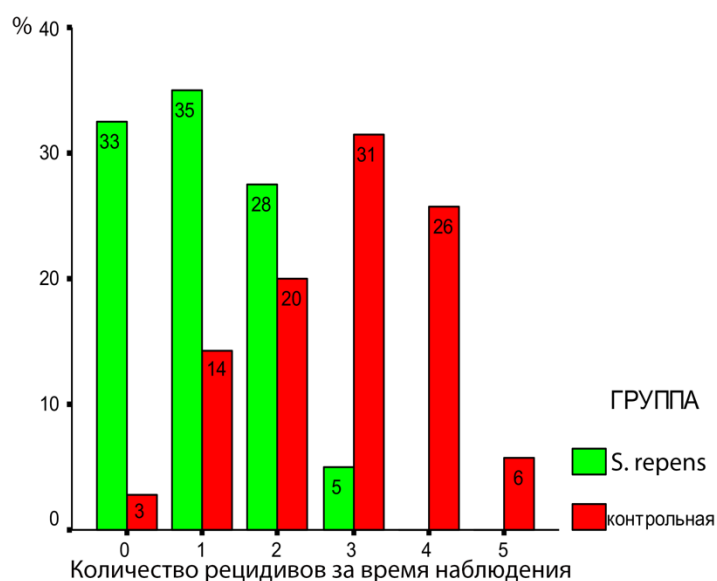


Диаграмма – 1 Оценка частоты рецидивов хронического простатита у пациентов обеих групп.

За весь период наблюдения ни у одного пациента не было нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, что объясняется высоким профилем его безопасности.

На основании полученных данных ретроспективного анализа, можно сделать заключение, что представленный способ медикаментозной профилактики позволяет влиять на возникновение ГПЖ и ее клинической симптоматики, а также способствует удлинению клинической ремиссии ХП.

Возможности медикаментозной профилактики прогрессирования ГПЖ изучались в представленных ниже исследованиях.

Открытое рандомизированное, сравнительное, плацебо-неконтролируемое исследование эффективности в отношении прогрессии симптомов и качества жизни, а также переносимости и безопасности экстракта *S. gerens* в сравнении с активным наблюдением у больных с начальными проявлениями гиперплазии простаты.

В исследование было включено 100 пациентов (50 в лечебной основной группе, получавших экстракт *S. gerens* и 50 в группе активного наблюдения – контрольной группе), которые наблюдались в течение 3 лет. В таблице 3 приведены исходные показатели контролируемых параметров с целью демонстрации однородности основной и контрольной групп.

Таблица 3 – Исходные показатели исследуемых параметров.

показатель	Основная группа	Контроль	P
Балл IPSS	12 (8-15)	11 (9-12)	0,056
Балл QoL	4 (3-5)	4 (3-4)	0,467
Q _{max} (мл/сек)	11,4 (10,1-14,5)	12,0 (10,1-13,8)	0,156
Q _{ave} (мл/сек)	5,8 (4,02-8,58)	4,1 (3,3-5,8)	0,001
Объем мочеиспускания, мл	221 (153-293)	214 (134-291)	0,363
Кол-во остаточной мочи, мл	32 (0-48)	29 (15-43)	0,161
Объем простаты, см ³	39 (33-61)	36 (32-49)	0,046
ПСА, нг/мл	2,0 (0,62-3,4)	2,5 (1,5-3,7)	0,012

За время исследования в группе, принимавшей *S. gerens*, произошло снижение симптоматики по шкале IPSS ($p=0,001$). В контрольной группе, напротив, произошло увеличение выраженности симптоматики согласно опроснику IPSS ($p=0,001$).

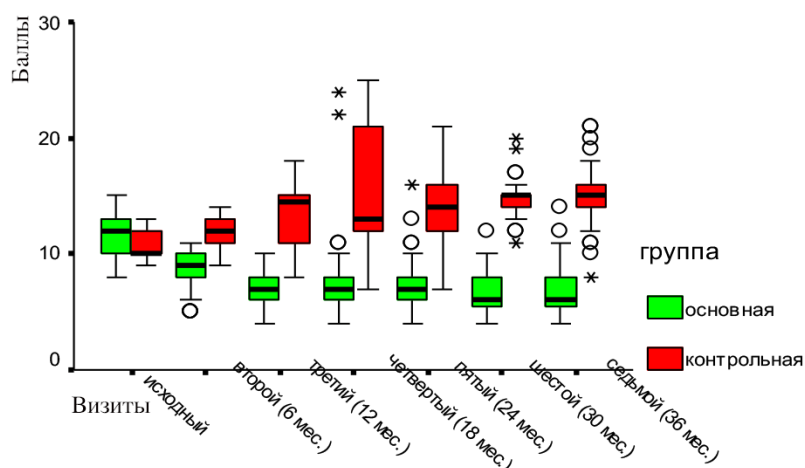


Диаграмма 2 – Динамика IPSS (здесь и далее указаны медиана, а также 5 и 95 перцентиль, * - экстремальное, о – выскакивающее значение)

За три года исследования в группе, принимавшей *S. gerens*, произошло статистически достоверное улучшение показателя качества жизни ($p=0,001$). В контрольной группе, напротив, произошло достоверное ее ухудшение ($p=0,001$).

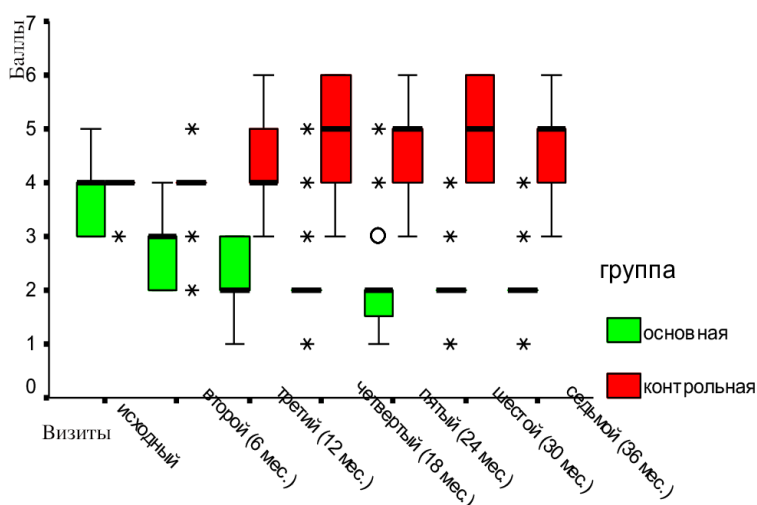
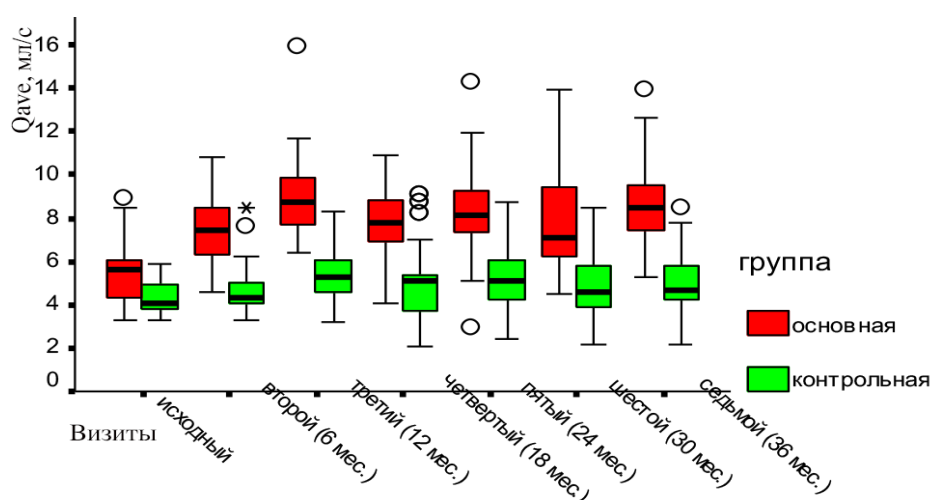
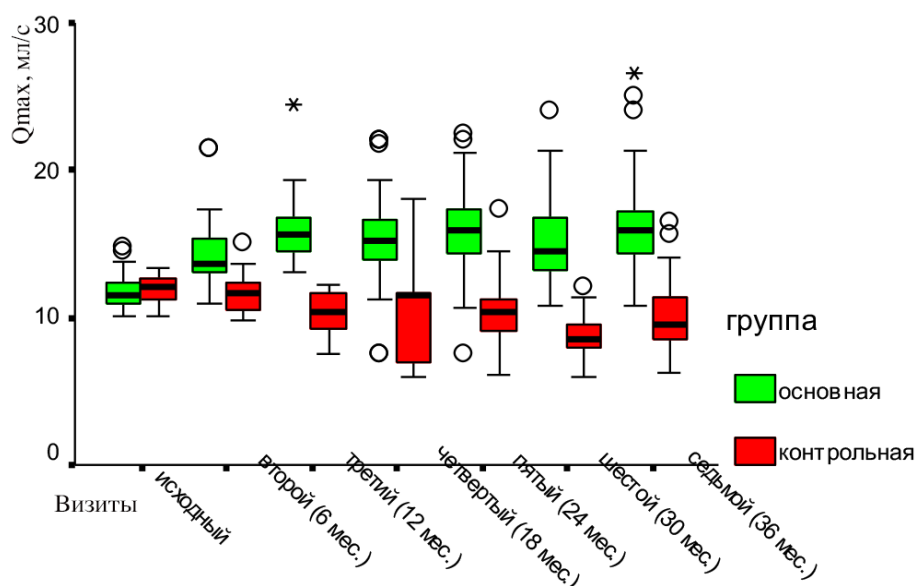


Диаграмма 3 – Динамика качества жизни

С начала исследования произошло достоверное увеличение максимальной и средней скоростей потока мочи в группе пациентов, принимавших S. gerens ($p=0,001$). В группе контроля достоверно снизилась максимальная и средняя скорости мочеиспускания ($p=0,001$).



Диаграммы 4 и 5 – Динамика Q_{max} и Q_{ave}

За время наблюдения отмечено статистически достоверное снижение объема остаточной мочи в основной группе ($p=0,001$). В контрольной группе объем остаточной мочи возрос почти двукратно ($p=0,001$).

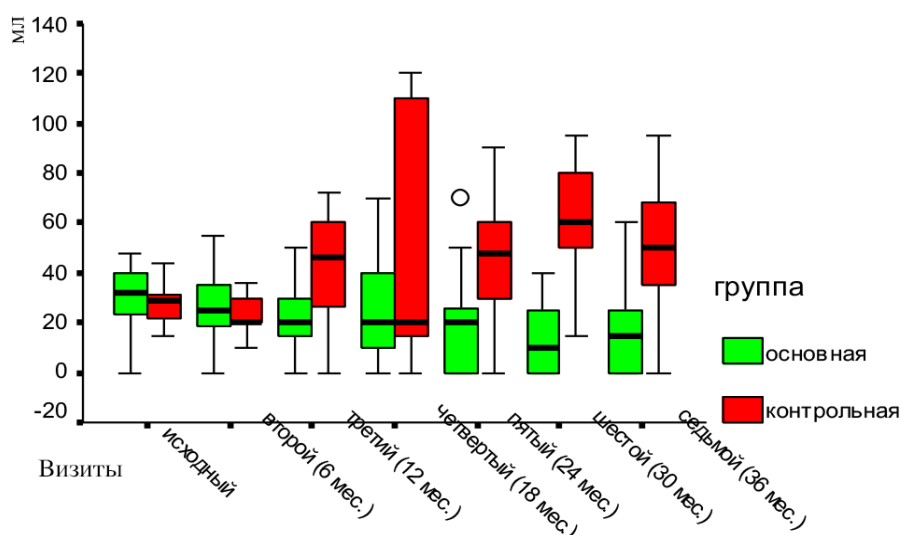


Диаграмма 6 – Динамика объема остаточной мочи

В течение периода наблюдения объем простаты в основной группе достоверно уменьшился ($p=0,001$), в то время как в контрольной группе отмечено увеличение объема простаты ($p=0,001$)

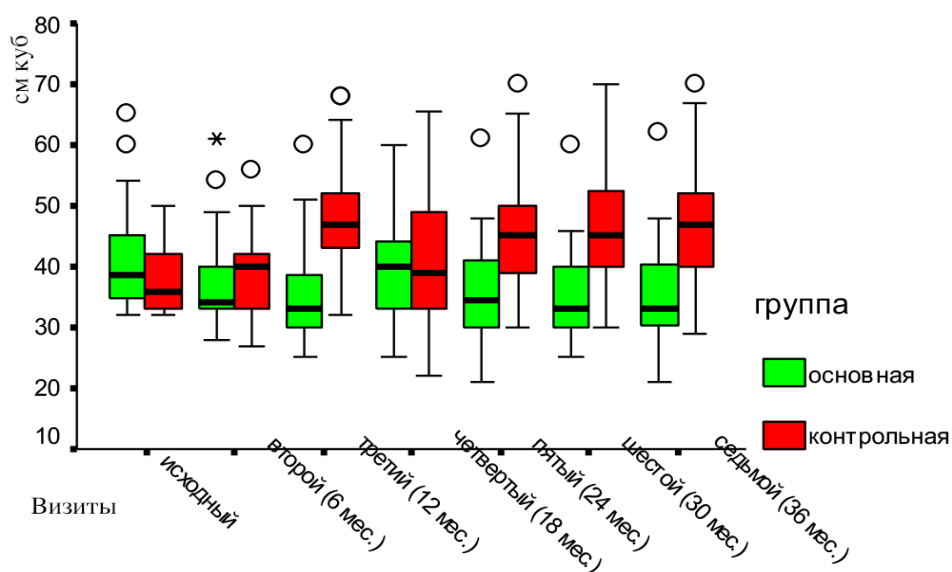


Диаграмма 7 – Динамика объема простаты

Интерес представляет корреляция субъективного критерия эффективности – вопросника IPSS – и объективных параметров: размера простаты, скорости мочеиспускания и объема остаточной мочи.

На представленных диаграммах рассеяния заметна нарастающая с каждым визитом позитивная корреляция между выраженностью симптоматики, определяемой при помощи вопросника IPSS, и объёмом простаты, максимальной скоростью мочеиспускания и объёмом остаточной мочи ($p < 0.001$). Чем ниже становилась выраженность симптомов, тем очевидно выше была максимальная скорость мочеиспускания и меньше объем остаточной мочи. Что касается объема простаты, то чем меньше был балл IPSS, тем меньше была прогрессия объема простаты.

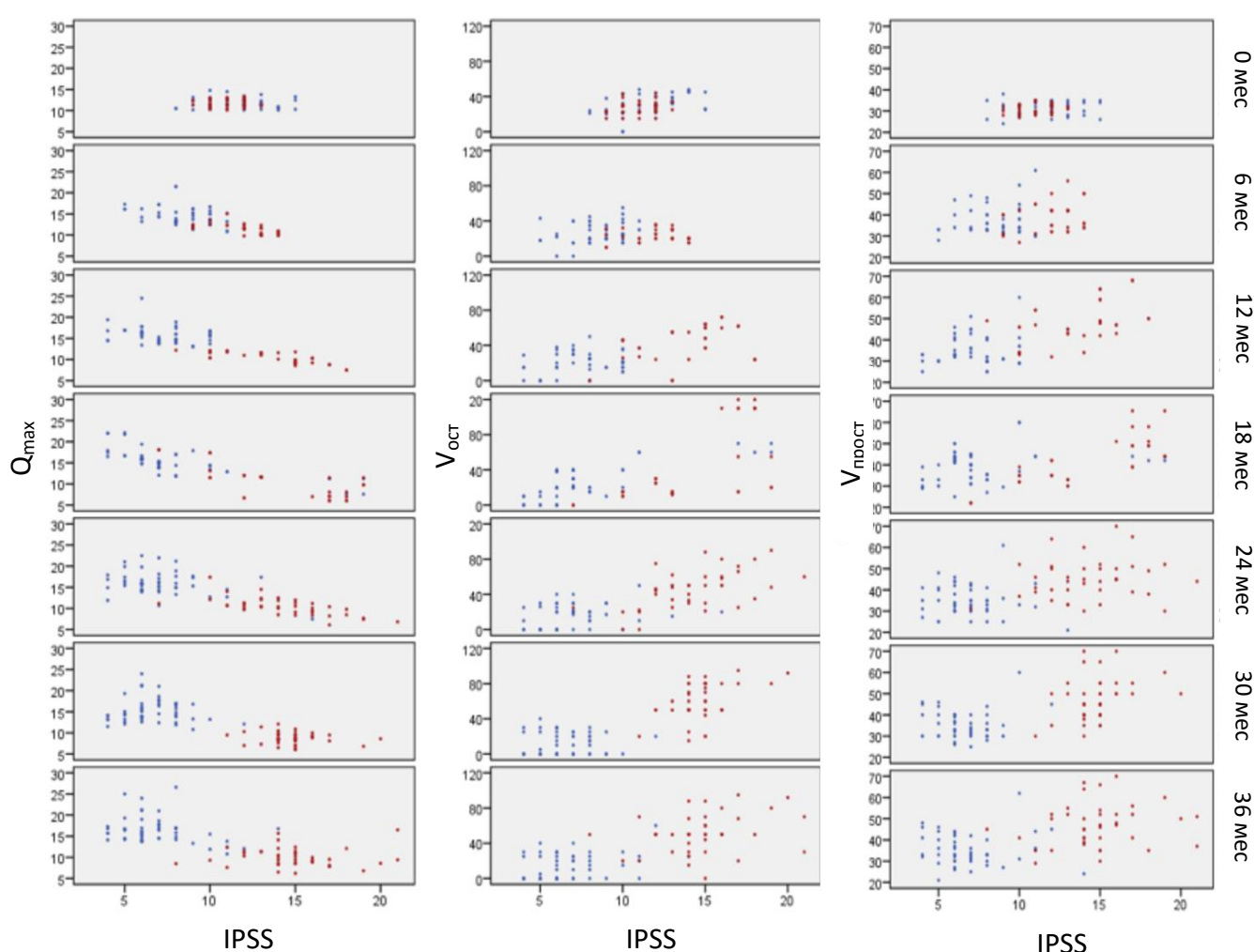


Диаграмма 8 – Корреляция между IPSS и $Q_{\max}$, объёмом остаточной мочи и объёмом предстательной железы. Наблюдения основной группы представлены в синем, а контрольной группы в красном цвете.

Нежелательные явления оценивались также, на каждом визите. У двух пациентов контрольной группы было по одному эпизоду острой задержки мочеиспускания. Пациенты выбыли из исследования и были прооперированы. У одного пациента из контрольной группы и у одного пациента из группы принимавших *S. repens* было отмечено повышение уровня ПСА, потребовавшее выполнение биопсии. Диспепсия как нежелательное явление появилась у 3 пациентов контрольной группы. В группе принимавших *S. repens* у двух пациентов случились эпизоды острой респираторной инфекции, не связанной с приемом препарата. Из исследования выбыло 11 пациентов из контрольной группы и двое из лечебной группы. Основной причиной выбывания (8 пациентов) из контрольной группы послужило ухудшение симптомов и желание получать терапию, двое были оперированы после ОЗМ, одному выполнена биопсия в связи с подозрением на рак простаты (пациент не вернулся в центр после биопсии). В группе принимавших *S. repens* один пациент выбыл в связи с повышением уровня ПСА (рак простаты не подтвердился. В дальнейшем пациент был потерян для наблюдения), а другой решил прервать свое участие в исследовании по причинам, не связанным с состоянием здоровья. К концу исследования количество выбывших, по той или иной причине, пациентов не увеличилось.

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности медикаментозной профилактики прогрессирования ГПЖ при длительном применении экстракта *Serenoa repens* у пациентов с начальной симптоматикой аденомы предстательной железы и факторами риска прогрессирования течения заболевания, что является крайне актуальным для улучшения здоровья и качества жизни мужчин.

Исследование эффективности и безопасности длительного непрерывного применения растительного экстракта *Serenoa repens* у пациентов с риском прогрессирования ГПЖ

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 45 до 60 лет с установленным диагнозом ГПЖ и наличием критериев риска ее прогрессии. В течение 10 лет наблюдалось 38, а в течение 15 лет – 30 мужчин. В виду того, что

исследование подразумевало длительное наблюдение, в нем отсутствует контрольная группа сравнения, из которой с большой степенью вероятности были бы все пациенты. В течение всего исследования пациенты на постоянной основе получали экстракт *S. repens*. Для анализа показателей использовался тест Фридмана (ранговые последовательности).

Из диаграмм и таблиц, представленных ниже (диаграммы 9-18), следует, что на протяжении всего срока наблюдения у пациентов не возникало ухудшения субъективной оценки симптомов нарушенного мочеиспускания. Более того, у пациентов наступало достоверное уменьшение выраженности симптоматики. Качество жизни всех пациентов за время наблюдения достоверно улучшилось, о чем свидетельствуют результаты опроса пациентов, которые так же представлены ниже. Динамика изменения максимальной и средней скоростей мочеиспускания у пациентов, принимавших участие в исследовании, достоверно демонстрирует улучшение обоих показателей, что является крайне важным объективным критерием эффективности длительной постоянной терапии растительным экстрактом *S. repens*. Также, за время наблюдения у пациентов достоверно увеличился объем выделяемой мочи во время мочеиспускания, а так же уменьшился объем остаточной мочи, что свидетельствует об объективном улучшении состояния мочевого пузыря, являющегося крайне важным аспектом коррекции нарушенного мочеиспускания. Другим значимым объективным критерием эффективности лечения пациентов с ГПЖ является динамика размеров простаты. По окончании наблюдения не наблюдалось достоверного роста аденомы простаты. Это является подтверждением, что данный вид терапии позволяет остановить или значительно замедлить прогрессию роста аденомы предстательной железы, что и определяет отсутствие прогрессии симптомов нарушенного мочеиспускания и улучшение функции мочевого пузыря, проявлявшихся в увеличении скоростей мочеиспускания, объема выделяемой мочи и уменьшении объема остаточной мочи. В дополнении к описанным выше параметрам, в качестве одного из признаков отсутствия прогрессии аденомы, отмечены стабильные показатели уровня ПСА.

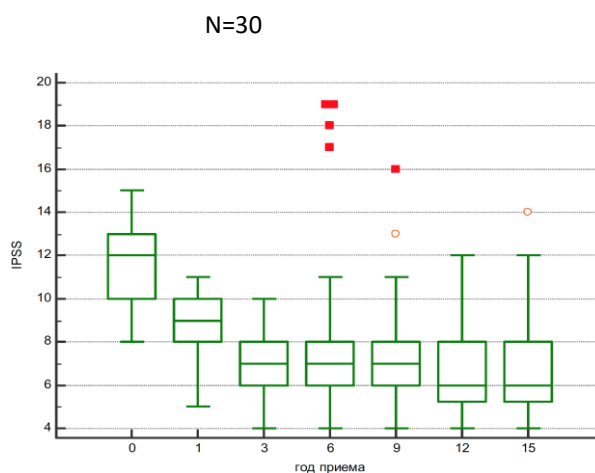
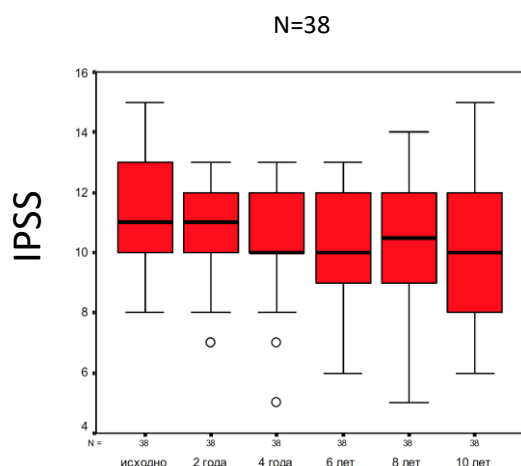


Диаграмма 9 и 10 – Динамика изменения субъективной оценки пациентом симптомов мочеиспускания по шкале IPSS (10 и 15 лет наблюдения)

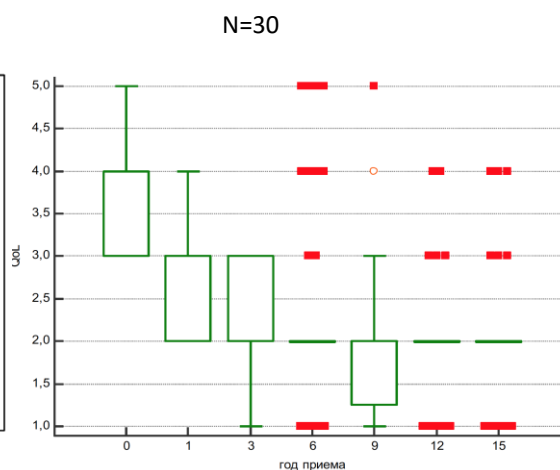
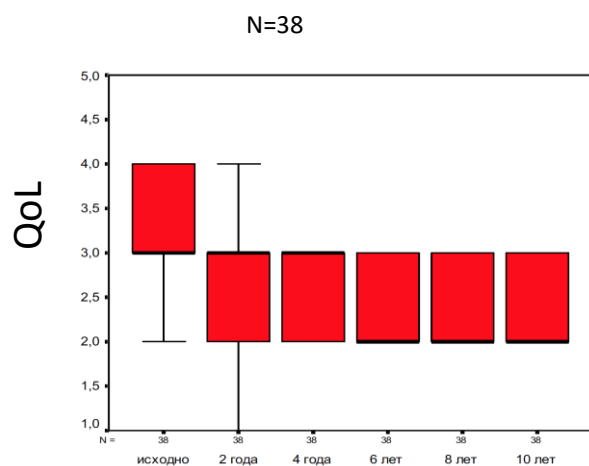


Диаграмма 11 и 12 – Динамика изменения качества жизни (10 и 15 лет наблюдения).

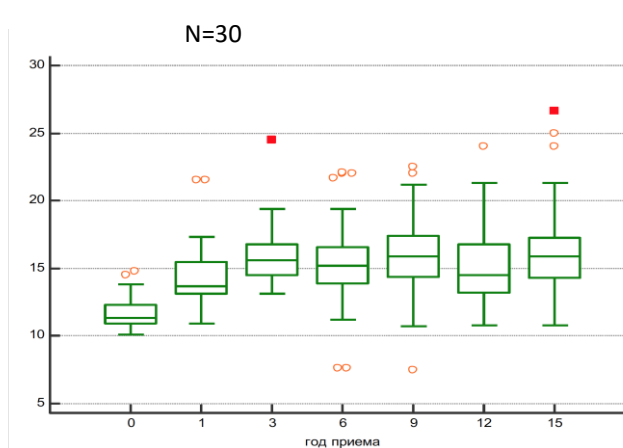
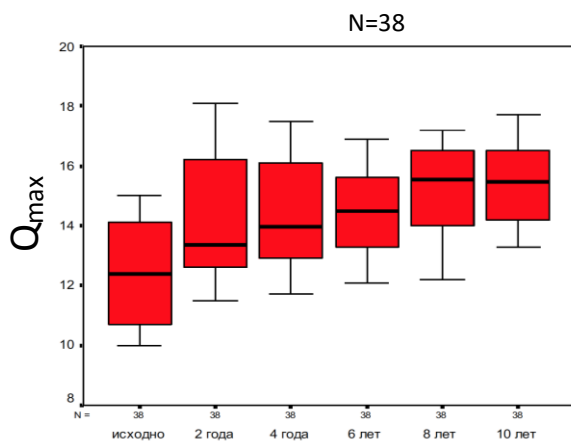


Диаграмма 13 и 14 – Динамика максимальной скорости мочеиспускания

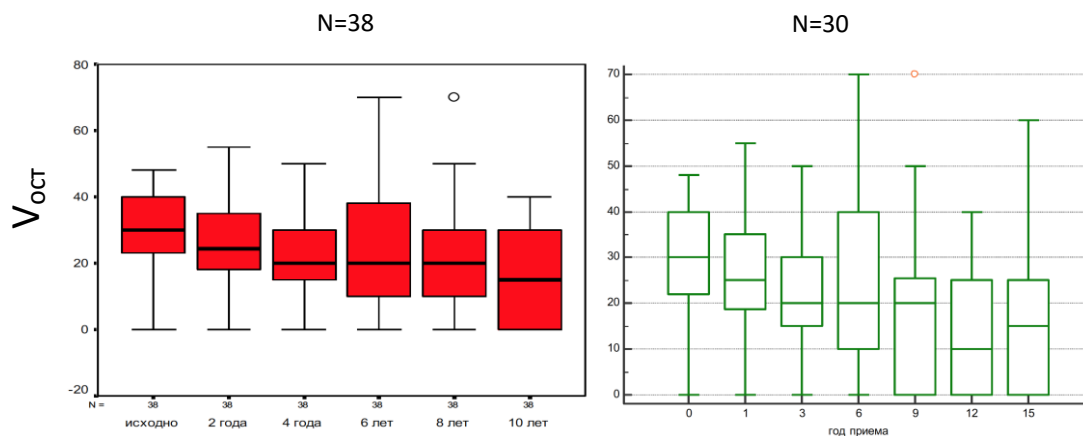


Диаграмма 15 и 16 – Динамика объёма остаточной мочи

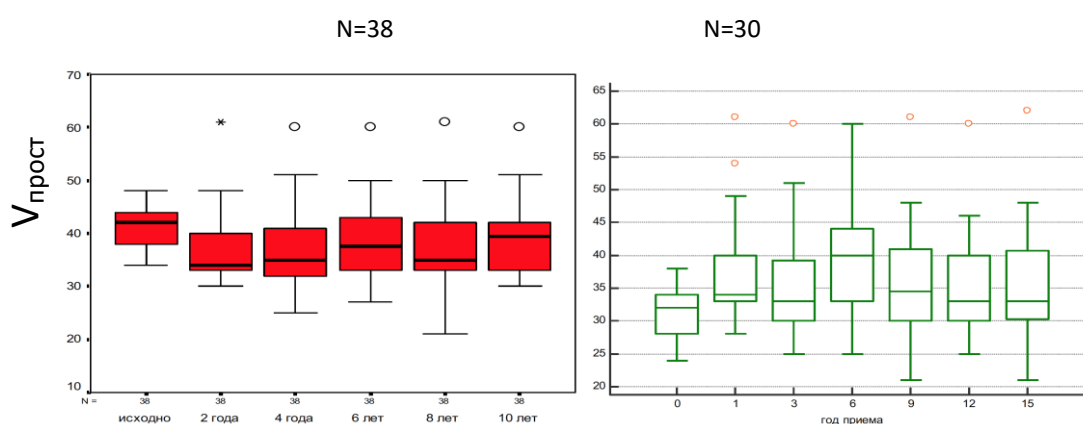


Диаграмма 17 и 18 – Динамика объёма простаты.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что экстракт *Serenoa repens* при длительном непрерывном применении способен являться достоверным инструментом профилактики прогрессирования гиперплазии простаты. За период наблюдения за пациентами не наблюдался достоверный рост объема простаты, не ухудшались показатели мочеиспускания, не увеличивался объем остаточной мочи. Особенно важным результатом исследования явилось улучшение субъективной оценки пациентами своего состояния на протяжении всего исследования. Уровень ПСА в течение срока наблюдения значительно не изменялся.

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что применение растительного экстракта *S. repens* на постоянной основе в суточной дозе 320 мг является эффективным и обладающим высоким профилем

безопасности способом проведения профилактики прогрессии гиперплазии предстательной железы.

Исследование эффективности и безопасности релиз-активного препарата

Афалаза в профилактике прогрессии ГПЖ

Данное исследование получило одобрение в Совете по Этике при Министерстве здравоохранения РФ по статусу «локальный» и «международный». Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения Афалазы – препарата на основе поликлональных аффинно-очищенных антител к ПСА и эндотелиальной NO-синтазе.

Афалаза в течение 12 месяцев у пациентов с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы и риском прогрессии. В исследование включались мужчины в возрасте от 45 до 60 лет с документально подтвержденным диагнозом ГПЖ и факторами риска прогрессии (также как и в представленных ранее исследованиях). Включено было 249 пациентов (125 в лечебную и 124 в контрольную группу).

Анализ результатов по первичному критерию (динамика IPSS) продемонстрировал терапевтическую эффективность препарата Афалаза в лечении пациентов с ГПЖ. Кроме того, оценивалось влияние исследуемой терапии на качество жизни пациентов. Долгосрочная, в течение года терапия привела к уменьшению выраженности симптомов со стороны нижних мочевых путей у пациентов с ГПЖ. Тяжесть нарушений мочеиспускания достоверно снижалась, начиная с первого месяца, и продолжала снижение на всем протяжении лечения. Прием препарата Афалаза значительно эффективнее приводит к регрессу симптоматики ГПЖ по сравнению с плацебо. Максимальный эффект лечения в виде значимого уменьшения суммарного балла IPSS зарегистрирован через 12 месяцев применения исследуемого препарата. Однако через год лечения динамика снижения суммарного балла IPSS не выходила «на плато», что говорит о потенциальных возможностях дальнейшего снижения выраженности симптомов ГПЖ в случае продолжения терапии (диаграммы 19 и 20). Данное положение

требует подтверждения в ходе дополнительных клинических исследований с более продолжительным периодом лечения.

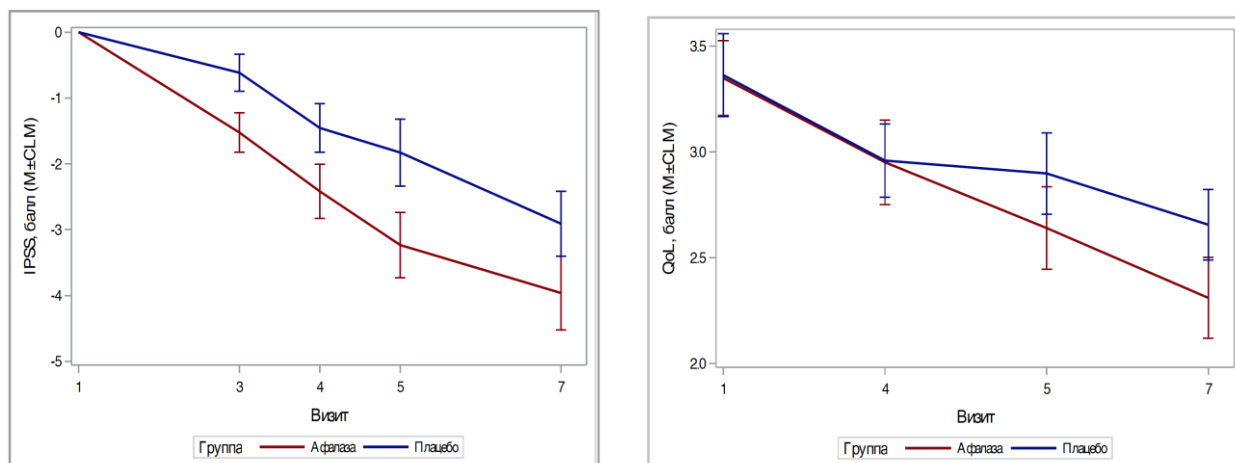


Диаграмма 19 и 20 – Динамика изменения субъективной оценки пациентом симптомов мочеиспускания по шкале IPSS и качества жизни (QoL)

С целью оценки эффективности терапии в качестве вторичных конечных точек проанализирована динамика скоростных показателей потока мочи, объема предстательной железы, объема мочеиспускания и объема остаточной мочи. Анализ изменений показателей комплексного обследования пациентов (шкалы IPSS, урофлоуметрии, ТРУЗИ, концентрации ПСА в крови) позволил отследить динамику факторов риска прогрессирования ГПЖ в процессе 12 месяцев лечения.

Как и ранее проанализированные показатели шкалы IPSS, положительная динамика скоростных показателей потока мочи, объема предстательной железы, объема мочеиспускания и объема остаточной мочи продолжалась в течение всех 12 месяцев применения препарата Афалаза, достигая максимума к окончанию терапии без «выхода на плато», что также может свидетельствовать о целесообразности продления курса лечения.

Среди показателей уродинамики, полученных с помощью урофлоуметрии, максимальная объемная скорость потока мочи считается наиболее объективным и надежным параметром количественной оценки симптомов при ГПЖ. Полученные в ходе исследования результаты по определению остаточной мочи у пациентов подтвердили, что данный показатель отличается достаточно большой

вариабельностью у одного и того же пациента. Именно из-за больших колебаний объема остаточной мочи различия между группами были недостоверны. Вместе с тем, в группе Афалазы в целом получена положительная динамика и ни у одного пациента, в отличие от группы плацебо, не было нарастания объема остаточной мочи за время лечения. Полученные результаты, представленные ниже на диаграммах 21-22 позволяют сделать вывод о выраженном терапевтическом эффекте препарата Афалаза у пациентов с данной патологией.

Применение препарата Афалаза приводит к уменьшению объема простаты через 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с исходным состоянием. Значимый эффект терапии проявлялся в течение первых трех месяцев, положительная динамика продолжалась в течение последующих месяцев приема препарата и сохраняется до окончания 12-месячного курса терапии (диаграмма 23).

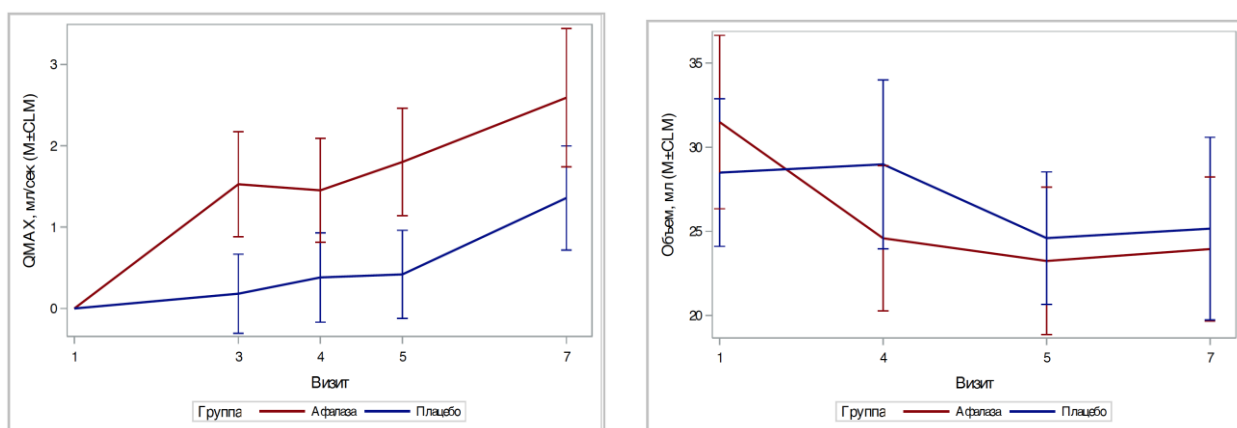


Диаграмма 21 и 22 – Динамика максимальной скорости мочеиспускания и остаточной мочи

Для оценки риска прогрессии ГПЖ использовались известные и доказанные в ходе рандомизированных клинических исследований факторы риска. Суммарное значение факторов риска прогрессии в начале исследования оценивалось как сумма факторов риска, которые пациент имел на момент включения в исследование. Через 6 и 12 месяцев наблюдения оценивалась динамика факторов риска прогрессии (диаграмма 24).

Детализированная оценка в течение 12 месяцев каждого из факторов риска показала, что прием Афалазы в течение 12 месяцев приводит к уменьшению объема простаты и патологических симптомов, ассоциированных с гиперплазией

органа, что было подтверждено результатами инструментальных диагностических методов.

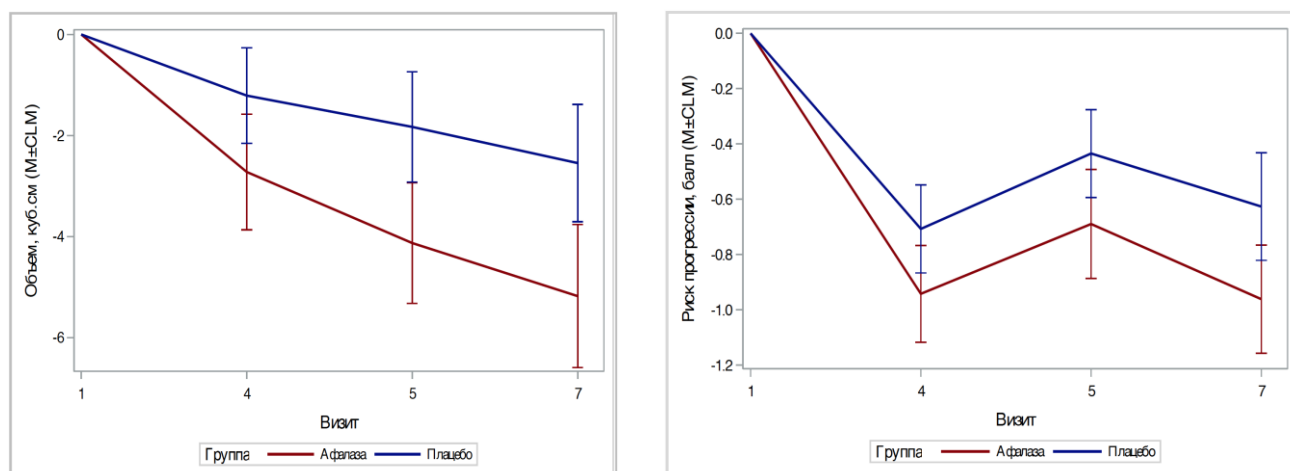


Диаграмма 23 и 24 – Динамика объёма простаты и риска прогрессии

Анализ параметров безопасности показал, что препарат Афалаза безопасен в лечении пациентов с ГПЖ. В ходе исследования не выявлено отрицательного влияния препарата на витальные функции пациентов. Не зарегистрировано ни одного НЯ, имевшего достоверную/определенную связь с исследуемой терапией. Частота развития НЯ в процессе лечения Афалазой не имела значимых различий, по сравнению с плацебо-терапией.

Таким образом, результаты анализа по конечным точкам свидетельствуют, что лечение Афалазой оказывает достоверно значимое, по сравнению с плацебо-терапией, положительное влияние на остановку прогрессии ГПЖ. Выраженный эффект наблюдался уже через 1 месяц приема препарата, положительная динамика прогрессивно нарастала в течение всех 12 месяцев лечения. Если принимать во внимание соотношение пользы лечения и риска развития нежелательных реакций, и особенно профилактический подход к прогрессии СНМ, то становится очевидным преимущество длительного и безопасного лечения препаратом Афалаза, который оставался эффективным на протяжении 12 месяцев лечения и отличался отсутствием зарегистрированных серьезных нежелательных реакций в течение применения.

Апробированная схема лечения в течение 12 месяцев, помимо терапевтического, обладает также профилактическим действием, которое приводит к значимому снижению риска прогрессии ГПЖ.

Эффективное – доказанное в двойном слепом плацебо-контроле – и безопасное терапевтическое воздействие, которое оказывает препарат Афалаза на гиперплазированную простату, реализуется в уменьшении выраженности СНМ и объема простаты, а также сопряженных с ним изменениях функционального состояния мочевыводящих путей. Применение препарата не оказывает влияния на концентрацию ПСА в крови – ни в сторону повышения, ни в сторону снижения, что имеет принципиальное значение для клинической практики. Значимое уменьшение суммарных значений факторов риска прогрессии ГПЖ, доказанное в ходе проведенного исследования, свидетельствует о возможности достижения профилактического медикаментозного контроля над заболеванием на фоне длительного лечения препаратом Афалаза. Данное положение требует подтверждения в ходе дополнительных долгосрочных исследований на больших популяциях пациентов с применением валидированных методов оценки функционального и морфологического состояния предстательной железы и мочевых путей.

Плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности и экономической целесообразности применения α_1 -адреноблокаторов в профилактике развития ОЗМ

Для оценки эффективности применения α_1 -адреноблокаторов в профилактике развития ОЗМ было проведено исследование, в котором приняли участие 180 больных: 86 в лечебной и 94 в контрольной группе, получавшей плацебо. Дизайн исследования заключался в назначении α_1 -адреноблокаторов либо плацебо в пред- и послеоперационном периоде с последующей оценкой развития ОЗМ у пациентов обеих групп.

В группах не наблюдалось достоверных различий – они были сравнимы по возрасту, характеру выполненных оперативных вмешательств, количеству пациентов, страдающих ГПЖ, параметрам мочеиспускания, весу простаты и объему остаточной мочи.

В послеоперационном периоде ОЗМ зарегистрирована у 2 пациентов основной группы, что составило 2,3 %. В контрольной группе ишурия возникла у 16 пациентов, что составило 17 %. Подробнее дизайн и результаты исследования представлены на диаграмме 25.

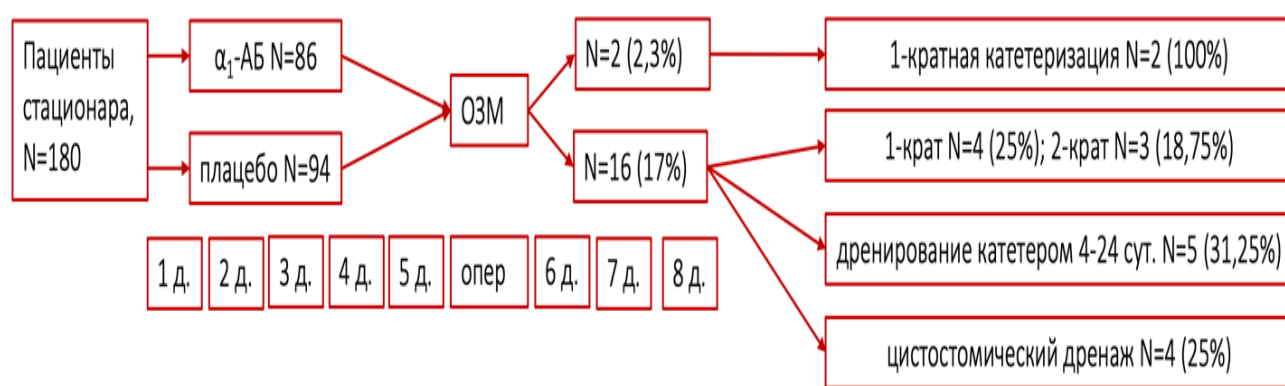


Диаграмма 25 – Дизайн и результаты исследования

Применение α_1 -адреноблокаторов в пред- и послеоперационном периоде позволило существенно снизить риск возникновения послеоперационной ишурии, способствовало восстановлению мочеиспускания после однократной катетеризации у больных, у которых возникла задержка мочеиспускания. Применение α_1 -адреноблокаторов улучшает течение послеоперационного периода и способствует скорейшему выздоровлению пациентов. Фармакоэкономический анализ выявил, что применение α_1 -адреноблокаторов в пред- и послеоперационном периоде позволяет существенно (более, чем в 5 раз) снизить затраты на лечение больных.

Полученные данные позволяют нам рекомендовать α_1 -адреноблокаторы как эффективное средство для снижения частоты послеоперационной ишурии, а также с позиции снижения затрат на лечение больных, подвергающихся

оперативному вмешательству на органах брюшной и грудной полости, верхних мочевых путях и сосудах нижних конечностей.

Применение знаний, полученных в ходе проведенных нами исследований позволит повысить эффективность не только превентивных действий в отношении развития ГПЖ, но и улучшить качество жизни мужчин старше 45-50 лет – мужчин, которые уже накопили богатый жизненный и профессиональный опыт, обладающих определенным благосостоянием и имеющих достаточно физических сил для активного образа жизни. Медикаментозная профилактика позволит добиться значительных успехов в предотвращении возникновения, прогрессии, рецидивов и развития осложнений заболеваний простаты и обеспечить тем самым высокий уровень качества жизни мужчин.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ применения растительного экстракта *Serenoa repens* в дозе 320 мг/сут пациентами с рецидивами ХП как во время лечения в комплексе с другими препаратами, так и вне обострений на постоянной основе продемонстрировал достоверное увеличение показателя максимальной скорости мочеиспускания: Q_{max} у пациентов основной группы в конце исследования составила 19,4 (13,4-24,7) мл/с, а в контрольной группе – 16,6 (11,4-24,2) мл/с. По этому показателю отмечены статистически значимые различия ($p=0,045$).

2. Назначение растительного экстракта *Serenoa repens* пациентам с рецидивами ХП как во время лечения в комплексе с другими препаратами, так и вне обострений на постоянной основе позволяет снизить частоту рецидивов ХП. Количество рецидивов за 5 лет наблюдения у пациентов, принимавших *S. repens* составило: ни одного рецидива – у 33%, один рецидив – у 35%, два рецидива – у 28% и три рецидива – у 5% больных. Количество рецидивов за 5 лет наблюдения у пациентов, не принимавших растительный экстракт *S. repens* составило: ни одного рецидива – у 3%, один рецидив – у 14%, два рецидива – у 20%, три рецидива – у 31% больных, четыре – у 26% и пять – у 6% больных.

3. Назначение растительного экстракта пациентам с рецидивами ХП как во время лечения в комплексе с другими препаратами, так и вне обострений на постоянной основе является достоверным инструментом профилактики возникновения и прогрессии ГПЖ: у пациентов, не принимавших растительный экстракт *Serenoa repens* в течение 5 лет, объем простаты по данным ТРУЗИ был на 15% больше, чем у пациентов, принимавших этот экстракт на постоянной основе.

4. Постоянный прием растительного экстракта *Serenoa repens* в дозе 320 мг/сут позволяет достоверно уменьшить выраженность СНМ и улучшить качество жизни по сравнению с активным наблюдением, на фоне которого данные показатели достоверно ухудшались. Оценка выраженности симптомов в лечебной группе изменилась с 12(8-15) баллов на первом визите до 6(4-11) на финальном. В контрольной группе исходный показатель составил 10(9-12) и 15(10-21) баллов соответственно. Показатели качества жизни в лечебной группе были 4(3-5) балла исходно и 2(1-4) на финальном визите. В контрольной группе качество жизни ухудшилось с 4(3-4) баллов на первом визите до 5(3-6) на финальном.

5. Постоянный прием растительного экстракта *Serenoa repens* позволяет достоверно увеличить максимальную и среднюю скорости мочеиспускания по сравнению с активным наблюдением, на фоне которого данные показатели достоверно ухудшались. За время исследования Q_{max} увеличилась в лечебной группе с 11,4(10,1-14,2) мл/с до 15,9(11,9-24,6), а в контрольной скорость снизилась с 12,1(10,1-13,2) до 9,5(6,5-15,7) мл/с. Показатели средней скорости менялись в лечебной группе с 5,6(3,8-8,2) до 8,5(5,5-12,4), а в контрольной – с 4,1(3,3-5,6) до 4,7(2,7-7,8) мл/с.

6. Постоянный прием растительного экстракта *Serenoa repens* позволяет достоверно уменьшить объем остаточной мочи по сравнению с активным наблюдением, на фоне которого показатели объема остаточной мочи возрастали. За время исследования объем остаточной мочи в лечебной группе составил исходно 32 (7-47) мл и 15 (0-40) в конце исследования, а в контрольной группе эти показатели были 29 (15-43) и 50 (15-92) мл соответственно.

7. Постоянный прием растительного экстракта *Serenoa repens* позволяет достоверно уменьшить объем предстательной железы по сравнению с активным наблюдением, на фоне которого показатели объема простаты возрастали. За время исследования объем простаты в лечебной группе составил исходно 38(32-57) см³ и 33(24-47) см³ в конце исследования, а в контрольной группе эти показатели были 36(32-50) см³ и 47(30-67) см³ соответственно.

8. Анализ результатов длительного постоянного приема растительного экстракта *Serenoa repens* в дозе 320 мг/сут демонстрирует корреляцию субъективных и объективных критериев эффективности, таких как вопросник IPSS и размер простаты, скорость мочеиспускания и объем остаточной мочи. Чем ниже становилась выраженность симптомов, тем очевидно выше была максимальная скорость мочеиспускания и меньше объем остаточной мочи. Что касается объема простаты, то чем меньше был балл IPSS, тем меньше была прогрессия объема простаты.

9. Постоянный прием растительного экстракта *Serenoa repens* не маскирует истинный уровень ПСА, тем самым не препятствует своевременному выявлению рака простаты.

10. Прием растительного экстракта *Serenoa repens* обладает высоким профилем безопасности и может применяться длительно, пожизненно. За весь период наблюдения в рамках наших исследований ни у одного пациента, принимавшего растительный экстракт *Serenoa repens* не было острой задержки мочи. У пациентов присутствовали различные заболевания, как то: респираторные, обострения хронических заболеваний легких, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако ни одно из вышеперечисленных состояний не было связано с приемом исследуемого препарата.

11. Постоянный прием растительного экстракта *Serenoa repens* в дозе 320 мг/сут является достоверным инструментом профилактики возникновения, прогрессии и развития осложнений ГПЖ, что является крайне актуальным для улучшения здоровья и качества жизни мужчин. Результатом длительного

применения растительного экстракта *Serenoa repens* является остановка или замедление прогрессии роста аденомы предстательной железы, отсутствие прогрессии симптомов нарушенного мочеиспускания и улучшение функции мочевого пузыря, проявляющейся в увеличении скоростей мочеиспускания, объема выделяемой мочи и уменьшении объема остаточной мочи. Тенденция стабилизации прогрессирования ГПЖ присутствовала во всех проведенных исследованиях, сохраняясь максимально в течение 15 лет наблюдения.

12. Лечение препаратом Афалаза длительностью 12 месяцев является эффективным у пациентов с ГПЖ и риском прогрессии. Терапевтическая эффективность доказана в условиях двойного слепого плацебо контроля на основании результатов анализа по первичным и вторичным конечным точкам исследования.

13. Применение препарата Афалаза у пациентов с ГПЖ приводит к значимому уменьшению выраженности обструктивных и ирритативных симптомов со стороны нижних мочевых путей, а так же к улучшению качества жизни, достигающему своего максимума через 12 месяцев после начала терапии.

14. Применение препарата Афалаза у пациентов с ГПЖ и риском прогрессии приводит к достоверному улучшению функционального состояния мочевыводящих путей, что подтверждается показателями максимальной и средней объемных скоростей потока мочи, объема мочеиспускания и остаточной мочи.

15. Применение препарата Афалаза у пациентов с ГПЖ и риском прогрессии приводит к уменьшению общего объема предстательной железы, достигающему своего максимума через 12 месяцев после начала терапии.

16. Детализированная оценка в течение 12 месяцев суммарного балла IPSS, параметров урофлоуметрии, объема простаты и уровня ПСА показывает, что прием Афалазы приводит к значимому снижению суммарного значения факторов риска прогрессии ГПЖ.

17. Отсутствие выхода на плато к моменту окончания исследования ключевых показателей отсутствия прогрессии ГПЖ, таких как снижение объема

простаты, выраженность симптоматики, качество жизни, улучшение показателей мочеиспускания, свидетельствуют о потенциальных возможностях профилактики как возникновения, так и прогрессирования и развития осложнений ГПЖ.

18. Лечение препаратом Афалаза является безопасным, что подтверждено на основании мониторинга и анализа жизненно важных показателей, нежелательных явлений, лабораторных маркеров, в том числе, уровня ПСА. В течение 12 месяцев лечения Афалазой не зарегистрированы серьезные нежелательные реакции, а частота нежелательных явлений с вероятной/возможной степенью связи с препаратом не отличалась от таковой в группе плацебо.

19. Не зарегистрировано случаев негативного взаимодействия препарата Афалаза с лекарственными средствами различных классов. Отмечена хорошая переносимость, сочетающаяся с высоким уровнем комплаентности.

20. Применение ААБ в пред- и послеоперационном периоде позволяет существенно снизить риск возникновения послеоперационной ишурии, способствует восстановлению мочеиспускания после однократной катетеризации у больных, у которых возникла задержка мочеиспускания. Применение α_1 -адреноблокаторов улучшает течение послеоперационного периода и способствует скорейшему выздоровлению пациентов.

21. Своевременное начало медикаментозной профилактики экстрактами *S. repens* или релиз-активными препаратами является эффективным не только в отношении возникновения и прогрессии аденомы простаты, но и развития осложнений ГПЖ, поскольку данная профилактика позволяет избежать осложнений в течение всего времени наблюдения в рамках проведенных нами клинических исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Постоянное назначение растительного экстракта *Serenoa repens* в дозе 320 мг/сут в течение 5 и более лет пациентам с рецидивами ХП как во время лечения в комплексе с другими видами терапии, так и вне обострений на постоянной основе позволяет снизить частоту рецидивов ХП и достоверно замедляет возникновение и прогрессию СНМ, обусловленных ГПЖ.

2. Применение растительного экстракта *Serenoa repens* у пациентов с хроническим простатитом, является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным видом медикаментозной профилактики рецидивов воспаления в простате и возникновения ГПЖ.

3. Непрерывное назначение растительного экстракта *Serenoa repens* в дозе 320 мг/сут на постоянной основе в течение от 3 до 15 лет пациентам с начальными проявлениями ГПЖ и факторами риска прогрессии данного заболевания позволяет добиться улучшения объективной и субъективной симптоматики и, тем самым, достоверно замедлить прогрессию СНМ, обусловленных ГПЖ.

4. Длительное, непрерывное применение растительного экстракта *Serenoa repens* у пациентов с начальными проявлениями ГПЖ и факторами риска прогрессии данного заболевания является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным видом медикаментозной профилактики прогрессирования и развития осложнений ГПЖ.

5. Метод активного наблюдения у пациентов с начальными проявлениями ГПЖ и факторами риска прогрессии данного заболевания не позволяет остановить или замедлить прогрессию и развитие осложнений ГПЖ и тем самым не может рекомендоваться в качестве терапевтического метода пациентам с факторами риска прогрессии ГПЖ.

6. В ходе обследования пациентов необходимо выявлять и оценивать все имеющиеся факторы риска прогрессии ГПЖ с целью своевременного начала медикаментозной профилактики ее прогрессии и развития осложнений.

7. Постоянное назначение релиз-активного препарата Афалаза пациентам с начальными проявлениями ГПЖ и факторами риска прогрессии данного заболевания в течение 12 месяцев достоверно замедляет прогрессию СНМ, обусловленных ГПЖ и препятствует развитию осложнений ГПЖ.

8. Постоянное назначение релиз-активного препарата Афалаза пациентам с начальными проявлениями ГПЖ и факторами риска прогрессии данного заболевания в течение 12 месяцев, является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным видом медикаментозной терапии СНМ, обусловленных ГПЖ.

9. Постоянное назначение релиз-активного препарата Афалаза пациентам с начальными проявлениями ГПЖ и факторами риска прогрессии данного заболевания не сопровождалось выходом на плато ключевых показателей прогрессии ГПЖ к моменту окончания исследования, что дает основания предполагать потенциальные возможности профилактики как возникновения, так и прогрессирования и развития осложнений ГПЖ и рекомендовать данный препарат в качестве средства для профилактики развития СНМ.

10. Применение α_1 -адреноблокаторов в пред- и раннем послеоперационном периоде рекомендовано всем пациентам с факторами риска прогрессии ГПЖ, которым предстоит любое плановое хирургическое лечение, поскольку α_1 -адреноблокаторы позволяют существенно снизить риск возникновения послеоперационной ОЗМ, и способствуют скорейшему восстановлению мочеиспускания после однократной катетеризации у больных, у которых все же возникла задержка.

11. Своевременное начало профилактики растительными экстрактами *Serenoa repens* или релиз-активными препаратами исключает необходимость излишне частых посещений пациентом врача, позволяет разгрузить прием в урологических кабинетах и снизить количество хирургического лечения гиперплазии простаты и развития ее осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.Л. Локшин, **Л.Г. Спивак**: Пятилетний опыт лечения пермиксоном (*Serenoa repens*, "Pierre-Fabre Medicament") больных с гиперплазией предстательной железы. // **Урология**, № 1, 2002 год, С. 23-25
2. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.Л. Локшин, Мельников А.В., **Л.Г. Спивак**. Медикаментозная профилактика послеоперационной задержки мочеиспускания. // **Фарматека**, 2004, N 11, С.74–79.
3. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.Л. Локшин, **Л.Г. Спивак**. Эффективность и безопасность Простамола-уно у больных хроническим абактериальным простатитом. // **Урология**, 2006, №1, С.47–50.
4. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.Л. Локшин, **Л.Г. Спивак**. Лечение больных аденомой предстательной железы ингибитором 5 α -редуктазы I и II типа аводартом (дутастерид). // **Урология**, 2006, №6. С. 83–86.
5. Аляев Ю. Г., Винаров А. З., Локшин К. Л., **Спивак Л. Г.** Экстракты *Serenoa repens* в лечении аденомы предстательной железы и хронического абактериального простатита: результаты краткосрочных (3-месячных курсов) лечения. Обзор исследований. // **Урология**, 2007, №2. С. 80–82.
6. Аляев Ю.Г., Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И., Винаров А.З., Комяков Б.К., Ощепков В.Н., Медведев А.А., Журавлев В.Н., **Спивак Л.Г.**, Елисеенко А.Г., Баженов И.В. Результаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон®) у больных хроническим абактериальным простатитом. // **Урология**, 2007, N 5, С.3–7.
7. Винаров А. З., Аляев Ю. Г., Локшин К. Л., **Спивак Л.Г.** О безопасности длительного непрерывного (более 1 года) приема экстракта *Serenoa repens* (пальмы сабаль) у больных аденомой предстательной железы. // **Урология**, №1, 2009, С. 84–86.
8. Ю.Г. Аляев, О.И. Аполихин, Е.Б. Мазо, А.З. Винаров, С.П. Даренков, Ю.Л. Демидко, К.Л. Локшин, А.А. Медведев, О.В. Пермякова, **Л.Г. Спивак**, М.Э.

- Школьников. Эффективность и безопасность Простамола®-уно при лечении больных с начальными проявлениями аденомы предстательной железы и риском прогрессирования: 2 года исследования. // **Урология**, №4, 2009, С. 36–40.
9. Ю.Г. Аляев, О.И. Аполихин, Е.Б. Мазо, А.З. Винаров, С.П. Даренков, Ю.Л. Демидко, К.Л. Локшин, А.А. Медведев, О.В. Пермязова, **Л.Г. Спивак**, М.Э. Школьников. Результаты трехлетнего клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Простамол уно у больных с начальными проявлениями аденомы предстательной железы и риском прогрессирования. // **Урология**, №6, 2010, С. 3–10.
10. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко, **Л.Г. Спивак**. Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы. // **Урология**, №2, 2012, С. 3–10.
11. **Спивак Л.Г.**, Винаров А.З., Евдокимов М.С. Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы с расстройствами мочеиспускания. // **Урология**. 2012. № 6. С. 96–99.
12. 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. 39–43.
13. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко, **Л.Г. Спивак**. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения экстракта *Serenoa repens* у пациентов с риском прогрессирования аденомы предстательной железы. // **Урология**, №4, 2013, С. 30–34.
14. **Спивак Л.Г.**, Гелашвили В.В., Винаров А.З. Неинтервенционное (наблюдательное) исследование применения лекарственного препарата тамсулозин (Профлосин®) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в рутинной клинической практике. **Андрология и генитальная хирургия**. 2014. № 4. С. 44-49.
15. **Спивак Л.Г.** Длительная патогенетическая терапия гиперплазии простаты и хронического простатита: опыт многолетних исследований применения

- препарата Простамол® уно. // **Эффективная фармакотерапия**. 2014. № 15. С. 28–32.
16. **Спивак Л.Г.**, Мельников А.В. Вопросы профилактики острой задержки мочеиспускания после оперативных вмешательств. // **Урология**. 2015. № 6. С. 14–19.
17. Vinarov AZ, **Spivak LG**, Platonova DV, Rapoport LM, Korolev DO. 15 years' survey of safety and efficacy of Serenoa repens extract in benign prostatic hyperplasia patients with risk of progression. Urologia. 2018 May 1;391560318772466. doi:10.1177/0391560318772466. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29741118.
18. Dmitry Pushkar, Andrey Vinarov, **Leonid Spivak**, Konstantin Kolontarev, Mikhail Putilovskiy, Elena Andrianova, Oleg Epstein. Efficacy and safety of Afalaza in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial Central European Journal of Urology. doi: 10.5173/ceju.2018.1803