

Інгібітор 5 α -редуктази дутастерид при лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози: системний огляд та мета-аналіз

М.Г. Романюк, П.В. Аксьонов

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Дутастерид є конкурентним інгібітором ферменту 5-альфа-редуктази, який зазвичай використовують для лікування симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

Мета: визначити ефективність та безпеку дутастериду з точки зору показників, які важливі в клінічній практиці.

Джерела даних. Пошук літератури проводили за допомогою пошукових термінів «гіперплазія передміхурової залози», «гіпертрофія передміхурової залози», «дутастерид», «якість життя», «побічна реакція на ліки». Процес пошуку відповідної інформації тривав до грудня 2020 року з таких джерел, як Embase, PubMed, Кокранівського центрального реєстру контрольованих досліджень.

Вибір дослідження та вилучення даних. Рандомізовані контрольовані дослідження, квазірандомізовані дослідження та систематичні огляди, що оцінюють ефективність дутастериду як у формі монотерапії, так і в комбінації з альфа-адреноблокаторами для лікування чоловіків із ДГПЗ були включені в аналіз. Показниками, що оцінювалися, були: необхідність операції на передміхуровій залозі, епізоди гострої затримки сечі, припинення терапії через побічні явища, кількість пацієнтів, які мали серйозні побічні явища, смертність та порушення сексуальної функції.

Аналіз даних. Було оцінено чотири дослідження, в яких брали участь 1879 пацієнтів. Усі дослідження демонстрували достовірну клінічну ефективність дутастериду щодо необхідності операції на передміхуровій залозі та епізодів гострої затримки сечі, яка була вища за фінастерид при рівних профілях безпеки.

Висновок. На підставі досліджень, включених до системного огляду, статистично значущих відмінностей між двома інгібіторами 5AR фінастеридом та дутастеридом з точки зору профілю безпеки не виявлено. Водночас визначається краща клінічна ефективність дутастериду щодо кількості випадків гострої затримки сечі та необхідності хірургічного втручання.

Ключові слова: дутастерид, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, інгібітори 5-альфа-редуктази.

Dutasteride 5 α -reductase inhibitor in the treatment of benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis

М.Г. Romanyuk, P.V. Aksonov

Dutasteride is a competitive inhibitor of the enzyme 5-alpha-reductase and is commonly used to treat the symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Objective: to determine the efficacy and safety of dutasteride in terms of indicators that are important in clinical practice.

Data sources. The literature was searched using the search terms «prostate hyperplasia», «prostate hypertrophy», «dutasteride», «quality of life», and «adverse drug reaction». Articles were obtained from Embase, PubMed, the Kokhranov Central Register of Controlled Trials, with a search till December 2020.

Study selection and data recovery. Randomized controlled trials, quasi-randomized trials, and systematic reviews evaluating the efficacy of dutasteride, both in monotherapy and in combination with alpha-blockers for the treatment of men with BPH were included in the analysis. Indicators were the need for prostate surgery, episodes of acute urinary retention, discontinuation of therapy due to side effects, the number of patients who had serious side effects, mortality and sexual dysfunction.

Data analysis. Four studies involving 1,879 patients were evaluated. All studies have shown significant clinical efficacy of dutasteride to the need for prostate surgery, with episodes of acute urinary retention that was higher than finasteride with equal safety profiles.

Conclusion. No statistically significant differences between the two 5AR inhibitors finasteride and dutasteride in terms of safety profile were found, based on the studies included in this system review. This determines the best clinical efficacy of dutasteride in terms of the number of cases of acute urinary retention and the need for surgery.

Keywords: dutasteride, benign prostatic hyperplasia, 5-alpha-reductase inhibitors.

Ингибитор 5 α -редуктазы дутастерид при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: системный обзор и мета-анализ

М.Г. Романюк, П.В. Аксенов

Дутастерид является конкурентным ингибитором фермента 5-альфа-редуктазы, который обычно используют для лечения симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Цель: определить эффективность и безопасность дутастерида с точки зрения показателей, которые важны в клинической практике.

Источники данных. Поиск литературы проводили с помощью поисковых терминов «гиперплазия предстательной железы», «гипертрофия предстательной железы», «дутастерид», «качество жизни», «побочная реакция на лекарство». Процесс поиска соответствующей информации длился до декабря 2020 года с таких источников, как Embase, PubMed, Кохрановского центрального реестра контролируемых исследований.

Выбор исследования и сбора данных. Рандомизированные контролируемые исследования, квазирандомизованные исследования и системные обзоры, оценивающие эффективность дутастерида как в форме монотерапии, так и в комбинации с альфа-адреноблокаторами для лечения мужчин с ДГПЖ были включены в анализ. Оцениваемыми показателями были: необходимость операции на предстательной железе, эпизоды острой задержки мочи, прекращение терапии из-за побочных явлений, количество пациентов, имеющих серьезные побочные явления, смертность и нарушение сексуальной функции.

Анализ данных. Было оценено четыре исследования, в которых участвовали 1879 пациентов. Все исследования показывали достоверную клиническую эффективность дутастерида в отношении необходимости операций на предстательной железе, эпизодов острой задержки мочи, которая была выше финастерида при равных профилях безопасности.

Вывод. На основе исследований, включенных в системный обзор, статистически значимых различий между двумя ингибиторами 5АР финастеридом и дутастеридом с точки зрения профиля безопасности не выявлено. При этом определяется лучшая клиническая эффективность дутастерида по количеству случаев острой задержки мочи и необходимости хирургического вмешательства.

Ключевые слова: дутастерид, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы.

5-альфа-редуктаза (5АР) – це фермент, що відповідає за перетворення тестостерону в дигідротестостерон, який впливає на прогресування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

ДГПЗ – поширене та прогресуюче захворювання, яке значно погіршує якість життя, впливає на чоловіків залежно від віку. ДГПЗ діагностують у понад 50% чоловіків віком 50 років і майже у 90% – старших за 80 років [1]. Захворювання характеризується різними симптомами нижніх сечових шляхів, включаючи зменшення струму сечі, неповне випорожнення сечового міхура, частими позивами до сечовипускання і неможливістю вільного випорожнення сечового міхура.

Блокуючи ці ферменти, інгібітори 5АР зменшують концентрацію дигідротестостерону у сироватці крові, що пригнічує збільшення об'єму передміхурової залози [3] і зменшує прогресування захворювання [2]. На сьогодні застосовують два інгібітори 5АР: фінастерид та дутастерид. Фінастерид є селективним інгібітором ізоферменту типу 2, тоді як дутастерид інгібує як тип 1, так і тип 2 [4]. Ця різниця в механізмі дії приводить до більш вираженого зниження дигідротестостерону на фоні застосування дутастерида, ніж фінастерида, проте остаточно незрозуміло, чи зумовлює це клінічно значущу різницю [4, 5].

У літературі існує три системних огляди щодо застосування дутастерида для лікування ДГПЗ [6–8], але ці огляди мали кілька методологічних проблем, які можуть впливати на достовірність результатів. Можливі похибки спричинені як включенням ретроспективних когортних досліджень [6], так і неадекватним засліпленням, пов'язаним із суб'єктивними симптомами [8]. Один огляд включав результати лише одного дослідження [7].

Для вирішення цих методологічних обмежень проведено новий системний огляд та мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Для вивчення ефективності та профілю безпеки використання даного інгібітору 5АР у дорослих чоловіків із ДГПЗ було використано інший методологічний підхід.

Методи

Дослідження було проведено для визначення того, чи є інгібітор 5АР дутастерид (порівняно з плацебо або іншим інгібітором 5АР фінастеридом) у хворих на ДГПЗ безпечним та ефективним з точки зору покращення симптоматики, побічних ефектів та якості життя пацієнтів.

Проаналізовано, наскільки дутастерид має виражену ефективність щодо таких клінічно значущих результатів:

- смертність від усіх причин;
- якість життя;
- необхідність операції, пов'язаної з передміхуровою залозою;
- гостра затримка сечі;
- поліпшення симптомів;
- відмова від лікування через побічну дію;
- кількість пацієнтів, які зазнали побічних ефектів;
- кількість пацієнтів, які зазнали серйозних побічних явищ;
- сексуальна дисфункція.

Критерії прийнятності досліджень:

- перспективні РКД або систематичні огляди, що оцінювали ефективність дутастерида як у формі монотерапії, так і в комбінації з альфа-блокаторами;
- якщо в дослідженні описувався щонайменше один із зазначених вище клінічно значущих результатів;
- якщо застосування дутастерида не було використано для алопеції або попередження чи лікування раку передміхурової залози.

Цільовою популяцією були дорослі чоловіки з ДГПЗ.

Визначення та вибір дослідження

Процес пошуку відповідної інформації тривав до грудня 2020 року з таких джерел, як Embase, PubMed, Кокранівського центрального реєстру контрольованих досліджень. Застосовували такі пошукові терміни: «гіперплазія передміхурової залози», «гіпертрофія передміхурової залози», «дутастерид», «інгібітори 5АР», «якість життя», «побічна реакція на наркотики» і «смертність».

Після видалення дублікатів і скринінгу заголовків і тез були отримані повні тексти обраних статей. Списки літератури включених статей також переглядалися на предмет можливих додаткових досліджень. Якщо у статтях бракувало необхідної інформації для поточного аналізу, була спроба контактувати з авторами досліджень для можливого уточнення.

Отримання даних

Дані з включених досліджень були зібрані на підставі зазначених вище критеріїв. Значення результатів включали:

- зміни показника міжнародної шкали симптомів простати (IPSS),
- необхідність проведення операції,
- зміни епізодів гострої затримки сечі,
- відмову від лікування через побічні ефекти,
- сексуальну дисфункцію,
- пацієнтів, які мали серйозні негативні ефекти,
- загальна кількість побічних ефектів.

Результати вважали клінічно значущими, враховуючи їхній кількісний вплив на догляд за пацієнтами. Для цього дослідження не потрібно було затвердження етичного комітету.

Оцінка якості

Для оцінювання ризику упередженості у включених дослідженнях був використаний Кокранівський інструмент [9]. Два з авторів (М.Г. Романюк та П.В. Аксьонов) самостійно оцінювали ризик упередженості, а розбіжності ухвалювали шляхом консенсусу.

Аналіз даних

Для безперервних результатів досліджень та зведеної статистики використовували середню різницю від вихідного рівня до завершення спостереження із стандартним відхиленням (СВ). Для дихотомічних результатів застосовували коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Коли абсолютний показник середньої різниці не був наданий, він був розрахований на підставі різниці порівняно з базовим показником [9].

Для оцінювання гетерогенності серед досліджень використовували статистичний показник I^2 [1]. Усі дані були проаналізовані з використанням програми Statistical Lab 3.81.

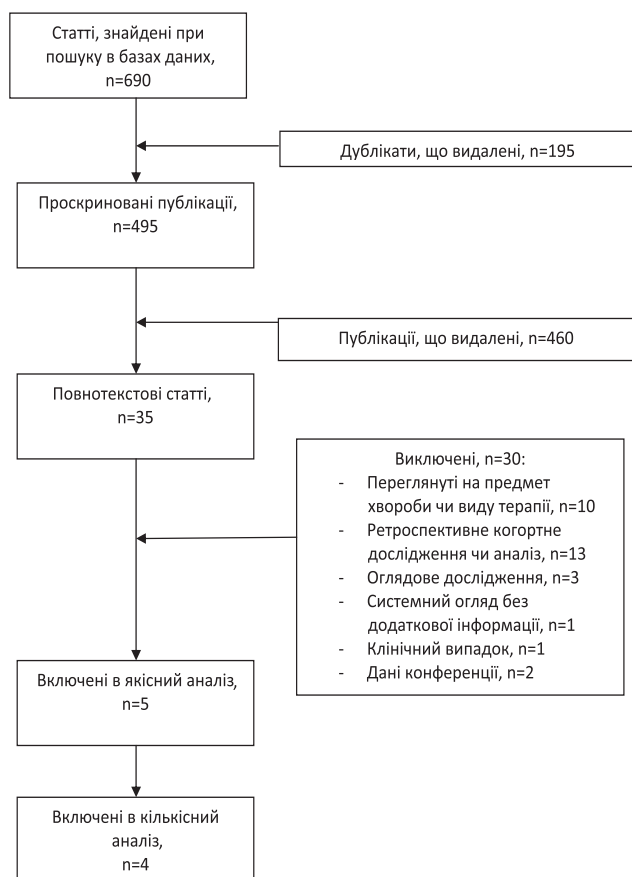


Рисунок 1. Діаграма відбору публікацій.

Результати

Спочатку було ідентифіковано п'ять досліджень [10–14] (рис. 1), з яких одне випробування не мало корисних даних [10], позаяк абсолютна кількість учасників не була вказана; ми намагалися зв'язатися з автором, але відповіді не отримали. З решти чотирьох досліджень [11–14] до остаточного аналізу було включено 1879 пацієнтів. З чотирьох включених досліджень одне було сліпе [14], а три – відкритими [11–13]. Метод рандомізації не був зазначений у жодному з досліджень. Дослідження та характеристики пацієнта наведені у таблиці. У двох із чотирьох досліджень використовували дутастерид як монотерапію [12, 14], тоді як комбінацію з альфа-блокаторами застосовували в інших [11, 13].

У жодному з досліджень не повідомлялося про смертність. Усі дослідження були оцінені як такі, що мають високий ризик упередженості в певних категоріях результатів. Зміни показника якості життя були занадто неоднорідними, щоб їх можна було аналізувати разом, тому висновки описуються узагальнено. Три дослідження оцінювали якість життя за допомогою шкали IPSS [11–13]. Одне з них – дослідження Mohanty та співавторів [11] – продемонструвало статистично значуще покращання порівняно з початковим рівнем при вживанні дутастериду (зменшення на 10,4 бала; $p < 0,001$).

Результати шкали IPSS не суттєво відрізнялися між групами дутастериду та фінастериду в інших двох дослідженнях: Jeong та співавтори [13] фіксували середнє зменшення на 5,8 бала в групі дутастериду та на 5,88 бала в групі фінастериду, в той час як Li та Wang [12] описували зменшення на 6,7 та 6 балів у групах дутастериду та фінастериду відповідно. В усіх дослідженнях ці зміни були достовірні порівняно з початковими показниками. Через брак інформації не вдалося визначити причину неоднорідності результатів за якістю життя у цих трьох дослідженнях.

Про покращання симптомів повідомлялося в одному дослідженні [14]. У цьому дослідженні, за індексом симптомів Американської урологічної асоціації, не було виявлено досто-

Таблиця

Характеристика включених досліджень

Джерело	Тривалість дослідження, міс	Кількість учасників, середній вік	Основні критерії включення	Основні критерії виключення	Лікування	Контроль
Jeong та співат. (2009) [13]	12	n=77 (62,7 року)	Вік понад 50 років, СНМП середнього чи тяжкого ступеня, стабільна доза альфа-блокаторів, об'єм ПЗ – більше 25 мл.	Хронічна ICC, операції на простаті чи яєчках в анамнезі, рак передміхурової залози, ПСА не відповідає нормі, висока вірогідність сечової обструкції, що може потребувати операцію, гостра ЗС, хронічно збільшений об'єм залишкової сечі, вживання 5AP в анамнезі	Дутастерид 0,5 мг + альфузозин 10 мг (або тамсулозин 0,2) щодня	Фінастерид по 5 мг + альфузозин 10 мг (або тамсулозин 0,2 мг) щодня
Li та Wang (2013) [12]	6	n=72 (середній вік не визначався)	ДГПЗ, IPSS >13, Qmax <15 мл/с, ПСА <4 мкг/л, об'єм сечі <150 мл за одне сечовипускання	Рак ПЗ, стриктура сечівника, камені сечового міхура, сечові інфекції, операції в анамнезі, вживання ліків для ДГПЗ протягом останніх 4 міс, серцево-судинна, печінкова, легенева або ниркова недостатність	Дутастерид 0,5 мг	Фінастерид по 5 мг щодня
Mohanty та співат. (2006) [11]	6	n=100 (середній вік не визначався)	40–80 років, ДГПЗ, відсутність показань для операції	Підозра або діагноз раку ПЗ	Дутастерид 0,5 мг + тамсулозин 0,4 щодня на ніч	Фінастерид по 5 мг + тамсулозин 0,4 мг на ніч
Nickel та співат. (2011) [14]	12	n=1630 (66,8 року)	>50 років, ДГПЗ, шкала AAU >12 балів, об'єм простати >30 мл, Qmax <15 мл/с, мінімальний об'єм сечовипускання >125 мл	Об'єм залишкової сечі понад 250 мл, рак ПЗ, операції на ПЗ, гостра чи хронічна ЗС, ПСА <1,5 та >10 нг/мл, використання інгібіторів 5AP в анамнезі	Дутастерид 0,5 мг	Фінастерид по 5 мг щодня

Примітки: 5AP–5-альфа-редуктаза, шкала AAU – шкала Американської асоціації урологів, ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ПЗ – передміхурова залоза, ICC – інфекції сечових шляхів, ЗС – затримка сечі, Qmax – максимальний показник сечовипускання.

вірної різниці у симптомах між дутастеридом та фінастеридом (зниження на 5,8 та 5,5 бала відповідно). Хоча процес був засліплений для обмеження упередженості, він не мав адекватних можливостей для виявлення достовірності різниці.

У двох дослідженнях повідомлялося про необхідність хірургічного лікування передміхурової залози [13, 14], однак в одному з них не було наведено жодного випадку [13], а в іншому не було визначено статистично значущої різниці.

Кількість епізодів гострої затримки сечі описано в трьох дослідженнях [11, 13, 14], у двох з них не було жодного [11, 13]. Достовірно меншу кількість випадків на фоні дутастериду зафіксовано у третьому дослідженні, хоча воно і не було достатньо потужним для виявлення різниці (КСШ 2,47, 95%, ДІ: 0,68–3,19) [14].

Із трьох досліджень, які описували кількість відмов від лікування через побічні явища, лише в одному вони були наявні [14]. У цьому дослідженні хоча і було більше відмов, спричинених побічними ефектами дутастериду, різниця із фінастеридом не була статистично значущою (КСШ 1,10, 95%, ДІ: 0,68–0,75). Так, були відсутні статистично значущі відмінності між дутастеридом та фінастеридом з точки зору загальної кількості пацієнтів із серйозними побічними явищами (КСШ 1,31, 95%, ДІ: 0,87–1,97) або загальної кількості пацієнтів, що мали побічні явища (КСШ 0,94, 95%, ДІ: 0,78–1,14).

Отже, аналіз не продемонстрував різниці між дутастеридом та фінастеридом щодо сексуальної дисфункції (КСШ 0,83, 95% ДІ: 0,64–1,08).

Аналіз чутливості

Видалення досліджень, які мали принаймні один показник, оцінений як високий ризик упередженості, не змінило результатів аналізів будь-яким значущим способом. Дослідження, виключені з цієї метою, мали небагато пацієнтів.

Був проведений аналіз чутливості для оцінювання впливу пацієнтів, які не прийшли для подальшого спостереження після досліджень. Були враховані найгірші сценарії, але також у цих аналізах змін у результатах не відзначалося.

Обговорення

Згідно з описаним вище аналізом відзначається, що дутастерид має клінічно значущу перевагу перед фінастеридом щодо низки показників досліджень, обидва агенти мають виражену ефективність без явної різниці у профілі безпеки.

На сьогодні три системних огляди оцінювали дутастерид порівняно із плацебо та фінастеридом. Gacci та співавтори [7] провели мета-аналіз щодо лікування ДГПЗ та повідомили про результати єдиного наявного на той час дослідження, яке також було включено до поточного огляду [14]. Conte та співавтори [6] не виявили жодного РКД, що напрямку порівнювало ці два інгібітори 5АР, але зробили висновок з трьох ретроспективних когортних досліджень, що дутастерид може бути більш ефективним з точки зору гострої затримки сечовипускання та необхідності хірургічного втручання. Ці висновки дещо схожі з нашими результатами.

У третьому з наведених вище системних оглядів Park і Choi [8] був проведений порівняльний аналіз літератури щодо дутастериду з плацебо та фінастериду. Хоча порівняння дутастериду з фінастеридом виконали лише на предмет побічних ефектів, було визначено, що між цими двома лікарськими засобами немає різниці. Достовірну різницю відзначили між дутастеридом та плацебо щодо показників шкали IPSS, необхідності хірургічного втручання та випадків гострої затримки сечі. Пошук літератури для поточного системного огляду винайшов додаткові три дослідження при розширенні критеріїв пошуку для включення неанглійських та відкритих досліджень. Однак висновки ці додаткові дані суттєво не змінили.

Зміна показника шкали IPSS стала результатом, який не міг бути проаналізований внаслідок неоднорідності. Також

слід зазначити, що три з чотирьох включених досліджень не були сліпими. Оскільки шкала IPSS є суб'єктивним показником, в якому пацієнти оцінюють самостійно власні симптоми, незасліплені дослідження з використанням IPSS мають високий ризик упередженості: якщо пацієнти знають, що отримують експериментальне лікування, вони можуть почуватися більш позитивно із покращанням симптомів.

Дослідження 2012 року продемонструвало, що ефекти, про які повідомляють пацієнти з точки зору суб'єктивних результатів, були значно кращими в незасліплених дослідженнях, ніж у сліпих [16]. Результати одного незасліпленого дослідження [11] засвідчили набагато більше покращення якості життя на фоні дутастериду, ніж терапії з фінастеридом. Проте саме це дослідження було основною причиною негетерогенності у нашому системному огляді, а його виключення під час аналізу чутливості досліджень усувало всю неоднорідність.

Відсутність статистичної значущості в отриманих результатах може пояснюватися недостатньою кількістю учасників. З 1879 пацієнтів, включених до цього мета-аналізу, 1630 були з дослідження Nickel та співавторів [14]. Це дослідження було посилене (збільшена популяція) для виявлення зміни об'єму простати [14], але, можливо, потужність була недостатньо збільшена для виявлення відмінностей в інших результатах. Інші дослідження, навіть якщо вони неадекватно відповідають оціночним показникам, можуть використовуватися для зменшення неточностей у майбутніх мета-аналізах. Крім того, для визначення, чи існують справжні клінічні відмінності між двома агентами, для оцінювання впливу потрібні сліпі дослідження суб'єктивних результатів, таких, як зміна якості життя, щоб бути включеними у майбутні мета-аналізи.

Цей огляд включав лише РКД, в яких повідомлялося про достовірні клінічно важливі результати лікування інгібіторами 5АР для здоров'я.

Нашою метою було застосування клінічних результатів досліджень щодо реальної практики при невідкладній допомозі. Такі показники, як об'єм передміхурової залози та швидкість сечовипускання, є цифрами, які можуть не мати значення для пацієнтів і корелюють з показником якості життя чоловіків [17, 18]. Саме тому ми вважали їх неактуальними під час проведення нашого огляду. Однак деякі клініцисти можуть не погодитися з нашим вибором показників, що може обмежити використання цього огляду у практиці.

Пошук не поширювався на «сіру» літературу, яка може значно обмежувати системний огляд. Цілком можливо, що додаткові результати могли б бути отримані під час проведення аналізу нормативних актів та матеріалів конференцій.

На відміну від попередніх системних оглядів було розглянуто як англійські, так і неанглійські дослідження. Також був використаний інструмент Кохрана для ризику упередженості для оцінювання якості досліджень, який дозволяє отримати більшу прозорість звітування, ніж інші шкали оцінки упередженості [9].

ВИСНОВКИ

На підставі досліджень, включених до системного огляду, статистично значущих відмінностей між двома інгібіторами 5АР фінастеридом та дутастеридом з точки зору профілю безпеки не виявлено. Водночас визначається краща клінічна ефективність дутастериду щодо кількості випадків гострої затримки сечі та необхідності хірургічного втручання. **Використання дутастериду є більш клінічно раціональним і адекватним, враховуючи профіль безпеки препарату.**

Спираючись на даний огляд та результати досліджень щодо ефективності та безпеки використання дутастериду в Україні та світі, **можна рекомендувати препарат Дустарін (виробництва АТ «Київський вітамінний завод», Україна) для лікування пацієнтів з ДГПЗ.**

Відомості про авторів

Романюк Максим Григорович – Відділ сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а. *E-mail: maxxhole14@gmail.com*

Аксѡнов Павло Валерійович – Відділ сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а. *E-mail: aksyonov.pv@gmail.com*

Information about the authors

Romanyuk Maksym G. – Department of Sexopathology and Andrology, Institute of Urology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str. *E-mail: maxxhole14@gmail.com*

Aksonov Pavlo V. – Department of Sexopathology and Andrology, Institute of Urology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str. *E-mail: aksyonov.pv@gmail.com*

Сведения об авторах

Романюк Максим Григорьевич – Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. *E-mail: maxxhole14@gmail.com*

Аксѡнов Павел Валериевич – Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. *E-mail: aksyonov.pv@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Roehrborn C, McConnell J. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh P, Retik A, Vaughan Jr E, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia (PA): W B Saunders; 2002. pp. 1297-330.
2. Naslund M, Regan TS, Ong C, Hogue SL. 5-Alpha reductase inhibitors in men with an enlarged prostate: an evaluation of outcomes and therapeutic alternatives. Am J Manag Care. 2008;14(5 Suppl 2):S148-53.
3. Carson C, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Urology. 2003;61(4 Suppl 1):2-7.
4. Nickel JC. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. Rev Urol. 2004;6 Suppl 9:S31-9.
5. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2179-84.
6. Conte T, Truzzi JC, Tannus G, Fonseca M. Systematic review comparing the efficacy of the 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) dutasteride and finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) [abstract PIH5]. Value Health. 2012;15(4):A192. Also available from: [www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01102-3/abstract](http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01102-3/abstract)
7. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2014;11(6):1554-66.
8. Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. World J Urol. 2014;32(4):1093-105.
9. Higgins J, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; [updated 2011 Mar; cited 2016 Nov 28].
10. Ravish IR, Nerli RB, Amarkhed SS. Finasteride to evaluate the efficacy of dutasteride in the management of patients with lower urinary tract symptoms and enlarged prostate. Arch Androl. 2007;53(1):17-20.
11. Mohanty NK, Singh UP, Sharma NK, Arora RP, Amitabh V. A comparative study of fixed dose of tamsulosin with finasteride vs tamsulosin with dutasteride in the management of benign prostatic hyperplasia. Indian J Urol. 2006;22(2):130-4.
12. Li Y, Wang J. Clinical efficacy and safety analysis of dutasteride in treatment of benign prostatic hyperplasia. Chinese J Androl. 2013;27(7):49-55.
13. Jeong YB, Kwon KS, Kim SD, Kim HJ. Effect of discontinuation of 5alpha-reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. Urology. 2009;73(4):802-6.
14. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int. 2011;108(3):388-94.
15. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. BMJ. 2000;321(7256):255-6.
16. Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, et al. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. BMJ. 2012;344:e1119.
17. Eckhardt MD, Van Enrooij GEP, Boon TA. Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology. 2001;57(4):695-700.
18. Agrawal CS, Chalise PR, Bhandari BB. Correlation of prostate volume with international prostate symptom score and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. Nepal Med Coll J. 2008;10(2):104-7.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2021