

# Место ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы в химиопрофилактике рака предстательной железы

## The role of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the chemoprevention of prostate cancer

Sivkov A.V., Zhernov A.A., Keshishev N.G., Shkabko O.V.

Chemoprevention is the effect aimed at postponing the development of cancer or extension of time to progression. This can be achieved through the use of means slowing down the progression, causing inhibition or reversion of carcinogenesis processes to reduce the risk of developing invasive or clinically significant cancer.

The authors performed a review of data published on the results of clinical studies of chemoprevention.

One of the largest research studied the effect of finasteride as a potential cancer chemopreventive agent, was a study conducted under the auspices of the U.S. National Institute of Cancer and named PCPT. Another large prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled third phase trial dedicated to 5 $\alpha$ -reductase inhibitor – Avodart was REDUCE study. The authors have set out the results and conclusions obtained in these and other studies of prostate cancer chemoprevention.

In addition, this article presents the results of authors' own research on the effect of finasteride on prostate tissue in patients with BPH and PIN. The results of observation of 26 BPH patients, who received finasteride for six months and 10 patients with a similar disease under dynamic control. Thus, preliminary studies have shown: growth of epithelial atrophy, reduction in the incidence of metaplasia, reduction of accompanying inflammation and the potential use of finasteride in patients with BPH and PIN.

The authors demonstrated that finasteride is currently the only drug that reduces the frequency of development of prostate cancer, the effectiveness of which is confirmed in long-term prospective v clinical trials.

А.В. Сивков, А.А. Жернов, Н.Г. Кешисhev, О.В. Шкабко

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

**Х**имиопрофилактика представляет собой воздействие, направленное на замедление процесса развития рака или удлинение времени его прогрессии, которое достигается путем использования средств, замедляющих прогрессию, вызывающих реверсию или ингибацию процессов канцерогенеза с целью снижения риска развития инвазивного или клинически значимого рака. Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой идеальную цель для химиопрофилактики по нескольким причинам. Во-первых, в связи с высокой заболеваемостью [1, 2]. Во-вторых, большой процент РПЖ медленно прогрессирует, что предоставляет возможность вмешаться в развитие болезни у пациентов низкого риска без отрицательного влияния на течение заболевания и выживаемость. Это позволило провести несколько проспективных исследований по динамическому наблюдению за больными РПЖ низкого риска [3, 4]. В-третьих, выявляемые предраковые состояния, такие как простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (HPIN) или атипичная мелкоацинарная пролиферация (Atypical Small Acinar Proliferation, ASAP) создают т.н. «превентивное окно», т.е. период времени, в течение которого возможно вмешательство в развитие заболевания на раннем этапе

канцерогенеза. Группа превентивных исследований Национального института рака (США) определяет PIN как биомаркер возрастающего риска развития рака предстательной железы, что представляется целью для исследований по химиопрофилактике [5, 6].

В настоящее время с целью химиопрофилактики РПЖ испытывается более 20 групп лекарственных препаратов, биологических и химических агентов (финастерид, дутастерид, ликопен, эпигаллат-катехин, индол-3-карбинол, торемифен-цитрат, статины, витамин Е, селен, кальцийтриол, люпеол, фисетин и делфинидин, резвератрол и др.). Ведется поиск наиболее эффективных и безопасных средств для длительного применения. Еще одним вопросом является определение маркеров достоверной оценки ответа на проводимую терапию.

В течение последних 30 лет опубликовано большое число работ, описывающих свойства потенциальных хемопревентивных агентов *in vitro*, значительное число экспериментов *in vivo* и лишь отдельные исследования хемопревенции в клинике. Сложность изучения проблемы химиопрофилактики связана с необходимостью многолетнего наблюдения за большими когортами практически здоровых мужчин, что имеет серьезные организационные трудности и очень дорого. Между тем, только такое длительное наблюдение позволяет получить до-

стоверные научные данные о вероятности возникновения РПЖ среди тех, кто получает химиопрофилактику и тех, кто ее не получает (контрольная группа). Поэтому клинические исследования в области хемотерапии, в большинстве случаев, ограничиваются пилотными проектами с включением ограниченного числа пациентов группы риска в отношении РПЖ (наиболее часто с НРПН).

### ФИНАСТЕРИД ДЛЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Широкомасштабные исследования финастерида привели к появлению новых данных в области понимания механизмов действия этого препарата, его влияния на ткань предстательной железы, клинической эффективности и безопасности, а также новых направлений его применения.

Влияние финастерида на обмен тестостерона в предстательной железе давно привлекло к нему внимание специалистов как к потенциальному средству химиопрофилактики РПЖ [7]. Оценить подобные возможности препарата удалось только после завершения масштабного исследования, проведенного под патронажем Национального института рака США и получившего название PCPT [8]. В него были включены 18 882 мужчины старше 50 лет, без изменений, подозрительных в отношении РПЖ при осмотре *per rectum*, уровнем ПСА менее 3 нг/мл и показателем IPSS менее 20 баллов. Всем пациентам на начальном этапе исследования была произведена биопсия предстательной железы, по результатам которой исключили лиц с РПЖ и дисплазией высокой степени (НРПН). В течение 3 мес. все участники исследования получали плацебо, после чего были рандомизированы на две примерно равные группы, одна из которых ( $n = 9423$ ) получала финастерид в дозе 5 мг/сут., а другая ( $n = 9459$ ) – плацебо. Контрольные биопсии выполняли в ходе программы «по показаниям» – при превышении уровня ПСА в 4 нг/мл, и всем

пациентам – по ее завершении. Исследование продолжалось 7 лет. В итоге РПЖ был диагностирован у 18,4% пациентов, принимавших финастерид, и у 24,4% – плацебо. Таким образом, прием финастерида снижал относительный риск развития заболевания на 24,8% ( $p < 0,001$ ) [9]. У подавляющего числа пациентов с опухолью выявлен локализованный рак T1-2 (97,7-98,4%). Однако при лечении финастерилом по сравнению с плацебо достоверно чаще обнаруживались опухоли высокой градации по Глисона (7-10): 37% и 22,2% соответственно. По результатам исследования PCPT можно сделать следующие выводы:

- финастерид предотвращал или замедлял развитие РПЖ;
- прием финастерида достоверно уменьшал частоту возникновения РПЖ на 24,8% по сравнению с плацебо.

Эффект финастерида необходимо оценивать с учетом более высокой частоты встречаемости РПЖ высокой градации по Глисона. Этот факт вызывает оживленную дискуссию о перспективах использования ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы для химиопрофилактики РПЖ. С одной стороны, увеличение частоты более злокачественных опухолей может быть связано со снижением внутриклеточного уровня дегидротестостерона (ДГТ) в ткани предстательной железы и «селекцией» низкокодифференцированных новообразований за счет подавления более дифференцированных. Это мнение подтверждается данными о высокой частоте низкокодифференцированного РПЖ у мужчин с низким уровнем тестостерона [10-12]. С другой стороны, сторонники применения финастерида считают, что при оценке результатов исследования PCPT были допущены методологические неточности. Их аргументы сводятся к следующему. Во-первых, в «небольшой» железе, уменьшившейся в объеме на фоне применения финастерида, при мультифокальной биопсии опухоль выявить легче. Во-вторых, изменения в клетках

предстательной железы, вызванные финастерилом, при гистологическом исследовании могут лишь «напоминать» низкокодифференцированный рак, таковым, по сути, не являясь, т.е. гистологическая картина и градация по Глисона, наблюдаемые после применения гормонально-активных средств типа финастерида, не отражают истинной агрессивности опухоли [13-14]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения рекомендует при принятии клинических решений не ориентироваться на градацию опухолей после терапии, связанной с андрогенной депривацией [15]. И, наконец, средние показатели по шкале Глисона у пациентов, лечившихся финастерилом и впоследствии перенесших радикальную простатэктомию, не отличались от таковых группы плацебо.

В то время как результаты биопсии давали разницу 42,7% против 25,4% ( $p < 0,001$ ) для опухолей высокого грейда, обнаруженных в группах финастерида и плацебо, соответственно, при простатэтомии эта разница оказалась незначительной (46,4% против 38,6%,  $p = 0,10$ ) [16].

В мае 2009 г. в журнале *European Urology* была опубликована работа [17], посвященная фармакологическим подходам к снижению риска развития РПЖ. По мнению авторов в настоящее время возможно снизить риск развития рака предстательной железы. Был произведен научно обоснованный обзор терапевтических подходов, рисков и преимуществ профилактики РПЖ. Особое внимание уделялось данным об ингибиторах 5 $\alpha$ -редуктазы. Авторами был произведен поиск в библиографической базе данных MEDLINE статей по химиопрофилактике, профилактике или снижению риска развития рака предстательной железы с 2003 г. Опубликованные данные подтверждают возможность использования финастерида с целью снижения риска развития РПЖ у хорошо отобранных пациентов. *Начальная концепция, заключающаяся в том, что фи-*

*настерид повышает частоту рака предстательной железы низкой степени дифференцировки, при более детальном анализе не нашла подтверждения.*

Коллективом авторов из США было обращено внимание на исследования по профилактике РПЖ и их внедрению в клиническую практику [18]. В данной статье приводятся доказательства того, что финастерид снижал общий риск развития РПЖ на 30% и риск развития клинически незначимого рака, включая низкодифференцированные опухоли. Для опухолей с показателем Глисона менее 6 финастерид приводил к снижению риска развития рака на 34%, а для опухолей с показателем Глисона более 7 – на 27%. Влияние финастерид на сексуальную функцию оказалось минимальным. Таким образом, сделан вывод о возможности снижения риска развития РПЖ у мужчин старше 55 лет при помощи финастерид, обладающего высокой степенью безопасности и минимальными побочными эффектами.

Имеются две теории, предполагающие ответ на вопрос почему заболевания высокого грейда чаще диагностируются при приеме ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы [19]: данная группа препаратов уменьшает объем простаты, что повышает шанс обнаружения рака простаты высокого грейда в случаях его наличия [20]; ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, снижая контаминацию от ДГПЖ, повышают чувствительность ПСА и пальцевого ректального исследования в диагностике заболеваний высокого грейда [21, 22].

С целью создания доказательных рекомендаций по использованию ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы (5 $\alpha$ R) в химиопрофилактике рака предстательной железы Американской ассоциацией урологов были созданы и опубликованы рекомендации, основанные на 15 рандомизированных клинических исследованиях [23]. Предлагается обсуждать с пациентами, не имеющими симптомов заболевания предстательной железы, с уровнем ПСА менее 3 нг/мл,

преимущества применения в течение 7 лет ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы в качестве профилактики РПЖ. В связи с тем, что у мужчин, принимающих ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, наблюдается 50% снижение уровня ПСА, авторы не смогли рекомендовать референсное значение этого маркера в качестве отправной точки для проведения биопсии предстательной железы.

Исходя из этого, перед назначением ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы необходимо информировать пациентов:

- о том, как ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы снижают частоту РПЖ, и о том, что они не могут снизить риск развития РПЖ до нуля;
- обсудить вероятность развития низкодифференцированного РПЖ, наблюдаемое в исследовании PCPT;
- известить о постепенном развитии эффектов 5 $\alpha$ -редуктазы, а также о том, что влияние этих препаратов на смертность от РПЖ и увеличение продолжительности жизни до конца не изучено;
- информировать о возможности побочных эффектов, влияющих на половую жизнь;
- информировать об уменьшении симптомов нижних мочевых путей (СНМП).

### **ДУТАСТЕРИД ДЛЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В последнее время появились публикации, посвященные дутастериду – еще одному синтетическому ингибитору. В отличие от финастерид этот препарат относится к 6-азастероидам и позиционируется как эффективный конкурентный ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы типов 1 и 2. Одна из первых работ о его клиническом применении опубликована еще в 1999 г. [24]. Дутастерид в дозе 0,5 мг через 4 недели наблюдения снижал уровень дегидротестостерона (ДГТ) на 90% и на 94% – к 24-й неделе приема препарата. В эти же сроки при лечении финастеридом уменьшение ДГТ составило 67 и 76% соответственно. В

то же время, первые результаты клинического сравнения этих препаратов не выявили преимуществ нового лекарственного средства по сравнению с финастеридом.

Коллектив авторов во главе с Musquera M. в 2008 г. опубликовали данные исследования REDUCE, в котором дутастерид исследовался в качестве средства профилактики РПЖ [25]. Оно представляет собой четырехлетнее проспективное мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование третьей фазы, изучающее результаты применения дутастерида у мужчин, имеющих высокий риск развития РПЖ. В исследование было включено 8000 мужчин 50-75 лет, получающих 0,5 мг дутастерида или плацебо. Уровень ПСА колебался от 2,5 до 10 нг/мл у лиц 50-60 лет или от 3,0 до 10 нг/мл – у пациентов 60-75 лет. Процент свободного ПСА составлял 25% или меньше. При биопсии из 6-12 точек, произведенной за 6 месяцев до включения в исследование, у всех пациентов не было выявлено признаков РПЖ или HPIIN [26]. Первичными конечными точками являлись результаты гистологического исследования биопсийного материала предстательной железы, производимой через 24 и 48 месяцев. Предварительные данные свидетельствовали о снижении частоты РПЖ в группе больных, принимавших дутастерид, и продемонстрировали повышенную экспрессию 5 $\alpha$ -редуктазы 1 типа в ткани предстательной железы. Имеются также данные, опубликованные в 2003 г. Thomas L.N. et al. о том, что при некоторых злокачественных заболеваниях предстательной железы имеется повышенная экспрессия 5 $\alpha$ -редуктазы 1 типа [27].

Ретроспективный анализ данных трех исследований эффективности и безопасности дутастерида у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), опубликованный в 2002 г., также допускает, что при приеме дутастерида снижается частота развития РПЖ [28].

# Альфаинал®

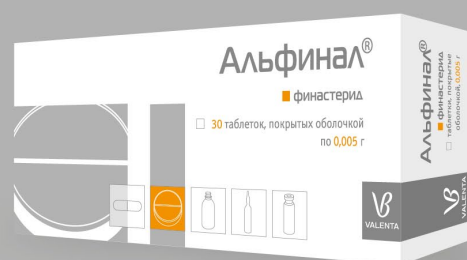
финастерид



## Ответственные решения мужских проблем

- ✓ Снижает вероятность хирургического вмешательства
- ✓ Улучшает уродинамические показатели
- ✓ Снижает риск острой задержки мочи
- ✓ Улучшает качество жизни пациентов
- ✓ Предотвращает прогрессирование ДГПЖ

ОАО «ВАЛЕНТА ФАРМ»  
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, стр. 2  
Тел.: (495) 933 60 80. Факс: (495) 933 60 81



В 2010 г. была опубликована статья [29], посвященная влиянию дутастерида на риск развития РПЖ по результатам исследования Gerald L. Andriole и соавт. В исследование было включено 8122 мужчин с высоким риском рака простаты, основываясь на возрасте, уровне ПСА и результатах предшествующих биопсий. Участники наблюдались 4 года в рамках мультицентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования параллельных групп, принимая дутастерид по 0,5 мг в день, либо плацебо. В течение четырехлетнего периода у 19,9% мужчин в группе дутастерида и у 25,1% мужчин в группе плацебо был диагностирован РПЖ. Это снижение частоты РПЖ наблюдалось преимущественно по Глиссону от 5 до 6. Таким образом, среди мужчин с высоким риском развития РПЖ дутастерид снижает частоту развития РПЖ и улучшает клинические проявления гиперплазии предстательной железы. По мнению авторов данной работы, дутастерид может рассматриваться как метод лечения больных с высоким риском развития РПЖ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Возвращаясь к результатам РСРТ, необходимо отметить, что в исследование включались только пациенты с «чистой» ДГПЖ и не изучалось влияние финастерида на риск развития РПЖ при уже существующей дисплазии простатического эпителия (PIN). В связи с этим нами было проведено пилотное исследование действия финастерида на ткань предстательной железы у пациентов с ДГПЖ и PIN [30, 31]. Проанализированы результаты наблюдения за 26 больными ДГПЖ, которые на протяжении 6 месяцев получали финастерид (5 мг/сут.) и 10 пациентами с аналогичным заболеванием, находившимися под динамическим контролем. Средний возраст пациентов, составивших основную группу, был 70,4 лет, в

контрольной группе – 63,7 лет. Основная и контрольная группы до начала лечения финастеридом достоверно не различались по показателям ПСА и объему предстательной железы. У пациентов обеих групп был зарегистрирован повышенный уровень ПСА сыворотки крови: до 10,4 нг/мл в основной группе и до 7,9 нг/мл – в контрольной. Средний объем предстательной железы составил 67,0 см<sup>3</sup> и 72,6 см<sup>3</sup> соответственно.

Всем пациентам до и после лечения выполнялись мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением. Необходимое число биоптатов определялось в зависимости от объема предстательной железы и колебалось от 6 до 12. Эффект финастерида на ткань предстательной железы оценивали по влиянию на пролиферативную активность эпителия, воспаление ткани предстательной железы, степень метаплазии эпителия, гистологическую форму ДГПЖ, стромально/эпителиальное соотношение, частоту PIN высокой и низкой степени. Воздействие препарата на пролиферативную активность эпителия соотносилось со стадией развития пролиферативных центров по классификации НИИ урологии, разработанной Кудрявцевым Ю.В. и соавторами [32].

По результатам исследования выявлена значительная трансформация морфологической структуры предстательной железы, отражающая угнетение пролиферативной активности эпителия. Отмечено уменьшение с 31 до 12% числа центров I-II типов с активной пролиферацией простатического эпителия на фоне увеличения с 27 до 52% количества центров IV-V типов, характеризующихся его атрофией. Эти изменения были выявлены у 95% пациентов. Так, до начала лечения у 24% больных была выявлена преимущественно железистая форма ДГПЖ, у 62% – стромально-железистая и лишь у 5% – стромальная. Через 6 месяцев лечения часто-

та стромальной формы увеличилась до 33%, частота железистой формы и стромально-железистой уменьшилась соответственно до 17 и 50%. В результате этого статистически значимо изменилось стромально/эпителиальное соотношение в ткани предстательной железы, увеличившись примерно в два раза: с 2,21 до лечения до 4,75. Динамика воспаления ткани предстательной железы оценивалась по изменению площади, занимаемой в микропрепарате лимфогистиоцитарными инфильтрациями. Отмечено статистически достоверное уменьшение площади воспаления в биоптатах пациентов, получавших финастерид: с 52% в начале лечения до 21% после лечения и степени агрессивности воспаления соответственно с 2,06 до 1,06 (на 49%). Степень агрессивности рассчитывалась как соотношение лимфоидных и полиморфноядерных лейкоцитов. Если до начала лечения у всех пациентов, согласно критериям включения в исследование, диагностировался PIN высокой или низкой степени, то после 6 месяцев приема финастерида было отмечено снижение числа пациентов с HPIN с 73 до 13%, при одновременном увеличении частоты LPIN с 27 до 40% и появления в основной группе 47% мужчин, у которых PIN не определялся совсем.

Таким образом, исследования применения финастерида у пациентов с ДГПЖ и PIN показали:

- у 95% пациентов отмечено снижение пролиферации эпителия на 19%;
- увеличение стромально/эпителиального соотношения ткани в 2,54 раза;
- у 100% пациентов уменьшение площади воспаления на 31% и степени агрессивности воспаления на 49%;
- снижение числа пациентов с HPIN с 73 до 13%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ингибиторы 5αR остаются единственной

группой препаратов, снижающих частоту развития рака предстательной железы, их эффективность подтверждена в долгосрочных проспективных клинических иссле-

дованиях третьей фазы. Несмотря на то, что возрастающая частота низкодифференцированного рака при приеме ингибиторов 5αR до сих пор является предметом дис-

куссий, эти препараты могут применяться для химиопрофилактики рака предстательной железы у мужчин, имеющих симптомы нижних мочевыводящих путей. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, химиопрофилактика, ингибитор 5α-редуктазы, финастерид, дутастерид.

**Keywords:** prostate cancer, chemoprevention, 5α-reductase inhibitors, finasteride, dutasteride.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M.J. Cancer statistics, 2006 // *CA Cancer J Clin.* 2006. Vol. 56, № 2. P. 106-130.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2011. № 1. С. 4-10.
- Donavan J., Lane A., Hamdy M., et al. Evaluating screening and treatment for localised prostate cancer concurrently: the ProtecT study // Presented at the American Society of Clinical Oncology, Orlando, 2005.
- Klotz L.H. Active surveillance with selective delayed intervention: walking the line between overtreatment for indolent disease and undertreatment for aggressive disease // *Can J Urol.* 2005. Vol. 12, Suppl 1. P. 53-57.
- Kelloff G.J., Boone C.W., Crowell J.A., Nayfield S.G., Hawk E., Malone W.F., Steele V.E., Lubet R.A., Sigman C.C. Risk biomarkers and current strategies for cancer chemoprevention // *J Cell Biochem Suppl.* 1996. Vol. 25. P. 1-14.
- Greenwald P. Cancer risk factors for selecting cohorts for large-scale chemoprevention trials // *J Cell Biochem Suppl.* 1996. Vol. 25. P. 29-36.
- Gormley G.J., Brawley O., Thompson I. The potential application of finasteride for chemoprevention of prostate cancer // *Ann N Y Acad Sci.* 1995. Vol. 768. P. 163-169.
- Thorpe J.F., Jain S., Marczylo T.H., Gescher A.J., Steward W.P., Mellon J.K. A Review of Phase III Clinical Trials of Prostate Cancer Chemoprevention // *Ann R Coll Surg Engl.* 2007. Vol. 89, № 3. P. 207-211.
- Thompson I.M., Klein E.A., Lippman S.M., Coltman C.A., Djavan B. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective // *Eur Urol.* 2003. Vol. 44, № 6. P. 650-655.
- Ishikawa S., Soloway M.S., Van der Zwaag R., Todd B. Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer // *J Urol.* 1989. Vol. 141, № 5. P. 1139-1142.
- Prehn R.T. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59, № 17. P. 4161-4164.
- Schatzl G., Madersbacher S., Haitel A., Gsur A., Preyer M., Haidinger G., Gassner C., Ochsner M., Marberger M. Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer // *J Urol.* 2003. Vol. 169, № 4. P. 1312-1315.
- Bostwick D.G. Prostatic adenocarcinoma following androgen deprivation therapy: the new difficulty in histologic interpretation // *Anat Pathol.* 1998. № 3. P. 1-16.
- Yang X.J., Leckell K., Short K., Gottesman J., Peterson L., Bannow J., Schellhammer P.F., Fitch W.P., Hodge G.B., Parra R., Rouse S., Waldstreicher J., Epstein J.I. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study // *Urology.* 1999. Vol. 53, № 4. P. 696-700.
- Djavan B., Zlotta A., Schulman C., Teillac P., Iversen P., Boccon Gibod L., Bartsch G., Marberger M. Chemotherapeutic prevention studies of prostate cancer // *J Urol.* 2004. Vol. 171, № 2. Pt 2. P. 10-13.
- Klotz L., Drachenberg D., Fradet Y., Saad F., Trachtenberg J., Zlotta A. Gleason grading controversies: what the chemoprevention trials have taught us // *Can Urol Assoc J.* 2009. Vol. 3, Suppl 2. P. 115-120.
- Rittmaster R.S., Fleshner N.E., Thompson I.M. Pharmacological Approaches to Reducing the Risk of Prostate Cancer // *Eur Urol.* 2009. Vol. 55, № 5. P. 1064-1073.
- Sarvis J.A., Thompson I.M. Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implications for clinical practice // *Curr Oncol Rep.* 2008. Vol. 10, № 6. P. 529-532.
- Hamilton R.J., Freedland S.J. 5α-reductase inhibitors and prostate cancer prevention: where do we turn now? // *BMC Med.* 2011. Vol. 9. P. 105.
- Kulkarni G.S., Al-Azab R., Lockwood G., Toi A., Evans A., Trachtenberg J., Jewett M.A., Finelli A., Fleshner N.E. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands // *J Urol.* 2006. Vol. 175. P. 505-509.
- Thompson I.M., Chi C., Ankerst D.P., Goodman P.J., Tangen C.M., Lippman S.M., Lucia M.S., Parnes H.L., Coltman C.A. Jr. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 1128-1133.
- Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J., Lucia M.S., Parnes H.L., Lippman S.M., Coltman C.A. Jr. Finasteride improves the sensitivity of digital rectal examination for prostate cancer detection // *J Urol.* 2007. Vol. 177. P. 1749-1752.
- Barnett S., Kramer, Karen L., Hagerty, Stewart Justman, Mark R., Somerfield, Peter C., Albertsen, William J., Blot, H., Ballentine Carter, Joseph P., Costantino, Jonathan I., Epstein, Paul A., Godley, Russell P., Harris, Timothy J., Wilt, Janet Wittes, Robin Zon, and Paul Schellhammer. Use of 5-α-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology. American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27, № 9. P. 1502-1516.
- Clark R.V., Hermann D.J., Gabriel H., Wilson T.H., Morrill B.B., Hobbs S. Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT) by G1198745, a novel, dual 5 alpha reductase inhibitor // *AUA 94th annual meeting.* *J Urol.* 1999. Vol. 161, № 4, Suppl. (N 1037). P. 268.
- Andriole G., Bostwick D., Brawley O., Gomella L., Marberger M., Tindall D., Breed S., Somerville M., Rittmaster R. REDUCE Study Group. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial // *J Urol.* 2004. Vol. 172, № 4, Pt 1. P. 1314-131721.
- Musquera M., Fleshner N.E., Finelli A., Zlotta A.R. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008. Vol. 8, № 7. P. 1073-1079.
- Thomas L.N., Douglas R.C., Vessey J.P., Gupta R., Fontaine D., Norman R.W., Thompson I.M., Troyer D.A., Rittmaster R.S., Lazier C.B. 5-alpha-reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium // *J Urol.* 2003. Vol. 170, № 5. P. 2019-2025.
- Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C., Hoefner K., Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2002. Vol. 60. P. 434-441.
- Gerald L. Andriole, M.D., David G. Bostwick, M.D., Otis W. Brawley, M.D., Leonard G. Gomella, M.D., Michael Marberger, M.D., Francesco Montorsi, M.D., Curtis A. Pettaway, M.D., Teuvo L. Tammela, M.D., Claudio Teloken, M.D., Ph.D., Donald J. Tindall, Ph.D., Matthew C. Somerville, M.S., Timothy H. Wilson, M.S., Ivy L. Fowler, B.S.N., and Roger S. Rittmaster, M.D. for the REDUCE Study Group. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 362. P. 1192-1202.
- Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Сафаров Т.Р. Влияние ингибиторов 5А-II редуктазы на простатическую интраэпителиальную неоплазию предстательной железы // «Фундаментальные исследования в уронефрологии». Материалы Российской научной конференции с международным участием. Изд-во Саратовского гос. мед. университета, 2009. С. 423-424.
- Сивков А.В., Ощепков В.Н. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы Финастерид: 20 лет клинической практики лечения больных аденомой предстательной железы // *Consilium Medicum.* 2006. Т. 8, № 4. С. 36-39.
- Кудрявцев Ю.В., Романова Л.М. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии / в кн. *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.* Под ред. Н.А. Лопаткина. М.:1999. С. 37-45.