

Факторы риска рака предстательной железы, связанные с приемом лекарственных средств

Е.А. Греков¹, И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Факторы риска рака предстательной железы, связанные с приемом лекарственных средств. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (6): 14–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-6-14-26

Цель. На основе данных научной литературы оценить влияние длительного приема наиболее часто применяемых для лечения хронических неонкологических заболеваний препаратов на риски развития и исходы рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин.

Основные положения. РПЖ, несмотря на достигнутые в последние десятилетия революционные успехи в его ранней диагностике и лечении, является актуальной проблемой современной онкоурологии. При этом основным трендом управления данным заболеванием остается его активная профилактика, направленная, с одной стороны, на выявление и модифицирование заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с высоким риском развития РПЖ, а с другой стороны, на оценку простатической онкологической безопасности лекарственных средств, применяемых для их медикаментозной коррекции. Данный литературный обзор, основанный на результатах последних систематических обзоров и метаанализов, посвящен оценке влияния длительного приема наиболее распространенных фармакологических классов лекарственных средств, применяемых для лечения различных хронических неонкологических заболеваний, на риски выявления и исходы РПЖ у мужчин, их принимающих. Согласно доступным данным, применение большинства фармакологических классов антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков и β -адреноблокаторов) безопасно, так как ассоциируется со снижением рисков развития РПЖ и/или улучшением его прогноза, при этом только при лечении блокаторами кальциевых каналов в большинстве исследований отмечено незначительное, но достоверное повышение риска развития РПЖ. Не выявлено достоверного повышения рисков развития РПЖ при приеме бигуанидов (метформина), ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, нестероидных противовоспалительных средств, статинов и антидепрессантов, при этом статины дополнительно снижают показатели общей и раково-специфической смертности при выявленном РПЖ, а антидепрессанты – частоту биохимического рецидива РПЖ в среднем на 34% у депрессивных мужчин с выявленным РПЖ.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать в клинической практике при назначении соответствующих классов лекарственных средств мужчинам с различными хроническими неонкологическими заболеваниями, чтобы не оказывать дополнительного лекарственно-опосредованного негативного влияния на риски развития РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, риск, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, метформин, статины, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, нестероидные противовоспалительные средства

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – второе по частоте онкологическое заболевание, диагностируемое у мужчин, и пятая по значимости причина смерти во всем мире. По оценкам GLOBOCAN (проекта Международного агентства по исследованию рака), в 2018 году во всем мире было зарегистрировано 1 276 106 новых случаев РПЖ, причем более его высокая распространенность наблюдалась в развитых странах. Заболеваемость РПЖ и смертность от него тесно связаны с возрастом, при этом наибольшая заболеваемость наблюдается у мужчин старше 65 лет [1].

При этом анализ данных клинической практики показывает, что к возрасту наиболее частой манифестации РПЖ подавляющее большинство мужчин уже имеют существенную коморбидность (наличие у одного пациента двух и более заболеваний (вне зависимости от активности каждого из них), патогенетически взаимосвязанных и/или совпадающих по времени). Такое сочетание заболеваний изменяет их клиническую картину и характер течения, увеличивает количество и тяжесть осложнений. У таких пациентов также существенно снижается эффективность лечения каждой из коморбидных патологий, одновременно повышаются показатели смертности [2]. В условиях полипрагмазии существенно повышаются риски неблагоприятного взаимодействия применяемых у пациентов фармакологических классов лекарственных средств, а также негативного влияния последних на различные органы и системы организма, включая уrogenитальный тракт [3, 4].

В этой связи на фоне актуальности проблемы профилактики и ранней диагностики РПЖ, с одной стороны, и в условиях огромного многообразия современных фармакологических средств, с другой, большой научно-практический интерес приобретает изучение простатической онкологической безопасности наиболее широко применяемых лекарственных средств с точки зрения дополнительных лекарственно-опосредованных рисков РПЖ и его исходов.

Данный обзор литературы, основанный на результатах доказательных исследований, систематических обзоров и метаанализов, посвящен всесторонней оценке простатической онкологической безопасности лекарственных средств, применяемых у мужчин для лечения различных хронических неонкологических заболеваний.

Антигипертензивные препараты

К моменту постановки диагноза РПЖ большинство пациентов независимо от стадии основного процесса, как правило, уже имеют различные сердечно-сосудистые заболевания, среди которых наиболее распространенным является артериальная гипертензия (АГ), которая нередко вносит свои коррективы в планы лечения больных. С другой стороны, методы медикаментозного лечения РПЖ, включая применение агонистов и/или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, антиандрогенов и других таргетных химиопрепаратов, в свою очередь могут прямо или косвенно повышать риск развития АГ у больных РПЖ [5].

Согласно действующим российским клиническим рекомендациям по АГ у взрослых, в фармакотерапии используют пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА-II), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики тиазидные (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобные (хлорталидон, индапамид), а также β -адреноблокаторы [6].

Прием ингибиторов АПФ сопровождается снижением риска развития РПЖ, что объясняется, в частности, их экспериментально доказанной способностью в зависимости от дозы и длительности приема уменьшать клеточный уровень 8-гидроксидезоксигуанозина (маркера метилирования ДНК), оказывать противовоспалительное действие, а также подавлять синтез мРНК фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и ядерного фактора транскрипции (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), что приводит к ингибированию неопластического ангиогенеза [7].

БРА-II также способны ингибировать различные онкогенные биохимические пути, запускаемые ангиотензином II, что вызывает последующую блокаду регуляторных белков митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK), белков и активаторов транскрипции из семейства белков STAT (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) и эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF), а также подавление паракринного цикла секреции цитокинов стромальными клетками предстательной железы [8].

Есть данные, что БРА-II обладают более выраженной противопухольевой активностью по сравнению с ингибиторами АПФ по двум причинам.

Во-первых, ингибиторы АПФ не подавляют полностью выработку ангиотензина II, в то время как БРА-II блокируют рецепторы ангиотензина II I типа и предотвращают их активацию под действием ангиотензина II.

Во-вторых, БРА-II оказывают антипролиферативное действие, повышая биодоступность ангиотензина II. В частности, телмисартан, ирбесартан и другие БРА-II были протестированы *in vitro* на клеточных линиях LNCaP и PC-3 РПЖ и показали свою антипролиферативную активность. Телмисартан, кроме того, является мощным стимулятором рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором гамма (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ), который, как известно, вызывает ранний апоптоз в клетках [9].

Блокатор кальциевых каналов нифедипин в исследованиях *in vivo* на лабораторных животных ингибирует рост опухоли, поскольку нарушает репликацию ДНК, клеточный цикл и энергетический обмен, а также изменяет транспорт кальция в клетку, что позволяет ей накапливать внутриклеточный кальций, включающий процессы апоптоза [10]. Кроме того, нифедипин в экспериментах ингибирует неопластический ангиогенез и модулирует экспрессию генов, опосредованную рецепторами андрогенов, а также индуцирует цитотоксичность в клеточных линиях, которые экспрес-

сируют эти рецепторы, и блокирует пролиферацию клеток предстательной железы за счет ингибирования таких участвующих в репликации ДНК и клеточном цикле белков, как PCNA (proliferating cell nuclear antigen), MCM6 (minichromosome maintenance 6), MCM3 (minichromosome maintenance 3) и MCM4 (minichromosome maintenance 4) [11]. Вместе с тем доказательств его противоопухолевой активности у людей до сих пор нет.

Исследований, посвященных связи приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков с развитием РПЖ, в доступной литературе не обнаружено. Имеются немногочисленные данные относительно калийсберегающего диуретика спиронолактона, при лечении которым не выявлена достоверная связь с заболеваемостью раком мочевыводящих путей в целом, включая рак мочевого пузыря (скорректированное отношение рисков (adjusted hazard ratio, aHR) 1,19; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,96; $p = 0,50$), почек (aHR 1,75; 95% ДИ 0,99–3,07; $p = 0,053$) и РПЖ (aHR 0,67; 95% ДИ 0,43–1,04; $p = 0,07$). При этом применение более высоких доз спиронолактона было достоверно связано со снижением риска РПЖ (aHR 0,45; 95% ДИ 0,23–0,89; $p = 0,02$), но повышением риска развития рака почки (aHR 2,09; 95% ДИ 1,07–4,08; $p = 0,03$) [12].

При исследовании 18 943 ветеранов с метастатическим РПЖ, получавших лечение антиандрогеном абиратероном, из которых 581 (3,1%) пациент также одновременно принимал спиронолактон, установлено, что группа, получавшая комбинацию абиратерон + спиронолактон, имела достоверно более высокую общую 5-летнюю выживаемость (44 против 37%; $p = 0,0002$) и достоверно более низкую 5-летнюю смертность от всех причин по сравнению с теми, кто получал только абиратерон (HR 0,80; 95% ДИ 0,61–0,96; $p = 0,012$) [13]. Это крупное наблюдательное исследование показывает, что одновременное применение спиронолактона не ставит под угрозу контроль РПЖ или выживаемость пациентов с метастатическим РПЖ, получавших антиандрогены [13].

Вместе с тем систематический обзор и метаанализ семи наблюдательных исследований, выполненный К. Vommareddy и соавт. (2022), выявил недостоверную связь между применением спиронолактона и снижением риска развития РПЖ (относительный риск (ОР) 0,79; 95% ДИ 0,68–0,90; $p > 0,5$). Также не было выявлено статистически достоверной связи между применением спиронолактона и риском развития рака мочевого пузыря (ОР 0,89; 95% ДИ 0,71–1,07; $p > 0,5$) и рака почки (ОР 0,96; 95% ДИ 0,85–1,07; $p > 0,5$). Однако достоверность полученных данных была низкой, поэтому необходимы дальнейшие исследования, в том числе среди различных групп населения [14].

Препараты группы β -адреноблокаторов также демонстрируют противоопухолевые свойства, поскольку активация этих адренорецепторов достоверно связана с механизмами неоангиогенеза, пролиферацией и миграцией опухолевых клеток [15]. Так, в эксперименте пропранолол прерывает пролиферацию раковых

клеток, индуцирует апоптоз и ингибирует фермент фосфатазу фосфатидной кислоты (PAF), который чрезмерно экспрессируется при нескольких типах рака, и при его ингибировании происходит накопление маркеров аутофагии, в частности LC3-II и p62, но только в присутствии 2-дезоксид-Д-глюкозы. Кроме того, возможно, что пропранолол будут использовать для лечения нейроэндокринного РПЖ, поскольку он снижает уровень нейроэндокринных маркеров, ингибирует ангиогенез и блокирует метаболический путь CREB1–EZH2–TSP1 [16].

С другой стороны, по данным ретроспективного исследования А.Н. Zahalka и соавт. (2020), из всех тестируемых β -адреноблокаторов (метопролол, атенолол и карведилол) только прием атенолола был достоверно связан со снижением вероятности развития РПЖ на 38% ($p = 0,01$), а также со снижением риска развития РПЖ средней и высокой степени злокачественности на 40 и 54% соответственно ($p = 0,03$ и $p = 0,03$ соответственно) по сравнению с мужчинами, не принимавшими β -адреноблокаторы [17]. Кроме того, более длительный прием атенолола (3–5 лет) был достоверно связан со снижением риска РПЖ средней и высокой степени злокачественности на 54 и 72% соответственно ($p = 0,03$ и $p = 0,03$ соответственно) [17].

В последнее время было опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, посвященных связи приема различных классов антигипертензивных препаратов с риском развития РПЖ.

У. Мао и соавт. (2016) провели систематический обзор и метаанализ 9 когортных исследований (20 267 пациентов) и установили, что по сравнению с лицами, не принимавшими ингибиторы АПФ и БРА-II, у лиц, принимавших эти препараты, был снижен риск развития РПЖ (ОР 0,92; 95% ДИ 0,87–0,98), без статистически значимой гетерогенности между исследованиями ($p = 0,118$ для гетерогенности, индекс гетерогенности (I^2) = 37,6%) [18]. Кроме того, при анализе подгрупп по качеству исследования и количеству случаев наиболее выраженные ассоциации наблюдались в исследованиях высокого качества (ОР 0,93; 95% ДИ 0,88–0,97) и большего размера выборки (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91–0,98) [18].

В обобщенном систематическом обзоре Л. Сао и соавт. (2018) 12 когортных исследований и 9 исследований типа «случай – контроль», большинство из которых были оценены как высококачественные, не выявлено достоверной связи между применением ингибиторов АПФ (ОР 1,07; 95% ДИ 0,96–1,20) или БРА-II (ОР 1,09; 95% ДИ 0,97–1,21) и риском развития РПЖ, в то время как применение БКК может увеличить общий риск развития РПЖ (ОР 1,08; 95% ДИ 1–1,16), что было особенно характерно для исследований типа «случай – контроль» (ОР 1,10; 95% ДИ 1,04–1,16) [19]. В то же время не было выявлено достоверной связи между приемом диуретиков (ОР 1,09; 95% ДИ 0,95–1,25) или β -адреноблокаторов (ОР 1,22; 95% ДИ 0,76–1,96) и риском развития РПЖ. Таким образом, согласно существующим наблюдательным исследованиям, нет достоверной связи между приемом антигипертензивных препаратов (ингиби-

торов АПФ, БРА-II, β -адреноблокаторов и диуретиков) и риском развития РПЖ, однако прием БКК может повышать этот риск [19].

Н. Yang и соавт. (2020) в метаанализе 19 когортных исследований и исследований типа «случай – контроль» с участием 1 418 407 мужчин также показали, что ОР развития РПЖ при приеме БКК составил 1,08 (95% ДИ 1,05–1,11; $p < 0,00001$), а по результатам анализа подгрупп оказалось, что у тех, кто принимал БКК длительно до 5 лет, общий риск развития РПЖ был на 8% выше (ОР 1,08; 95% ДИ 1,04–1,12; $p = 0,0001$), а длительно от 5 до 10 лет – на 13% выше по сравнению с мужчинами, не принимавшими БКК (ОР 1,13; 95% ДИ 1,04–1,23; $p = 0,003$) [20]. В более новом метаанализе 18 исследований, проведенном V. Rotshild и соавт. в 2023 г., можно найти аналогичные данные, свидетельствующие о статистически значимом увеличении риска развития РПЖ на 5% у лиц, принимавших БКК (ОР 1,05; 95% ДИ 1,01–1,10), но не подтвердившие достоверную связь между продолжительностью приема БКК и риском развития РПЖ (ОР 1,08; 95% ДИ 0,98–1,19 при приеме в течение < 5 лет и ОР 1,01; 95% ДИ 0,9–1,14 при приеме ≥ 5 лет) [21]. Связь оставалась статистически значимой только для подгруппы дигидропиридинов (ОР 1,13; 95% ДИ 1,05–1,22). По мнению авторов, повышенный на 5% риск частоты выявления РПЖ у мужчин, принимающих БКК, может быть обусловлен остаточными сопутствующими факторами и не должен влиять на рекомендации по лечению АГ до тех пор, пока по результатам дополнительных исследований не будет предоставлена расширенная клиническая информация [21].

Используя базу данных Disease Analyzer (компания IQVIA), S.H. Loosen и соавт. в 2022 г. провели новый систематический анализ 349 210 пациентов, которым в период с 2010 по 2020 г. были назначены антигипертензивные препараты, но у которых не был диагностирован рак до или на дату первоначального назначения препарата [22]. Согласно полученным данным, пациенты, у которых был диагностирован рак, получали диуретики в 19,9% случаев, БКК – в 16,9% случаев и БРА-II, ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы в 13,9, 13,2 и 12,8% случаев соответственно. Согласно регрессионным моделям Кокса, использование диуретиков положительно коррелирует с заболеваемостью раком печени (НР 1,31; 95% ДИ 1,12–2,63) и раком лимфоидной/кровотворной ткани (НР 1,27; 95% ДИ 1,10–1,46). Применение диуретиков отрицательно коррелировало с частотой развития РПЖ (НР 0,64; 95% ДИ 0,53–0,78) и рака кожи (НР 0,81; 95% ДИ 0,72–0,92). Кроме того, была обнаружена положительная связь между приемом БРА-II и ростом заболеваемости РПЖ (НР 1,50; 95% ДИ 1,28–1,65) [22].

В метаанализе 2024 г. показано, что у пациентов с РПЖ, получавших ингибиторы АПФ и БРА-II, выживаемость была значительно выше, чем у не принимающих их пациентов [23]. Анализ взаимосвязи между приемом ингибиторов АПФ или БРА-II по отдельности или в комбинации с общей выживаемостью пациентов с АГ и онкологическими заболеваниями показал, что

применение только лишь ингибиторов АПФ не оказало существенного влияния на выживаемость этих пациентов (НР 1,00; 95% ДИ 0,93–1,08; $p < 0,01$). Напротив, время выживания было увеличено у пациентов с АГ и раком, принимавших только БРА-II (НР 0,89; 95% ДИ 0,84–0,94; $p < 0,01$) или комбинацию ингибиторов АПФ и БРА-II (НР 0,84; 95% ДИ 0,78–0,91; $p < 0,01$). Таким образом, в приведенном метаанализе продемонстрировано потенциальное влияние ингибиторов АПФ и БРА-II на общую выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями [23].

В другом систематическом обзоре 2024 г. оценивалось влияние БКК, ингибиторов АПФ и БРА-II на риск и прогноз РПЖ, для чего был проведен поиск по электронным библиографическим базам данных Web of Science, EMBASE, PubMed, Google Scholar и Scopus [24]. Было проанализировано в общей сложности 1346 исследований, и 18 из них соответствовали критериям включения. В 13 исследованиях сообщалось о снижении или отсутствии сопутствующего риска, улучшении прогноза и выживаемости при использовании ингибиторов АПФ и БРА-II. В исследованиях с использованием БКК показано наличие признаков связанного с ними повышенного риска развития РПЖ [24].

Таким образом, применение большинства фармакологических классов антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, БРА-II, диуретиков и β -адреноблокаторов) в основном ассоциируется со снижением рисков развития РПЖ и/или улучшением его прогноза. И только при приеме БКК в подавляющем большинстве исследований обнаруживается незначительное, но достоверное повышение риска развития РПЖ, поэтому пациенты с АГ, которым назначают эти препараты, должны находиться под активным наблюдением.

Антидепрессанты

Патогенез депрессии связан с нарушением обмена серотонина, образующегося в организме из триптофана, при этом нарушения метаболизма триптофана как биохимического прекурсора серотонина связаны с развитием рака и нейродегенеративных заболеваний, а метаболиты триптофана рассматриваются как потенциальные новые биомаркеры РПЖ [25].

В пилотном экспериментальном исследовании на клеточных культурах Z. Li и соавт. (2022) продемонстрировали, что один из метаболитов триптофана – триптамин – оказывает очевидное ингибирующее действие на клеточные линии РПЖ PC-3 и LNCaP, более сильное, чем на нормальную линию клеток предстательной железы RWPE-1. Также было показано, что триптамин индуцирует апоптоз и ингибирует миграцию клеток раковой линии PC-3. Внутритропухолевое введение триптамина лабораторным животным *in vivo* значительно уменьшает рост опухоли и ее размеры, однако внутрибрюшинное лечение с его помощью приводило к увеличению роста опухоли [26].

По данным шведского исследования 2024 г., мужчины, у которых диагностирован РПЖ, подвержены повы-

шенному риску депрессии, при этом у 9% из них развивается тяжелая депрессия [27]. После корректировки с учетом социально-демографических факторов и сопутствующих заболеваний тяжелая депрессия была связана со значительно более высокой смертностью от всех причин у мужчин с РПЖ независимо от степени его злокачественности, объема проводимого лечения или возраста на момент постановки диагноза, за исключением самых молодых мужчин (< 55 лет), у которых риск был незначительным. Тяжелая депрессия также была связана с повышенной смертностью от РПЖ у мужчин как с РПЖ высокого риска (HR 1,35; 95% ДИ 1,28–1,43), так и с РПЖ низкого или среднего риска (HR 1,42; 95% ДИ 1,27–1,59) и от всех причин на 50%. Поэтому мужчины с РПЖ нуждаются в своевременном выявлении и лечении депрессии для улучшения долгосрочных показателей выживаемости [27].

Трициклический антидепрессант нортритилин продемонстрировал противоопухолевый эффект при РПЖ, обусловленный ингибированием пролиферации клеток и усилением апоптоза из-за увеличения концентрации внутриклеточного кальция в раковых клетках, что индуцирует цитотоксичность за счет прерывания клеточного цикла путем ингибирования циклинзависимой киназы 1 (CDK1) и экспрессии гена RB [28]. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин снижает пролиферацию клеток предстательной железы как *in vivo*, так и *in vitro*, поскольку увеличивает в них внутриклеточную концентрацию кальция и может останавливать клеточный цикл, инициируя апоптоз, митохондриальную дисфункцию, усиливая выработку активных форм кислорода и перекисное окисление липидов и снижая уровень глутатиона, что ингибирует онкогенез и ангиогенез и снижает метастатический потенциал РПЖ. Также было обнаружено, что этот препарат способен модулировать аутофагию, вызывать фрагментацию ДНК и воздействовать на важные клеточные пути, участвующие в развитии опухолей, такие как путь TNF–MAP4K4–JNK, антиапоптотический путь PI3K/Akt/mTOR и ось AMPK/mTOR [29]. Сертралин также снижает уровень опухолевого многофункционального высококонсервативного белка ТСТР и экспрессию альдегиддегидрогеназы 1, которая связана с устойчивостью к химиотерапии и образованием раковых стволовых клеток, одновременно усиливая расщепление каспазы 3 и поли(АДФ-рибоза)-полимеразы 1. Кроме того, сертралин снижает жизнеспособность стволовых простатических клеток за счет модуляции гомеостаза железа. Хотя это явление до сих пор недостаточно изучено, известно, что дисбаланс в метаболизме железа вызывает гибель клеток и генерирует активные формы кислорода, опосредованные железом [30].

По данным доступных исследований, не обнаружено связи между приемом большинства классов антидепрессантов и развитием РПЖ. Несмотря на то, что при различных дозах имипрамина была отмечена положительная связь со скорректированными коэффициентами вероятности в диапазоне от 1,20 до 1,35, при более высоких кумулятивных дозах эта связь становилась

статистически незначимой [31]. У пациентов с пролеченным РПЖ и депрессивными расстройствами, получающих антидепрессанты, частота биохимического рецидива РПЖ составила в среднем 18%, при отказе от приема антидепрессантов она была выше на 34% (31,3 на 1000 человеко-лет) по сравнению с частотой рецидива при продолжении приема антидепрессантов (23,5 на 1000 человеко-лет) (HR 1,34; 95% ДИ 1,24–1,44), длительный прием антидепрессантов был связан с более низким риском биохимического рецидива РПЖ ($p < 0,001$) [32].

Таким образом, прием антидепрессантов у депрессивных мужчин без РПЖ не ассоциируется с повышенными рисками его развития. При этом у депрессивных мужчин с пролеченным РПЖ, получающих антидепрессанты, их длительный прием связан с более низким риском биохимического рецидива РПЖ, а при отказе от их дальнейшего приема риск биохимического рецидива РПЖ достоверно повышается на 34%.

Гипогликемические препараты (бигуаниды)

Бигуаниды как самостоятельный класс сахароснижающих препаратов не используются в стандартных схемах фармакотерапии заболеваний мужской мочеполовой и репродуктивной систем, однако в настоящее время на приемах врачей самых разных специальностей, включая урологов-андрологов, постоянно увеличивается число мужчин с системными нарушениями углеводного обмена (инсулинорезистентность (ИР)/сахарный диабет 2 типа (СД2)), которые в соответствии с клиническими рекомендациями всех эндокринологических научных сообществ получают пожизненную терапию бигуанидами, прежде всего метформином, являющимся наиболее часто назначаемым препаратом данной фармакологической группы в мире [33].

Кроме того, давно и достоверно документирована связь между ИР/СД2 и онкологическими заболеваниями, в том числе РПЖ, а также описаны некоторые предполагаемые клеточные механизмы противоопухолевых (онкостатических) эффектов метформина (активация аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы печеночной киназой В1, индукция факторов апоптоза и аутофагии p21 и p53, ингибирование клеточной пролиферации, миграции и инвазии, снижение активности мишени рифампицина млекопитающих (mTOR), снижение уровня инсулина в крови как важнейшего эндогенного митогена) [34]. Метформин также снижает экспрессию циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), простагландина E2 (ПГЕ2) и сигнального белка и ко-активатора транскрипции STAT3, что является еще одним его преимуществом, поскольку ось ЦОГ-2/ПГЕ2/STAT3 отвечает за лекарственную устойчивость, метастазирование и рецидив опухоли [34]. Кроме того, есть сведения, что метформин снижает передачу сигналов андрогенными рецепторами, а также ингибирует инсулиноподобный фактор роста 1, который связан с ростом и пролиферацией клеток предстательной железы [35, 36], однако пока не все из перечисленных свойств убедительно дока-

заны в общегеномных ассоциативных исследованиях и с помощью менделевской рандомизации [37].

Казалось бы, нормализация гликемии и уровня инсулина в крови у больных ИР/СД2, в силу их известной связи с РПЖ, должна не только сопровождаться существенной оптимизацией углеводного обмена, но и привносить по этой причине определенный вклад в снижение рисков РПЖ. Однако современные доказательные данные по этой тематике неоднозначны [38]. Так, по данным метаанализа 47 наблюдательных исследований с участием 3 094 152 мужчин с СД2, получавших гипогликемическую терапию, не выявлено достоверной связи между приемом любых гипогликемических препаратов (метформина, тиазолидиндионов, производных сульфонилмочевины, инсулина или ингибиторов дипептидилпептидазы 4) и риском развития РПЖ (для всех $p > 0,05$), в то же время при отдельном анализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) выявлено значительное снижение риска развития РПЖ только при применении тиазолидиндионов (отношение шансов (ОШ) 0,55; $p = 0,04$) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ОШ 0,53; $p = 0,006$) [39].

Обновленный общий обзор систематических обзоров и метаанализов F. Najafi и соавт. (2023), который включал 36 исследований с метаанализом и 620 оригинальных исследований (26 РКИ и 594 наблюдательных исследования – когортных и типа «случай – контроль»), охвативших 15 различных видов рака, показал, что в целом прием метформина предотвращал развитие различных видов рака, включая рак яичников (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93), рак шейки матки (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,43–0,83), рак эндометрия (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,82–1,35), рак печени (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,47–0,74), рак поджелудочной железы (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,50–0,69), рак головы и шеи (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,61–0,83), рак желудка (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,26–1,99), колоректальный рак (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,59–0,91), колоректальную аденому (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86), рак толстой кишки (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91), рак пищевода (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,83–0,98), рак легких (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,85–0,99), рак молочной железы (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,84–1,02), РПЖ (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,85–1,04) и рак мочевого пузыря (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,64–1,38) [40].

Таким образом, лечение метформином может значительно снизить риск развития всех видов рака с наибольшим профилактическим эффектом относительно гепатоцеллюлярной карциномы и наименьшим профилактическим эффектом относительно рака легких и молочной железы [40].

Более ранний метаанализ С.В. Chen и соавт. (2018), в который вошли 47 исследований в западных странах (23 РКИ и 21 наблюдательное) и 3 исследования в азиатских (наблюдательные) с общим количеством 1 572 307 мужчин (1 171 643 европейцев и 400 664 азиатов), показал отсутствие прямой связи между приемом метформина и риском развития РПЖ во всех исследованиях независимо от расово-этнической характеристики пациентов (ОР 1,01; 95% ДИ 0,86–1,18,

$I^2 = 97%$) [41]. В метаанализе Z. Feng и соавт. (2019), включившем 18 когортных исследований и исследование типа «случай – контроль» (52 328 мужчин), применение метформина также не было достоверно связано с повышенным риском РПЖ (ОР 0,97; 95% ДИ 0,80–1,16; $p = 0,711$), несмотря на статистически значимую гетерогенность включенных исследований ($p < 0,001$; $I^2 = 98,1%$) [42]. Еще в одном метаанализе того же года с участием 877 058 мужчин применение метформина было связано, напротив, с недостоверным уменьшением риска РПЖ (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,67–1,17) [43].

Метаанализ X. Yao и соавт. (2021) показал, что пациенты с РПЖ, принимающие метформин, имеют значительные преимущества в отношении риска рецидива (HR 0,74; 95% ДИ 0,61–0,90; $p = 0,007$; $I^2 = 56%$), раково-специфической выживаемости (HR 0,74; 95% ДИ 0,61–0,91; $p = 0,002$; $I^2 = 79%$) и общей выживаемости (HR 0,76; 95% ДИ 0,65–0,90; $p < 0,001$; $I^2 = 86%$) [44]. Кроме того, положительное влияние метформина было более выраженным у пациентов, перенесших брахитерапию при локальном РПЖ [44]. В этом отношении с данным результатом созвучны результаты метаанализа J. Yang и соавт. (2022), которые показали, что прием метформина был связан с достоверно лучшей общей выживаемостью при любом раке (HR 0,81; 95% ДИ 0,77–0,85), выживаемостью, специфичной для РПЖ (HR 0,79; 95% ДИ 0,73–0,86), и выживаемостью без прогрессирования для всех видов рака (HR 0,76; 95% ДИ 0,66–0,87), в связи с чем было высказано предположение, что метформин может улучшить прогноз больных с СД2 и указанными локализациями онкологических заболеваний [45].

Y. Liu и соавт. в 2024 г. провели в 10 электронных базах данных и четырех реестрах систематический поиск литературы, оценивающей влияние метформина на риск развития РПЖ, и установили, что применение метформина ассоциировалось с более низкой частотой развития РПЖ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,74–0,91) и его рецидивов (ОР 0,97; 95% ДИ 0,81–1,15), однако результаты не были статистически достоверными [46]. Кроме того, применение метформина не было связано со смертностью от РПЖ (ОР 0,94; 95% ДИ 0,81–1,09), а между продолжительностью приема метформина и его защитным эффектом в отношении РПЖ была обнаружена линейная корреляция. В данном метаанализе выявлена независимая корреляция между приемом метформина и снижением частоты развития РПЖ: прием метформина не был связан ни с частотой рецидивов РПЖ, ни со смертностью. Кроме того, было установлено, что влияние метформина на частоту РПЖ зависит от продолжительности лечения [46].

Таким образом, ни в одном современном систематическом обзоре и метаанализе не выявлено повышения рисков РПЖ у мужчин с ИР/СД2 на фоне приема метформина. Имеющиеся доказательные данные свидетельствуют либо об отсутствии достоверной связи между приемом метформина и риском развития РПЖ, либо об отсутствии влияния его приема на риски РПЖ, либо о недостоверном снижении риска РПЖ у данной категории пациентов, что

в целом позволяет говорить по крайней мере о высокой простатической онкологической безопасности приема метформина. Вопрос о связи приема метформина с рисками, течением и исходами РПЖ у мужчин без углеводных нарушений (ИР/СД2), то есть может ли метформин быть потенциальным самостоятельным профилактическим или фармакотерапевтическим средством от РПЖ у всех мужчин, остается открытым [47, 48].

Гиполипидемические препараты (статины)

Статины, или ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, являются, пожалуй, самым назначаемым классом лекарственных препаратов для лечения дислипидемии во всем мире. Их фармакологический эффект при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза убедительно доказан и ни у кого не вызывает сомнений, в связи с чем статины являются основным фармакологическим классом препаратов для первичной и вторичной профилактики и терапии данной патологии и входят в российские и международные клинические рекомендации как лекарственные средства с самым высоким уровнем доказательности эффектов [49–51].

В большинстве современных систематических обзоров и метаанализов отмечено значительное снижение частоты прогрессирующего и распространенного РПЖ, частоты биохимического рецидива локального РПЖ у мужчин после его радикального лечения (после брахитерапии, но не после радикальной простатэктомии), а также улучшение общей выживаемости пациентов, проходящих медикаментозное лечение по поводу РПЖ, и выживаемости пациентов без биохимических рецидивов с РПЖ высокого риска [52–57]. При этом влияние приема статинов на риски развития РПЖ у мужчин с высоким уровнем простат-специфического антигена (ПСА) оказалось незначительным [58].

В метаанализе Н. Yang и соавт. (2020) показано, что прием статинов достоверно и существенно снижал риск смертности от всех причин у мужчин (HR 0,73; 95% ДИ 0,64–0,83; $p < 0,00001$) и риск раково-специфической смертности (HR 0,64; 95% ДИ 0,53–0,77, $p < 0,00001$) у пациентов с прогрессирующим РПЖ, получавших андроген-депривационную терапию (АДТ) [59]. Аналогичные результаты получены в метаанализе Y. An и соавт. 2022 г., включившем 24 когортных исследования с участием 369 206 мужчин: в 18 исследованиях применение статинов значительно снизило риск смертности от РПЖ (pHR 0,76; 95% ДИ 0,69–0,84), особенно у мужчин, которые начали принимать статины после постановки у них диагноза РПЖ (pHR 0,81; 95% ДИ 0,77–0,85), и пациентов, получавших АДТ по поводу РПЖ (pHR 0,69; 95% ДИ 0,59–0,81) [60]. Применение статинов также было связано в 17 исследованиях со снижением на 24% риска смертности от всех причин (pHR 0,76; 95% ДИ 0,68–0,85), особенно у пациентов, принимавших статины после постановки диагноза (pHR 0,81; 95% ДИ 0,78–0,85), и у пациентов, получавших АДТ (pHR 0,72; 95% ДИ 0,63–0,82) или лучевую терапию (pHR 0,68; 95% ДИ 0,50–0,93) [60].

V.N. Jayalath и соавт. (2022) в метаанализе 25 когортных исследований с включением 119 878 мужчин с распространенным РПЖ, получавших АДТ, также показали, что одновременное с АДТ применение статинов было связано со снижением риска общей смертности на 27% (HR 0,73; 95% ДИ 0,66–0,82; $I^2 = 83\%$) и снижением риска смертности, специфичной для РПЖ, на 35% (HR 0,65; 95% ДИ 0,58–0,73; $I^2 = 74\%$) при существенной неоднородности обеих оценок [61].

Напротив, M. Y. Xu и соавт. (2022) в метаанализе шести РКИ, 26 когортных исследований и девяти исследований типа «случай – контроль» вообще не обнаружили достоверной связи между приемом статинов в стандартных дозах и риском развития РПЖ (ОР 0,94; 95% ДИ 0,82–1,08), однако более высокие дозы статинов и более длительный период их приема (свыше пяти лет) ассоциировались со снижением частоты РПЖ (ОР 0,47; 95% ДИ 0,23–0,97) [62]. Эти данные подтверждают W. Xu и соавт. (2024), которые также не выявили никакого влияния приема статинов на заболеваемость РПЖ в течение 10-летнего периода наблюдения [63].

Отчасти такие противоречивые результаты исследований могут быть следствием фармакодинамических особенностей статинов, различающихся гидрофильностью и липофильностью. Так, Z. Сао и соавт. (2023) установили, что прием гидрофильных статинов не связан с частотой развития РПЖ (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,88–1,01; $p = 0,075$), в то время как частота РПЖ оказалась достоверно ниже у пациентов, получавших липофильные статины, по сравнению с теми, кто вообще не получал никаких статинов (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,90–0,98; $p = 0,001$) [64]. При этом симвастатин наиболее эффективно снижал риск РПЖ по сравнению с другими статинами (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; $p = 0,016$). В целом риск развития РПЖ у пациентов, получавших как гидрофильные (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,49–0,66; $p < 0,001$), так и липофильные статины (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,58–0,73; $p < 0,0001$), оказался достоверно ниже, чем в группе больных, не получавших вообще никаких статинов, причем онкопрофилактический эффект статинов был более выражен у азиатских мужчин по сравнению с мужчинами из европейской популяции [64].

Таким образом, несмотря на то, что в некоторых современных метаанализах не выявлено достоверной связи между приемом статинов и развитием РПЖ, в их подавляющем большинстве декларируется снижение частоты риска РПЖ и его биохимических рецидивов, а также улучшение показателей общей смертности и раково-специфической смертности пациентов с распространенным РПЖ, получающих АДТ, на фоне приема статинов.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

С момента внедрения в клиническую практику и до настоящего времени ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) остаются «золотым стандартом» терапии первой линии эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин, при этом клинически подтвержденные показания к применению данной группы препаратов сегодня также включают легочную гипертензию и симптомы

нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин с ЭД [65]. Кроме того, в многочисленных доклинических исследованиях продемонстрированы целесообразность и эффективность назначения ингибиторов ФДЭ-5 при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях (АГ, инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность, кардиотоксичность, связанная с раком и противоопухолевой химиотерапией), СД, хронической болезни почек, мышечной дистрофии Дюшенна, болезни Альцгеймера и других заболеваниях [66]. Все эти плейотропные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 напрямую связаны с их механизмом действия, который проявляется в динамической биохимической клеточной системе «оксид азота (NO) – циклический гуанозинмонофосфат» и регулирует клеточные концентрации NO, который, как известно, является уникальной «вездесущей» сигнальной молекулой и обладает полифункциональным спектром физиологических эффектов в различных клетках, органах и системах организма человека.

Свободный радикал NO, помимо позитивных эффектов, характерных для физиологических клеточных концентраций, может проявлять негативные свойства, в частности, связанные с его способностью индуцировать и усугублять клеточный нитрозативный стресс (при избыточности экспрессии/активности ферментов NO-синтазы и/или повышенном внутриклеточном содержании NO), который, как и оксидативный стресс, лежит в основе механизмов хронического воспаления и канцерогенеза [67, 68]. Существует гипотеза о двух концентрациях NO в злокачественных опухолях, согласно которой низкие уровни NO в опухолевых клетках способствуют их прогрессированию и созданию более агрессивных фенотипов, в то время как высокие уровни NO (перепроизводство NO) обладают онкопротективным эффектом [69]. При этом показано усиление неоангиогенеза и пролиферации злокачественных опухолей предстательной железы под влиянием NO-синтазы типа 2 (макрофагальной, или индуцибельной NO-синтазы, NOS2). В связи с этим NO может играть определенную роль в развитии андроген-независимого РПЖ, в регуляции S-нитрозилирования рецепторов андрогенов, а ингибиторы NOS2 и донаторы NO демонстрируют определенный терапевтический потенциал при РПЖ в качестве терапевтических средств или препаратов двойного действия, которые либо ингибируют эффекты NOS2, либо повышают уровни NO для индуцирования цитотоксических клеточных эффектов химиотерапии [70].

А.Н. Chavez и соавт. (2013) с 2000 по 2006 г. наблюдали мужчин с ЭД в возрасте от 50 до 69 лет без установленного до 2000 г. диагноза РПЖ в анамнезе, разделенных на две группы: группа 1 (2 362 мужчины, получавших ингибиторы ФДЭ-5) и группа 2 (2 612 мужчин, не получавших эти препараты) [71]. За период наблюдения у 97 (4,1%) мужчин с ЭД группы 1 был диагностирован РПЖ по сравнению с 258 (9,9%) мужчинами с ЭД в группе 2 ($p < 0,0001$). В группе 1 было зарегистрировано меньше случаев повышенного уровня ПСА (10,0 против 13,1%;

$p = 0,0008$) и больше случаев ДГПЖ (38,4 против 35,1%; $p = 0,0149$) по сравнению с группой 2. Таким образом, мужчины с ЭД, получающие ингибиторы ФДЭ-5, имели достоверно меньшую вероятность заболеть РПЖ (скорректированное ОШ 0,4; 95% ДИ 0,3–0,5; $p < 0,0001$) [71]. Впоследствии G.L. Machen и соавт. (2017) провели среди мужчин, получавших ингибиторы ФДЭ-5, ретроспективный парный анализ 394 случаев РПЖ и 788 контрольных случаев без РПЖ. Они также не выявили корреляции между использованием ингибиторов ФДЭ-5 и риском развития РПЖ (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,78–1,35; $p = 0,8842$) или развитием СД и РПЖ (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,84–1,48; $p = 0,4499$), однако была продемонстрирована статистически значимая корреляция между уровнем ПСА и риском развития РПЖ (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,38–1,58; $p < 0,0001$) [72].

Систематический обзор и метаанализ исследований по оценке связи между применением ингибиторов ФДЭ-5 и биохимическим рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии включили в себя пять когортных исследований и одно исследование типа «случай – контроль» (в общей сложности 17 752 участника) [73]. Только в одном когортном исследовании скорректированный ОР был > 1 (для других исследований ОР 0,7–1,47). В метаанализе показано, что у тех, кто принимал ингибиторы ФДЭ-5, не выявлялось повышенного риска развития биохимического рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии (ОР 1,04; 95% ДИ 0,79–1,36). Кроме того, пятилетний показатель биохимических рецидивов РПЖ не различался существенно у пользователей ингибиторов ФДЭ-5 и лиц, не принимавших их. Таким образом, лечение ингибиторами ФДЭ-5 у мужчин после радикальной простатэктомии было с онкологической точки зрения безопасным [73]. Позднее Y. Wu и соавт. (2019) проанализировали базы данных PubMed, Web of Science и MEDLINE и выявили девять РКИ, в которых изучалось влияние ингибиторов ФДЭ-5 на риск развития РПЖ и его биохимического рецидива [74]. Их обобщенный анализ показал, что использование ингибиторов ФДЭ-5 не было связано с повышенным риском развития РПЖ (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,40–1,29). Более того, применение ФДЭ-5 не было связано с риском развития биохимического рецидива РПЖ у пациентов с ЭД после радикальной простатэктомии или лучевой терапии (ОР 1,09; 95% ДИ 0,89–1,34). Данные результаты были получены на фоне умеренной гетерогенности исследований [74].

Безопасность ингибиторов ФДЭ-5 в отношении риска развития РПЖ подтверждает и недавний метаанализ Y.L. You и соавт. (2023), в котором, в частности, показано, что применение ингибиторов ФДЭ-5 может быть связано с повышенным риском развития меланомы (ОР 1,11; 95% ДИ 1,02–1,22) и базальноклеточной карциномы (ОР 1,16; 95% ДИ 1,13–1,20), но не РПЖ (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,40–1,29) [75]. Дополнительным подтверждением онкологической простатической безопасности ингибиторов ФДЭ-5 могут быть результаты недавнего ретроспективного когортного исследования пациентов с РПЖ, перенесших роботизированную радикальную

простатэктомии. Из 5545 больных после рандомизации с учетом таких факторов, как возраст, балл по шкале Глисона, стадия T, оценка физического состояния до операции и показатели Международного индекса оценки эректильной функции, были отобраны 529 мужчин, принимавших ингибиторы ФДЭ-5, и 529 мужчин, их не принимавших. Согласно результатам исследования, отмечено достоверное улучшение общей выживаемости и снижение риска смертности (HR 0,43; 95% ДИ 0,24–0,79; $p = 0,007$) только в группе пациентов с РПЖ, получавших после операции ингибиторы ФДЭ-5 [76].

Таким образом, применение ингибиторов ФДЭ-5 в целом не ассоциируется с повышенными рисками развития РПЖ и его биохимических рецидивов после радикального лечения.

Нестероидные противовоспалительные средства

Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) связан с ингибированием ЦОГ, что приводит к снижению выработки простагландинов, хотя эти препараты также блокируют пролиферацию клеток и индуцируют апоптоз и показали хорошие результаты при лечении РПЖ, особенно у пациентов, у которых развилась резистентность к стандартной противоопухолевой терапии [77, 78].

В группе НПВС особо выделяются селективные ингибиторы ЦОГ-2, поскольку этот фермент экспрессируется в клетках предстательной железы и в питающей их сосудистой сети. Вероятно, поэтому такие препараты, как целекоксиб, полезны в данной ситуации, а в дополнение к этому они также блокируют фосфорилирование и активацию белка Akt и ингибируют активность ядерного фактора NF- κ B, что усиливает клеточный апоптоз [77, 78]. Неселективный ингибитор ЦОГ-2 индометацин также обладает определенным противоопухолевым потенциалом, ингибируя ангиогенез и рост раковых клеток посредством блокады ферментов ЦОГ-1, ЦОГ-2, клеточных сигнальных путей MAPK, Wnt/ β -катенина и протеинкиназы C, связанного с динамином белка 1 (PKC- ρ 38MAPK-DRP1) [77, 78].

Диклофенак – еще одно многообещающее НПВС, которое ингибирует ЦОГ, синтез простагландинов и семейство генов MYC. Последние суперэкспрессируются в нескольких типах опухолей и, по-видимому, влияют на метаболизм глюкозы и ее поглощение клетками предстательной железы, поскольку суперэкспрессия генов MYC связана с нарушением функций транспортера глюкозы 1 (GLUT-1) и лактатдегидрогеназы А, которые в итоге приводят к высокой скорости усвоения глюкозы и гликолиза. При ингибировании MYC введением диклофенака метаболизм глюкозы регулируется путем снижения экспрессии GLUT-1 и лактатдегидрогеназы А. Диклофенак также может быть полезен в сочетании с лучевой терапией, поскольку он обладает еще и радиосенсибилизирующими свойствами [78]. Ацетилсалициловая кислота как основоположник класса НПВС также за счет ингибирования ЦОГ и простагландинов уменьшает экспрессию ядерного фактора NF- κ B, индуцируемую фактором некроза опухоли α , и способствует избыточной экспрессии ге-

нов-супрессоров опухолей и снижению экспрессии антиапоптотических генов [79].

В одном метаанализе 2018 г. показано, что прием ацетилсалициловой кислоты был связан со значительным снижением риска развития рака в целом (ОР 0,89; 95% ДИ 0,87–0,91) и РПЖ в частности (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90–0,99) [80], а по данным другого метаанализа за того же года, в который вошли результаты 43 обсервационных исследований, имеет место защитный эффект приема любых НПВС в отношении риска развития РПЖ (совокупный ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98), причем более длительный прием НПВС (≥ 5 лет) был связан с более выраженным достоверным снижением частоты развития РПЖ (совокупный ОР 0,882; 95% ДИ 0,785–0,991) [81]. Кроме того, прием только аспирина также был связан со снижением риска развития РПЖ на 7,0% (совокупный ОР 0,93; 95% ДИ 0,89–0,96) и существовала дозозависимая связь между его приемом и риском развития РПЖ, но не было обнаружено существенного влияния длительного приема аспирина на частоту развития РПЖ [81].

По результатам метаанализа когортных и популяционных исследований 2023 г. также отмечено снижение заболеваемости РПЖ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,95–0,98) и показателей смертности от РПЖ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,95) на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, обнаружено, что ее влияние на частоту возникновения РПЖ зависит как от дозы, так и от продолжительности приема. Однако в метаанализе РКИ не выявлено какой-либо связи между приемом ацетилсалициловой кислоты и развитием РПЖ [82].

Также можно отметить, что по результатам метаанализа L.L. Fan и соавт. (2019) 14 исследований (110 000 мужчин), опубликованных в базах данных PubMed и EMBASE в период с 1980 по 2018 г., не выявлено никакой связи между дозой и частотой приема ацетилсалициловой кислоты и показателями раково-специфической смертности при РПЖ [83]. Более того, при анализе зависимости продолжительности приема авторы обнаружили, что кратковременное применение ацетилсалициловой кислоты после постановки диагноза РПЖ (менее 2,5 лет) даже повышает показатели раково-специфической смертности [83]. К аналогичным выводам в своем метаанализе пришли J. Zhou и соавт. (2019) [84].

Таким образом, большинство современных систематических обзоров и метаанализов посвящено ацетилсалициловой кислоте, поэтому экстраполировать их результаты на весь класс НПВС следует достаточно осторожно. Тем не менее из доступных данных очевидно, что НПВС в целом обладают способностью снижать риск развития РПЖ, которая зависит от дозы и времени приема препаратов, однако достоверного влияния НПВС на показатели раково-специфической смертности при этом не выявлено.


Заключение

В последние десятилетия достигнуты революционные успехи в ранней диагностике и лечении РПЖ, тем не менее он по-прежнему остается актуальной пробле-

мой современной онкоурологии. Поскольку наиболее часто РПЖ поражает мужчин в возрасте старше 65 лет, когда большинство из них уже имеют одно или несколько хронических сопутствующих неонкологических заболеваний, закономерно возникает вопрос о безопасности принимаемых ими лекарственных препаратов с точки зрения влияния на риски развития РПЖ. Данный аспект проблемы РПЖ представляется наиболее важным, поскольку хорошо известно, что чем на более ранней стадии выявлено онкологическое заболевание, тем более радикальное его лечение может быть предложено пациенту, позволяющее в целом ряде случаев достичь полного излечения. Известно, что РПЖ протекает крайне скрытно и медленно, поэтому, к сожалению, к моменту появления его клинических симптомов весьма часто о диагностике на ранней стадии говорить не приходится. Чтобы этих случаев было как можно меньше, ключевое значение приобретают эффективная профилактика РПЖ и активное влияние на те его факторы риска, которые мы можем уменьшить или ликвидировать в клинической практике. Одним из этих профилактических мероприятий при РПЖ должно быть, по нашему мнению, обеспечение высокой простатической онкологической безопасности длительной фармакологической терапии с использованием различных классов лекарственных препаратов у мужчин с хроническими неонкологическими заболеваниями.

По результатам данного литературного обзора можно сделать вывод, что лекарственные препараты для лечения различных хронических неонкологических заболеваний демонстрируют различный уровень онкологической простатической безопасности, потенциального влияния на риски выявления РПЖ и смертности от него в ходе лечения. Применение большинства фармакологических классов антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, БРА-II, диуретиков и β -адреноблокаторов) ассоциируется со снижением рисков развития РПЖ и/или улучшением его прогноза,

и только БКК демонстрируют незначительное, но достоверное повышение риска развития РПЖ, поэтому пациенты, которым назначают эти препараты, должны находиться под активным наблюдением врача. Не выявлено рисков развития РПЖ у депрессивных мужчин без РПЖ, принимающих антидепрессанты. Более того, у мужчин с депрессией и пролеченным РПЖ, получающих антидепрессанты, их более длительный прием связан с более низким риском биохимического рецидива РПЖ, а отказ от их дальнейшего приема достоверно повышает на 34% риски биохимического рецидива РПЖ. Доказательные данные свидетельствуют либо об отсутствии достоверной связи между приемом метформина и риском РПЖ, либо об отсутствии влияния его приема на риски РПЖ, либо о незначительном снижении риска РПЖ у данной категории пациентов. Прием статинов в целом характеризуется достоверным снижением частоты выявления РПЖ и его биохимических рецидивов, а также улучшением показателей общей смертности и раково-специфической смертности. Применение ингибиторов ФДЭ-5 в целом не ассоциируется с повышенными рисками развития РПЖ и его биохимических рецидивов после радикального лечения. НПВС в целом обладают способностью снижать риск развития РПЖ, которая зависит от дозы и времени приема препаратов, однако их достоверного влияния на показатели раково-специфической смертности при этом не выявлено.

Таким образом, подавляющее большинство лекарственных средств, рассмотренных в данном обзоре, за исключением БКК, демонстрируют сравнительно высокий уровень простатической онкологической безопасности с точки зрения повышения рисков развития РПЖ. Эти данные необходимо учитывать в рутинной клинической практике при назначении соответствующих лекарственных препаратов мужчинам с хронической неонкологической патологией. 

Литература

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J. Oncol.* 2019; 10 (2): 63–89.
2. Williams J.S., Egede L.E. The association between multimorbidity and quality of life, health status and functional disability. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 352 (1): 45–52.
3. Dobrek L.A. Synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 325.
4. Dobrek L.A. Lower urinary tract disorders as adverse drug reactions – a literature review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (7): 1031.
5. Dolmatova E., Waheed N., Olson B.M., et al. The intersection of prostate cancer and hypertension: a call to action. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2023; 24 (7): 892–905.
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29 (9): 6117.
7. Radin D.P., Krebs A., Maqsdulu A., Patel P. Our ACE in the HOLE: justifying the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjuvants to standard chemotherapy. *Anticancer. Res.* 2018; 38 (1): 45–49.
8. Uemura H., Ishiguro H., Kubota Y. Angiotensin II receptor blocker: possibility of antitumor agent for prostate cancer. *Mini-Reviews Med. Chem.* 2006; 6 (7): 835–844.
9. Malik J.A., Ahmed S., Momin S.S., et al. Drug repurposing: a new hope in drug discovery for prostate cancer. *ACS Omega.* 2022; 8 (1): 56–73.
10. Cheng X., Zhao W., Zhu M., et al. Drug repurposing for cancer treatment through global propagation with a greedy algorithm in a multilayer network. *Cancer Biol. Med.* 2021; 19 (1): 74–89.
11. Loughlin K.R. Calcium channel blockers and prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2014; 32 (5): 537–538.
12. Chen L.C., Yang H.J., Yu B.H., et al. Association of spironolactone use with risk of urinary tract cancer in the general population: a matched population-based cohort study. *PLoS One.* 2024; 19 (3): e0300391.

13. Whyne E.Z., Jeon-Slaughter H., Kelly K., Dowell J.E. Effects of concurrent administration of spironolactone in veterans with metastatic prostate cancer receiving abiraterone: a real-world retrospective study. *Prostate*. 2025; 85 (2): 148–155.
14. Bommareddy K., Hamade H., Lopez-Olivo M.A., et al. Association of spironolactone use with risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022; 158 (3): 275–282.
15. Nagaraja A.S., Sadaoui N.C., Lutgendorf S.K., et al. β -blockers: a new role in cancer chemotherapy? *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2013; 22 (11): 1359–1363.
16. Lourenço T., Vale N. Pharmacological efficacy of repurposing drugs in the treatment of prostate int. *J. Mol. Sci*. 2023; 24 (4): 4154.
17. Zahalka A.H., Fram E., Lin W., et al. Use of beta-blocker types and risk of incident prostate cancer in a multiethnic population. *Urol. Oncol*. 2020; 38 (10): 794.
18. Mao Y., Xu X., Wang X., et al. Is angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers therapy protective against prostate cancer? *Oncotarget*. 2016; 7 (6): 6765.
19. Cao L., Zhang S., Jia C.M., et al. Antihypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Urol*. 2018; 18 (1): 17.
20. Yang H., Yu Y., Hu X., et al. Association between the overall risk prostate cancer and use of calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Ther*. 2020; 42 (9): 1715–1727.
21. Rotshild V., Rabkin N., Matok I. The risk for prostate cancer with calcium channel blockers: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ann. Pharmacother*. 2023; 57 (1): 16–28.
22. Loosen S.H., Schöler D., Luedde M., et al. Antihypertensive therapy and incidence of cancer. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (22): 6624.
23. Xiao Y., Chen X., Li W., et al. Impact of ACEI/ARB use on the survival of hypertensive patients with cancer: a meta-analysis. *Oncol. Lett*. 2024; 28 (5): 534.
24. Iheanacho C.O., Enechukwu O.H. Role of antihypertensive medicines in prostate cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2024; 24 (1): 542.
25. Miyamoto K., Sujino T., Kanai T. Tryptophan metabolic pathway of the microbiome and host cells in health and disease. *Int. Immunol*. 2024; 36 (12): 601–616.
26. Li Z., Ding B., Ali M.R.K., et al. Dual effect of tryptamine on prostate cancer cell growth regulation: a pilot study. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (19): 11087.
27. Crump C., Stattin P., Brooks J.D., et al. Mortality risks associated with depression in men with prostate cancer. *Eur. Urol. Oncol*. 2024; 7 (6): 1411–1419.
28. Biber A., Durusu İ.Z., Özen C. In vitro anticancer effect of tricyclic antidepressant nortriptyline on multiple myeloma. *Turkish J. Biol*. 2018; 42 (5): 414–421.
29. Duarte D., Vale N. Antidepressant drug sertraline against human cancer cells. *Biomolecules*. 2022; 12 (10): 1513.
30. Chinnapaka S., Bakthavachalam V., Munirathinam G. Repurposing antidepressant sertraline as a pharmacological drug to target prostate cancer stem cells: dual activation of apoptosis and autophagy signaling by deregulating redox balance. *Am. J. Cancer Res*. 2020; 10 (7): 2043–2065.
31. Lin W.Y., Chen V.C., Chiu W.C., et al. Prostate cancer and antidepressants: a nationwide population-based nested case-control study. *J. Affect. Disord*. 2018; 227: 834–839.
32. Haque R., Reading S., Irwin M.R., et al. Antidepressant medication use and prostate cancer recurrence in men with depressive disorders. *Cancer Causes Control*. 2022; 33 (11): 1363–1372.
33. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43 (2): 487–493.
34. Gales L., Forsea L., Mitrea D., et al. Antidiabetics, anthelmintics, statins, and beta-blockers as co-adjuvant drugs in cancer therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (9): 1239.
35. Ahn H.K., Lee Y.H., Koo K.C. Current status and application of metformin for prostate cancer: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (22): 8540.
36. Wang N.F., Jue T.R., Holst J., Gunter J.H. Systematic review of antitumour efficacy and mechanism of metformin activity in prostate cancer models. *BJUI Compass*. 2022; 4 (1): 44–58.
37. Zhang X., Li Z. Does metformin really reduce prostate cancer risk: an up-to-date comprehensive genome-wide analysis. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2024; 16 (1): 159.
38. Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Негликемические эффекты метформина при заболеваниях предстательной железы (обзор литературы). *Фармакология и фармакотерапия*. 2024; 1: 56–63.
39. Cui H., Wang Y., Yang S., et al. Antidiabetic medications and the risk of prostate cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res*. 2022; 177: 106094.
40. Najafi F., Rajati F., Sarokhani D., et al. The relationship between metformin consumption and cancer risk: an updated umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Int. J. Prev. Med*. 2023; 14: 90.
41. Chen C.B., Eskin M., Eurich D.T., et al. Metformin, Asian ethnicity and risk of prostate cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 65.
42. Feng Z., Zhou X., Liu N., et al. Metformin use and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (12): e14955.

43. Ghiasi B., Sarokhani D., Najafi F., et al. The relationship between prostate cancer and metformin consumption: a systematic review and meta-analysis study. *Curr. Pharm. Des.* 2019; 25 (9): 1021–1029.
44. Yao X., Liu H., Xu H. The impact of metformin use with survival outcomes in urologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 5311828.
45. Yang J., Yang H., Cao L., et al. Prognostic value of metformin in cancers: an updated meta-analysis based on 80 cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (49): e31799.
46. Liu Y., Zhang Q., Huang X. Effect of metformin on incidence, recurrence, and mortality in prostate cancer patients: integrating evidence from real-world studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2025; 28 (1): 210–219.
47. Chen K., Li Y., Guo Z., et al. Metformin: current clinical applications in non-diabetic patients with cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (4): 3993–4009.
48. Tiwari R., Fleshner N. The role of metformin, statins and diet in men on active surveillance for prostate cancer. *World J. Urol.* 2022; 40 (1): 61–69.
49. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/752_1 (дата обращения: 25.01.2025).
50. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2013 (1): CD004816.
51. Mariampillai J.E., Kjeldsen S.E. Real-world data show the effect of statins in primary prevention. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023; 30 (17): 1881–1882.
52. Park H.S., Schoenfeld J.D., Mailhot R.B., et al. Statins and prostate cancer recurrence following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (6): 1427–1434.
53. Tan P., Zhang C., Wei S.Y., et al. Effect of statins type on incident prostate cancer risk: a meta-analysis and systematic review. *Asian J. Androl.* 2017; 19 (6): 666–671.
54. Alfaqih M.A., Allott E.H., Hamilton R.J., et al. The current evidence on statin use and prostate cancer prevention: are we there yet? *Nat. Rev. Urol.* 2017; 14 (2): 107–119.
55. Kim H., Kim J.K. Evidence on statins, omega-3, and prostate cancer: a narrative review. *World J. Men's Health.* 2022; 40 (3): 412–424.
56. Li Y., Cheng X., Zhu J.L., et al. Effect of statins on the risk of different stages of prostate cancer: a meta-analysis. *Urol. Int.* 2022; 106 (9): 869–877.
57. Yin P., Han S., Hu Q., Tong S. The association of statin use and biochemical recurrence after curative treatment for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (1): e28513.
58. Meijer D., van Moorselaar R.J.A., Vis A.N., Bijnsdorp I.V. Prostate cancer development is not affected by statin use in patients with elevated PSA levels. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (7): 953.
59. Yang H., Pang L., Hu X., et al. The effect of statins on advanced prostate cancer patients with androgen deprivation therapy or abiraterone/enzalutamide: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020; 45 (3): 488–495.
60. An Y., Sun J.X., Xu M.Y., et al. Statin use is associated with better prognosis of patients with prostate cancer after definite therapies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Oncol.* 2022; 2022: 9275466.
61. Jayalath V.H., Clark R., Lajkosz K., et al. Statin use and survival among men receiving androgen-ablative therapies for advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (11): e2242676.
62. Xu M.Y., An Y., Liu C.Q., et al. Association of statin use with the risk of incident prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *J. Oncol.* 2022; 2022: 7827821.
63. Xu W., Chan L., Danaei G., et al. Long-term statin use and risk of cancers: a target trial emulation study. *J. Clin. Epidemiol.* 2024; 172: 111425.
64. Cao Z., Yao J., He Y., et al. Association between statin exposure and incidence and prognosis of prostate cancer: a meta-analysis based on observational studies. *Am. J. Clin. Oncol.* 2023; 46 (7): 323–334.
65. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P., et al. EAU Guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology*, 2024.
66. Samidurai A., Xi L., Das A., Kukrej R.C. Beyond erectile dysfunction: cGMP-specific phosphodiesterase 5 inhibitors for other clinical disorders. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023; 63: 585–615.
67. D'Este F., Della Pietra E., Badillo Pazmay G.V., et al. Role of nitric oxide in the response to photooxidative stress in prostate cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 182: 114205.
68. Drehmer D., Mesquita Luiz J.P., Hernandez C.A.S., et al. Nitric oxide favours tumour-promoting inflammation through mitochondria-dependent and -independent actions on macrophages. *Redox Biol.* 2022; 54: 102350.
69. Soni Y., Softness K., Arora H., Ramasamy R. The yin yang role of nitric oxide in prostate cancer. *Am. J. Men's Health.* 2020; 14 (1): 1557988320903191.
70. Burke A.J., Garrido P., Johnson C., et al. Inflammation and nitrosative stress effects in ovarian and prostate pathology and carcinogenesis. *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 26 (18): 1078–1090.
71. Chavez A.H., Scott Coffield K., Hasan Rajab M., et al. Incidence rate of prostate cancer in men treated for erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors: retrospective analysis. *Asian J. Androl.* 2013; 15 (2): 246–248.
72. Machen G.L., Rajab M.H., Pruszyński J., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors usage and prostate cancer: a match-paired analysis. *J. Transl. Androl. Urol.* 2017; 6 (5): 879–882.

73. He Q., Liao B.H., Xiao K.W., et al. Is there a relationship between phosphodiesterase type 5 inhibitors and biochemical recurrence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50 (12): 2113–2121.
74. Wu Y., Qu X., Wang Y., et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on prostate cancer risk and biochemical recurrence after prostate cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Androl.* 2019; 51 (2): e13198.
75. You Y.L., Wang S.F. Progress in research of association between phosphodiesterase 5 inhibitors and cancer incidence. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2023; 44 (9): 1486–1490.
76. Lee J., Kim H.R., Heo J.E., et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor use in robot assisted radical prostatectomy patients is associated with reduced risk of death: a propensity score matched analysis of 1,058 patients. *World J. Men's Health.* 2023; 41 (4): 892–899.
77. Bahmad H.F., Demus T., Moubarak M.M., et al. Overcoming drug resistance in advanced prostate cancer by drug repurposing. *Med. Sci. (Basel).* 2022; 10 (1): 15.
78. Turanli B., Grötli M., Boren J., et al. Drug repositioning for effective prostate cancer treatment. *Front. Physiol.* 2018; 9: 500.
79. Wang P., Chen B., Huang Y., et al. The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence: an umbrella review. *Heliyon.* 2024; 10 (2): e23203.
80. Qiao Y., Yang T., Gan Y., et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 288.
81. Shang Z., Wang X., Yan H., et al. Intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Front. Oncol.* 2018; 8: 437.
82. Ma S., Xia W., Wu B., et al. Effect of aspirin on incidence, recurrence, and mortality in prostate cancer patients: integrating evidence from randomized controlled trials and real-world studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023; 79 (11): 1475–1503.
83. Fan L.L., Xie C.P., Wu Y.M., et al. Aspirin exposure and mortality risk among prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 9379602.
84. Zhou J., Xia S., Li T., Liu R. Could aspirin be a lifesaver for prostate cancer patients in prostate cancer-specific mortality? An update systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 1186.

Risk Factors for Prostate Cancer Associated with Taking Medications

E.A. Grekov¹, I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.², A.V. Smirnov³

¹ *Clinic Hormone Life, Moscow*

² *Medical Center Tandem Plus, Yaroslavl*

³ *City clinical hospital No. 31, St. Petersburg*

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Aim. *Based on scientific literature data, to assessing the effect of long-term administration of the drugs most commonly used for the treatment of chronic non-oncological diseases on the risks of detection and outcomes of prostate cancer in men.*

Key points. *Prostate cancer, despite the revolutionary successes achieved in recent decades in its early diagnosis and treatment, is an urgent problem of modern oncology. At the same time, the main trend in the management of this disease remains its active prevention, aimed, on the one hand, at identifying and modifying diseases and pathological conditions associated with a high risk of developing prostate cancer, and, on the other hand, at assessing the prostatic oncological safety of medicines used for their drug correction. The literature review, based on the results of recent systematic reviews and meta-analyses, is devoted to assessing the effect of long-term administration of the most common pharmacological classes of drugs used to treat various chronic non-oncological diseases on the risks of detection and outcomes of prostate cancer in men taking them. The available data shows that the use of most pharmacological classes of antihypertensive drugs (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, diuretics and beta-blockers) is safe, as it is associated with a reduction in the risk of developing prostate cancer and/or an improvement in its prognosis, while only calcium channel blockers in most studies demonstrates a slight but significant increase in the risk of developing prostate cancer. There was no significant increase in the risk of developing prostate cancer when taking biguanides (metformin), PDE-5 inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, statins and antidepressants, while statins additionally reduce the rates of total mortality and cancer-specific mortality in diagnosed prostate cancer, and antidepressants additionally reduce the frequency of biochemical recurrence of prostate cancer by an average of 34% in depressed men with diagnosed prostate cancer.*

Conclusion. *These results obtained should be taken into account in clinical practice when prescribing appropriate classes of medicines to men with various chronic non-oncological pathologies in order not to have an additional drug-mediated negative effect on the risks of prostate cancer.*

Keywords: *prostate cancer, risk, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers, metformin, statins, phosphodiesterase type 5 inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs*