



# Перспективы применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике и лечении рака предстательной железы

Г.А. ВОСКАНЯН, д.м.н. К.Л. ЛОКШИН

*В статье приведены результаты рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в терапии и профилактике рака предстательной железы. Поднимаются вопросы целесообразности назначения ингибиторов 5-альфа-редуктазы онкоурологическим больным.*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей, занимающей 2-е место среди причин мужской смертности от онкологических заболеваний в нашей стране [1] и 3-е место среди индустриально развитых стран [2]. Современные методы скрининга и диагностики позволяют выявить РПЖ на стадии локализованного процесса, что обуславливает возможность раннего радикального лечения. Однако в то же время число больных, которым радикальные методы не могут быть проведены или не показаны, по-прежнему велико: пациенты с отягощенным соматическим статусом, местнораспространенным и диссеминированным РПЖ, а также с рецидивом

заболевания после радикальной простатэктомии, дистанционной лучевой терапии или HIFU-терапии. Именно поэтому чрезвычайно актуальным остается вопрос совершенствования существующих и разработки новых методов консервативного лечения РПЖ, а также профилактики заболевания.

На сегодняшний день первой линией медикаментозного лечения распространенных форм РПЖ остается гормональная терапия. В последнее время проводятся исследования по изучению ее эффективности как монотерапии при локализованном РПЖ, рецидивах заболевания после радикального лечения [3]. Спектр терапевтических подходов, направленных на подавление андрогенной стимуляции опухоли, достаточно

широк и включает двустороннюю орхидэктомию, остающуюся «золотым стандартом» при оценке эффективности других методов кастрации, применение агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антиандрогенов (бикалутамид, ципротерон), синтетических эстрогенов (диэтилстильбэстрол), ингибиторов надпочечникового андрогенеза (кетоконазол). Основанием различных методов гормональной терапии является существующая уже 60 лет теория зависимости роста клеток РПЖ от андрогенных эффектов. Первичная гормональная терапия, наиболее используемым методом которой в настоящее время является назначение агонистов ГнРГ, позволяет быстро и эффективно купировать симптомы метастатического РПЖ. В то же время у различных методов гормональной терапии существуют недостатки, обуславливающие невозможность их применения у определенных групп пациентов: так, наличие феномена «вспышки» у агонистов ГнРГ не позволяет применять их у больных с симптоматическими метастазами РПЖ, для эстрогенных препаратов ха-



бактерно отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему, применение хирургической кастрации затруднено в связи с психологической травмой. Кроме того, у большинства больных через 18–24 месяцев гормональная терапия становится неэффективной, что говорит о развитии кастрационной резистентности. Выраженные побочные эффекты всех методов гормональной терапии не позволяют использовать какой-либо из них для профилактики РПЖ, несмотря на то что роль андрогенов в развитии заболевания давно доказана. В связи с этим чрезвычайно важным в настоящее время представляется дальнейшее изучение роли гормональных механизмов в этиологии и патогенезе РПЖ и поиск методов, средств и новых мишеней для консервативного лечения и профилактики заболевания.

Тестостерон, составляющий в норме основную фракцию (95%) циркулирующих андрогенов, является стероидным гормоном, синтезируемым в яичках клетками Лейдига под действием лютеинизирующего гормона гипофиза. 4–5% циркулирующих андрогенов составляют дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион, вырабатываемые сетчатым слоем коры надпочечников [4]. Секреция ДГЭА не подавляется при выключении гонадотропной функции гипофиза. Как сам тестостерон, так и промежуточные метаболиты андрогенеза (прогестерон, 17-оксипрогестерон, андростерон, андростендион, ДГЭА) способны выступать в роли лигандов к андрогенным рецепторам (АР), однако аффинность тестостерона к ним значительно превосходит таковую по сравнению с другими половыми стероидами. В ядре АР и эти гормоны взаимодействуют с определенными нуклеотидными последовательностями целевых генов, которые известны как сайты (участки) андрогенного ответа, что модулирует механизмы транскрипции генов, ответственных за пролиферацию, рост и жизнедеятельность клеток и ге-

нов секреторных белков, таких как простатспецифический антиген (ПСА). Именно это обуславливает ценность ПСА как одного из индикаторов активности АР и позволяет косвенно оценить ответ на супрессивную гормональную терапию.

В некоторых органах-мишенях, к которым относятся кожа и ее придатки, печень, простата, яички, большая часть тестостерона под действием изоформ 5-альфа-редуктазы внутриклеточно превращается в дигидротестостерон (ДГТ), обладающий в несколько раз большим аффинитетом к АР по сравнению с тестостероном. Более высокое сродство обусловлено тем, что, несмотря на одинаковую скорость связывания тестостерона и ДГТ с АР, диссоциация последних с ДГТ происходит гораздо медленнее по сравнению с его предшественником, вследствие чего ДГТ является более мощным активатором АР [5]. Согласно последним данным, существует три изоформы 5-альфа-редуктазы, независимо друг от друга существующие на генном и ферментативном уровне. Первый тип фермента кодируется геном на 5-й хромосоме и экспрессируется в основном в клетках кожи и печени [6, 7]. Ген, кодирующий вторую изоформу 5-альфа-редуктазы, расположен на 2-й хромосоме, его экспрессия происходит в клетках стромы и базального эпителия предстательной железы [6–8]. Третья форма фермента, обнаруженная недавно, экспрессируется во всех андрогензависимых тканях, ее функция заключается в посттрансляционной модификации определенных мембранных белков [9, 10].

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы первоначально использовались в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) с целью уменьшения объема последней и нивелирования обструктивной симптоматики. Первый препарат данной группы – финастерид – обладает ингибирующей активностью в от-

Первичная гормональная терапия, наиболее используемым методом которой в настоящее время является назначение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, позволяет быстро и эффективно купировать симптомы метастатического РПЖ.

ношении второй формы 5-альфа-редуктазы, в то время как более современный дутастерид подавляет все изоформы фермента. Механизм действия обоих препаратов основан на образовании неспособного к диссоциации комплекса 5-альфа-редуктазы и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ\*Н), что обеспечивает необратимую супрессию активности ферментативного комплекса и ведет к снижению внутриклеточной продукции ДГТ. Гормонально зависимый характер роста ДГПЖ обуславливает возникающее на этом фоне уменьшение объема гиперплазированной ткани.

Последние данные о механизмах развития кастрационно-резистентного РПЖ открывают новые перспективы применения 5-альфа-редуктазы для профилактики и лечения рака простаты. Исследования показывают, что стимуляция АР необходима для поддержания жизнедеятельности клеток РПЖ даже в стадии кастрационной резистентности [11]. Выявлено, что в клетках кастрационно-резистентного РПЖ концентрация АР существенно превышает нормальный уровень, что связано с повышением экспрессии их генов [12]. Более высокая плотность рецепторов обеспечивает максимальный эффект андрогенов даже при их низких внутриклеточных концентрациях. Кроме того, были описаны мутации АР с изменением конформации сайта связывания с лигандом. Это позволяет мутантным рецепто-



Выраженные побочные эффекты всех методов гормональной терапии не позволяют использовать какой-либо из них для профилактики РПЖ, несмотря на то что роль андрогенов в развитии заболевания давно доказана.

рам взаимодействовать с другими стероидами так же сильно, как и с естественными лигандами. АР в клетках опухоли используют этот субстрат для поддержания андрогенной стимуляции, что подтверждается данными об эффективности кетоконазола, блокирующего надпочечниковый андрогенез, у ряда больных с кастрационно-резистентным РПЖ во второй линии гормональной терапии [13]. Самым важным механизмом ускользания клеток опухоли от гормонотерапии является внутриопухольный синтез андрогенов. В двух независимых исследованиях было показано, что, несмотря на 95–97%-ное снижение уровня циркулирующего тестостерона на фоне медикаментозной кастрации, концентрации андрогенов в ткани простаты снизились лишь на 50% и 61% соответственно [14, 15]. Это может быть связано с тем, что клетки кастрационно-резистентного РПЖ приобретают способность синтезировать тестостерон и затем ДГТ из ДГЭА [16], обеспечивая достаточное количество андрогенов для своего существования *in situ* в условиях системной андрогенной депривации.

Важно, что конверсия 5-альфа-редуктазой тестостерона в ДГТ является конечным этапом всех путей андрогенеза, обеспечивающим клеткам максимальную андрогенную стимуляцию. В различных исследованиях было показано, что в клетках рака простаты экспрессия всех изоформ фермента значительно повышена [17–18]. В клетках простатической

интраэпителиальной неоплазии и рака простаты также определяется дисбаланс естественного соотношения изоформ – преобладание первой (нейтральной) формы над второй (кислой, в норме экспрессирующейся в простате) [20]. Воздействие ингибиторов 5-альфа-редуктазы на клетки РПЖ приводит к андрогензависимому ингибированию клеточных механизмов роста и пролиферации и усилению механизмов апоптоза, что связано с индукцией генов CASP7, CASP8, BNIP3, CDK8 и Skp2; в одном из исследований на фоне терапии дутастеридом отмечено снижение объема очагов простатической интраэпителиальной неоплазии [19, 20]. Даже на стадии кастрационной резистентности внутриклеточный синтез андрогенов, конечным этапом которого является конверсия тестостерона в ДГТ, катализируемая 5-альфа-редуктазой, необходим для поддержания жизнедеятельности клеток РПЖ. Именно поэтому ингибирование 5-альфа-редуктазы, обеспечивающее депривацию наиболее биологически активного андрогена – ДГТ, является перспективной мишенью для терапии и, возможно, профилактики РПЖ.

Первым крупномасштабным исследованием влияния финастерида на развитие РПЖ было исследование PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) [21]. В исследование вошли более 18 тыс. мужчин в возрасте 55 лет и старше с уровнем ПСА менее 3 нг/мл и отсутствием патологических изменений при ректальном исследовании простаты. Пациенты были рандомизированы на две группы, в основной группе проводилась терапия финастеридом в дозе 5 мг ежедневно, в контрольной группе мужчины получали плацебо. При сроках наблюдения до 3 лет было выявлено снижение частоты вновь выявляемого РПЖ в основной группе по сравнению с контрольной (18,4% и 24,4% соответственно). Хотя разница на первый взгляд кажется небольшой, фактическое различие мо-

жет быть больше в связи с тем, что вероятность выявления РПЖ при биопсии предстательной железы и ректальном исследовании обратно коррелирует с объемом простаты, достоверно меньшим у больных, получавших терапию финастеридом. Кроме того, было выявлено увеличение числа низкодифференцированных опухолей у больных основной группы: опухоли с суммой Глисона от 7 до 10 встречались у 6,4% больных, получавших препарат, и у 5,1% пациентов из группы плацебо. Этот факт не находит точного объяснения на сегодняшний день, хотя и не противоречит гипотезе о том, что чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем меньше влияние на ее рост оказывают системные уровни андрогенов. Несмотря на повышенную экспрессию опухолевыми клетками всех трех изоформ 5-альфа-редуктазы, финастерид необратимо блокировал лишь одну из них, что могло открывать обходные пути внутриопухольного синтеза ДГТ и снижать эффективность терапии. В исследовании REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) [22] изучались эффекты дутастерида, блокирующего все изоформы 5-альфа-редуктазы, на развитие РПЖ у пациентов группы повышенного риска. В протокол были включены больные с уровнем ПСА от 2,5 до 10 нг/мл и отрицательными результатами биопсии, проведенной не ранее чем за 6 месяцев до исследования. В рандомизированных группах больных сравнивалась эффективность терапии дутастеридом 0,5 мг ежедневно с плацебо. Результаты оценивались через 2 и 4 года наблюдения. По прошествии первых двух лет частота выявления опухолей с суммой Глисона от 5 до 7 была достоверно ниже в группе дутастерида (12,9% против 16,7%), в то время как низкодифференцированные опухоли с суммой от 8 до 10 встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Однако при обследовании больных в третий и четвертый годы было отмечено значитель-



ное увеличение числа низкодифференцированных форм РПЖ в основной группе (12 случаев на 1 случай группы контроля). Остается неясным, явилось ли столь разительное отличие результатом терапии или связано с тем, что гораздо большее количество пациентов группы плацебо было исключено из исследования на втором году в связи с верификацией диагноза, и это могло привести к гиперкомпенсации исходных данных. За весь срок наблюдения было показано уменьшение частоты умеренно дифференцированных опухолей (с суммой Глисона от 5 до 7) в группе дутастерида до 19,9% по сравнению с 25,1% в группе плацебо.

В оба исследования были включены больные, которые находились в группе риска развития РПЖ, то есть исследовалась прежде всего роль ингибиторов 5-альфа-редуктазы как химиопрофилактики данного заболевания. В среднем в обоих исследованиях показано снижение инцидентности РПЖ на 25% в целом, сопровождающееся значительным повышением частоты низкодифференцированных опухолей. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментозных средств (FDA) США при анализе результатов исследования REDUCE произвело изъятие биопсийных препаратов и их пересмотр патоморфологами исходя из критериев модифицированной шкалы Глисона [23]. В результате пересмотра было выявлено отсутствие изменения частоты встречаемости РПЖ с суммой Глисона от 7 до 10, что согласовывалось с опубликованными данными исследования. Тем не менее абсолютное повышение частоты опухолей с суммой от 8 до 10 составило 0,5% (отношение рисков 2,06 при доверительном интервале 95%) при лечении дутастеридом и 0,7% при долговременном приеме финастерида. Было высказано предположение, что изменение частоты выявляемости высокодифференцированных опухолей при лечении финастеридом могло быть связано не только

с уменьшением объема простаты, но и со снижением сывороточного уровня ПСА, что, как известно, приводит к повышению диагностической чувствительности этого онкомаркера. Увеличение встречаемости низкодифференцированных опухолей (сумма Глисона от 8 до 10) было констатировано не только при рутинных биопсиях, обоснованных повышением ПСА, но и при «плановых» биопсиях у клинически и лабораторно бессимптомных пациентов. Около 56% всех случаев РПЖ в исследовании PCPT и 90% случаев в исследовании REDUCE были диагностированы именно при проведении этих «плановых» биопсий.

Гипотеза об увеличении плотности биопсийных столбиков при выполнении манипуляции у больных с меньшим объемом железы в основных группах теоретически объясняет повышение вероятности выявления опухолей у больных, получавших химиопрофилактику. Использование различных методов регрессионного анализа с экстраполяцией показало, что при одинаковых объемах простаты относительный риск низкодифференцированного РПЖ в группе финастерида составлял значение от равного до меньшего на 27% по сравнению с контролем. Тем не менее пересмотр данных FDA не подтвердил, что полученная разница во встречаемости низкодифференцированных опухолей может быть количественно сопоставлена с увеличением плотности взятых образцов ткани простаты. Хотя многие вопросы относительно факторов, которые могли исказить инцидентность РПЖ в группах, остаются открытыми, в ходе всех проведенных позже эксплоративных анализов не удалось доказать, что повышение частоты низкодифференцированных опухолей в обеих группах может быть статистически недостоверным. Результаты исследований показывают, что снижение риска РПЖ при применении ингибиторов 5-альфа-редуктазы ограничено только опухолями с суммой Гли-

Ингибирование 5-альфа-редуктазы, обеспечивающее депривацию наиболее биологически активного андрогена – дигидротестостерона, является перспективной мишенью для терапии и, возможно, профилактики РПЖ.

сона до 6 баллов. Проспективно собранные данные исследования REDUCE демонстрируют, что 80% этих опухолей соответствовали критериям Эпштейна как опухоли крайне низкого риска, поэтому клиническая значимость снижения их частоты представляется сомнительной. Анализ результатов биопсий, произведенных по биохимическим (увеличение ПСА) или клиническим (данные ректального исследования) показаниям, которые доминируют в современной клинической практике, констатировал снижение относительного риска РПЖ в меньшей степени по сравнению с протоколами, применявшимися в исследованиях PCPT и REDUCE (14% против 25%). Назначение препаратов приводит к возникновению одного нового случая низкодифференцированного рака и предотвращению 3–4 случаев клинически незначимых высокодифференцированных опухолей. На сегодняшний день существует перспектива получения качественно новых данных о роли ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике РПЖ. Сравнительно недавно ингибиторы 5-альфа-редуктазы стали применяться для лечения «не урологического» заболевания – андрогенной алопеции. Основную часть пациентов составляют молодые мужчины (в возрасте до 40 лет). Назначение финастерида при данной форме облысения производится в дозе 1 мг (что в 5 раз меньше стандартной дозировки) при констатации повышенного сывороточного





Результаты исследований по использованию ингибиторов 5-альфа-редуктазы в качестве химиопрофилактики рака предстательной железы неоднозначны, однако работы по изучению их возможностей в качестве терапевтических агентов при данном заболевании продолжают.

уровня ДГТ или без него [24]. Определение последнего стало возможным лишь в последние несколько лет в связи с появлением современных тест-систем, способных к дифференцировке фракций андрогенов. Восстановление естественного жизненного цикла фолликулярного эпителия, прекращение выпадения и рост новых волос достигаются, вероятно, за счет снижения продукции ДГТ в простате и, возможно, волосяных фолликулах, что также приводит к уменьшению сывороточных концентраций гормона. Во многих случаях повышение уровня ДГТ является бессимптомным, диагностируется только в ходе обследования по поводу алопеции и остается идиопатическим, объясняясь наследственно обусловленной повышенной экспрессией 5-альфа-редуктазы. Примечательно, что, несмотря на значительную эффективность в лечении алопеции у мужчин, препараты данной группы оказались практически неэффективными при андрогенном облысении у женщин, что может свидетельствовать о значении различных фракций андрогенов в патогенезе заболевания у пациентов разных полов. Анализ данных об эффективности и безопасности этого метода терапии позволил FDA разрешить применение финастерид в дозе 1 мг (торговое название Пропеция) для лечения андрогенного облысения у мужчин. В то же время отсутствуют

исследования о связи долговременного повышения уровня ДГТ с риском развития РПЖ, и это представляется крайне важным вопросом, решение которого может стать возможным после внедрения определения уровня ДГТ в рутинную практику и скрининговые программы по РПЖ. Проспективное урологическое обследование пациентов, получающих терапию финастеридом по поводу облысения, могло бы дать новые данные о влиянии приема данного препарата на риск развития РПЖ, особенно если группой контроля служили бы пациенты с повышением сывороточного уровня ДГТ, не получающие лечения. Гипотетические когорты больных в этом случае значительно отличались бы от пациентов в протоколах PCPT и REDUCE как по возрасту, так и по наличию факторов риска развития РПЖ.

Несмотря на неоднозначные результаты исследований по использованию ингибиторов 5-альфа-редуктазы в качестве химиопрофилактики РПЖ, продолжают работы по изучению их возможностей в качестве терапевтических агентов при данном заболевании.

В протоколе REDEEM (Reduction with Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management) [25] рассматривалось влияние дутастерида на временные характеристики прогрессии гистологически верифицированного РПЖ у пациентов группы низкого риска. В исследовании были включены 302 мужчины с положительными результатами биопсии, находившиеся под контролем по программе активного наблюдения. Критерии опухоли низкого риска были определены как стадия T1c-T2a, сумма Глисона не более 6 и уровень ПСА не более 10 нг/мл. Пациенты были рандомизированы на две группы, в основной проводилось лечение дутастеридом в дозе 0,5 мг ежедневно, больные контрольной группы получали плацебо. Через 18 и 36 месяцев производились плановые биопсии предстатель-

ной железы, а также клиническое обследование, включавшее определение ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование и пальцевое ректальное исследование. Первичной конечной точкой исследования было время до начала прогрессирования, то есть появления клинических, лабораторных и радиологических симптомов агрессивной опухоли, что требовало прекращения наблюдения и перехода к какому-либо терапевтическому режиму, после чего больные исключались из протокола. 23% пациентов основной группы и 35% пациентов группы плацебо имели признаки прогрессии по окончании первого периода наблюдения (18 месяцев). Таким образом, относительное снижение риска прогрессии рака на фоне терапии составило 38,9%. Однако по прошествии трех лет доля больных с признаками прогрессирования в группах дутастерида и плацебо стала практически одинаковой (24% и 21% соответственно), что заставило многих специалистов интерпретировать результаты исследования как отрицательные. По данным исходных (до включения в исследование) и конечных (через 3 года) биопсий не было обнаружено увеличения доли низкодифференцированных опухолей в группе дутастерида по сравнению с плацебо – в обеих группах приблизительно у 15% констатирована прогрессия суммы Глисона от < 6 до 7–8 баллов; ни у одного больного в конце исследования не было опухоли с суммой Глисона 9 или 10. Авторы исследования тем не менее признают, что количество больных в протоколе не позволяет достоверно судить о влиянии терапии на вероятность развития низкодифференцированных форм РПЖ. Кроме того, выявляемые при исходной биопсии низкодифференцированные опухоли делали невозможным включение больных в программу активного наблюдения и протокол. Примечательно, что у 23% (n = 31) больных контрольной группы и 36% (n = 50) пациентов группы дута-



стерида по данным конечной биопсии не было обнаружено злокачественной опухоли. Эти данные, с одной стороны, позволяют предположить, что терапия дутастеридом уменьшает количество опухолевых клеток в предстательной железе, с другой стороны, ставят под сомнение гипотезу о том, что уменьшение объема простаты на фоне приема препаратов увеличивает плотность биопсийного материала и способствует повышению частоты выявления РПЖ. В настоящее время проводятся исследования эффективности ингибиторов 5-альфа-редуктазы в качестве средств вспомогательной терапии при метастатическом и кастрационно-резистентном РПЖ в контексте влияния на клинические симптомы заболевания, онкоспецифическую и общую выживаемость. Данная группа препаратов продолжает исследоваться в комбинациях второй линии гормональной терапии РПЖ, то есть, фактически, речь идет о попытках преодоления кастрационной резистентности. В протоколе исследования TARP (Therapy Assessed by Rising PSA) [26] в настоящее время сравнивается эффективность лечения дутастеридом в сочетании с бикалутамидом и монотерапии бикалутамидом у больных с кастрационно-резистентным РПЖ; критериями включения в исследование являются три последовательных повышения ПСА на фоне терапии агонистами ГнРГ, уровень сывороточного тестостерона менее 50 нг/дл, ПСА менее 20 нг/мл и отсутствие метастазов по данным инструментальных исследований. Первичной конечной точкой исследования является время до появления биохимических или радиологических признаков прогрессирования опухоли. В исследовании II фазы [27] изучалась эффективность добавления дутастерида в дозе 0,5 мг ежедневно и гидрокортизона (40 мг/сут) к терапии кетоканазолом при развитии кастрационной резистентности РПЖ. Согласно дизайну исследования, у 56 боль-

ных на фоне продолжения кастрационной терапии проводилось лечение комбинацией трех агентов, указанных выше. Снижение ПСА более чем на 50% было зарегистрировано у 56% пациентов, медиана длительности ответа составила 20 месяцев, медиана времени до прогрессии – 14,5 месяца. Токсичность III степени была констатирована у 32% больных, токсичность IV степени – только в одном наблюдении. Сывороточный уровень ДГЭА снизился на 89%, андростендиона – на 56%, тестостерона – на 66%. Уровень ДГТ в сыворотке перестал определяться после лечения, в то время как до включения в исследование у больных определялись минимальные концентрации гормона, несмотря на кастрационный уровень тестостерона. Тем не менее снижение концентрации гормонов достоверно не различалось у больных с признаками ответа на терапию (снижение ПСА) и без таковых, и не было зарегистрировано увеличения уровня гормонов от достигнутого надир (наименьшего уровня) при развитии биохимического рецидива. При ретроспективном анализе было показано, что доля больных, ответивших на комбинированную терапию, в протоколе не отличалась от таковой при монотерапии кетоканазолом по данным предыдущих исследований. В то же время показано существенное увеличение медианы времени до прогрессии. Авторы исследования пришли к выводу, что для определения целесообразности назначения ингибиторов 5-альфа-редуктазы больным, переставшим отвечать на стандартную гормональную терапию, эффективности ингибирования внутриопухолевого андрогенеза и долговременных последствий этих изменений требуются дальнейшие исследования. Таким образом, несмотря на полученные клинические доказательства эффективности ингибиторов 5-альфа-редуктазы для снижения заболеваемости РПЖ, увеличение доли пациентов с низкодифференцированными

Несмотря на полученные клинические доказательства эффективности ингибиторов 5-альфа-редуктазы для снижения заболеваемости РПЖ, увеличение доли пациентов с низкодифференцированными опухолями не позволяет на сегодняшний день рекомендовать ингибиторы 5-альфа-редуктазы для профилактики и лечения РПЖ.

опухолями не позволяет на сегодняшний день рекомендовать ингибиторы 5-альфа-редуктазы для профилактики и лечения РПЖ. В декабре 2010 г. FDA опубликовало заключительный анализ проведенных клинических исследований, согласно которому дутастерид и финастерид не обладают благоприятным профилем «польза/риск» для химиопрофилактики РПЖ. Дальнейшие исследования могут пролить свет на механизм увеличения доли низкодифференцированного РПЖ при терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы и, возможно, пути коррекции этого побочного эффекта. Результаты протоколов, в которых изучается использование ингибиторов 5-альфа-редуктазы в консервативном лечении РПЖ, также могут дать онкоурологам новые клинически важные данные о возможностях и перспективах применения данной группы препаратов при заболевании, гормонально опосредованные механизмы которого до сих пор остаются «черным ящиком». Хочется надеяться, что постоянно обновляющиеся сведения о патогенезе заболевания, инновационные скрининговые программы, новые эффективные методы лечения и диагностики позволят значительно снизить смертность, обусловленную РПЖ, таким образом решив эту важную медико-социальную проблему. ☺

*Литература*  
→ С. 63



**В.В. РОМИХ, Л.Ю. БОРИСЕНКО, А.В. ЗАХАРЧЕНКО**  
**Аспекты применения специальных урологических средств реабилитации при недержании мочи у мужчин "Molimed Premium for men"**

1. Ромих В.В. Недержание мочи и СНМП у больных после лечения рака предстательной железы // Клиническая и экспериментальная урология. 2011. № 2–3. С. 85–87.
2. Рекомендации по ведению больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания / под ред. О.И. Аполихина, В.В. Ромих, Г.Е. Ивановой // Клиническая и экспериментальная урология. 2010. Приложение № 1. 48 с.
3. Жернов А.А., Качмазов А.А. Слингвые операции при недержании мочи у мужчин // Клиническая и экспериментальная урология. 2010. № 3. С. 91–93.
4. Hellström L. Urinary Incontinence and the Use of Incontinence Aids in the Elderly-elderly. Thesis, Göteborg University, 1994.

**К.Л. ЛОКШИН**  
**Использование пролонгированной формы ципрофлоксацина при урогенитальных инфекциях**

1. Clinical guidelines update 2012 // European Association of Urology. [www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2012\\_Guidelines\\_large\\_text\\_print\\_total\\_file.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2012_Guidelines_large_text_print_total_file.pdf).
2. Stass H., Nagelschmitz J., Brendel E., Schueckler F. Pharmacokinetic characterization of new ciprofloxacin once daily formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infections // J. Invest. Med. 2002. Vol. 50. № 6. P. 154A. Abstract 24.
3. CIPRO® XR: application instructions // [www.drugs.com/pro/cipro-xr.html](http://www.drugs.com/pro/cipro-xr.html).
4. Wagenlehner F.M., Kinzig-Schippers M., Tischmeyer U. et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000 mg) versus levofloxacin (500 mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose // Int. J. Antimicrob. Agents. 2006. Vol. 27. № 1. P. 7–14.
5. Henry D.C. Jr., Bettis R.B., Riffer E. et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 12. P. 2088–2104.
6. Klimberg I., Shockey G., Ellison H. et al. Time to symptom relief for uncomplicated urinary tract infection treated with extended-release ciprofloxacin: a prospective, open-label, uncontrolled primary care study // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 8. P. 1241–1250.
7. Waugh J., Keating G.M. Ciprofloxacin extended release: in the treatment of urinary tract infections and uncomplicated pyelonephritis // Drugs Aging. 2004. Vol. 21. № 1. P. 55–64.
8. Коган Б.Г., Верба Е.А., Глоба А.И. Опыт клинического применения Цифрана ОД в комплексном лечении больных с хроническим неспецифическим простатитом // Здоровье мужчины. 2004. № 2. С. 141–144.

**А.А. КЛИМЕНКО, А.Д. КАПРИН, А.Ю. ПАВЛОВ, С.А. ИВАНОВ**  
**Сунитиниб как препарат первой и второй линии терапии метастатического рака почки**

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. М., 2008.

2. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 1. P. 289–296.
3. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.
4. Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 9. P. 1432–1439.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчикова. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
6. Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // Eur. Urol. 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48.

**Г.А. ВОСКНЯН, К.Л. ЛОКШИН**  
**Перспективы применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике и лечении рака предстательной железы**

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вести РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3. Прил. 1. С. 57.
2. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. № 2. P. 69–90.
3. EAU Guidelines on Prostate Cancer / ed. by A. Heidenreich. EAU, 2010.
4. Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology // Semin. Reprod. Med. 2004. Vol. 22. № 4. P. 299–309.
5. Zhou Z.X., Lane M.V., Kempainen J.A. et al. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability // Mol. Endocrinol. 1995. Vol. 9. № 2. P. 208–218.
6. Imperato-McGinley J., Sanchez R.S., Spencer J.R. et al. Comparison of the effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride and the antiandrogen flutamide on prostate and genital differentiation: dose-response studies // Endocrinology. 1992. Vol. 131. № 3. P. 1149–1156.
7. Pelletier G., Luu-The V., Huang X. F. et al. Localization by in situ hybridization of steroid 5 alpha-reductase isozyme gene expression in the human prostate and preputial skin // J. Urol. 1998. Vol. 160. № 2. P. 577–582.
8. Rittmaster R.S. 5 alpha-reductase inhibitors // J. Androl. 1997. Vol. 18. № 6. P. 582–587.
9. Li X., Chen C., Singh S.M. et al. The enzyme and inhibitors of 4-ene-3-oxosteroid 5 alpha-oxidoreductase // Steroids. 1995. Vol. 60. № 6. P. 430–441.
10. Uemura M., Tamura K., Chung S. et al. Novel 5 alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer // Cancer Sci. 2008. Vol. 99. № 1. P. 81–86.
11. Debes J.D., Tindall D.J. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 15. P. 1488–1490.
12. Taplin M.E. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer // Nat. Clin. Pract. Oncol. 2007. Vol. 4. № 4. P. 236–244.
13. Pienta K.J., Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 6. P. 1665–1671.





## Литература

- Mizokami A., Koh E., Fujita H. *et al.* The adrenal androgen androstenediol is present in prostate cancer tissue after androgen deprivation therapy and activates mutated androgen receptor // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. № 2. P. 765–771.
- Nishiyama T., Hashimoto Y., Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 21. P. 7121–7126.
- Nakamura Y., Suzuki T., Nakabayashi M. *et al.* In situ androgen producing enzymes in human prostate cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2005. Vol. 12. № 1. P. 101–107.
- Iehle C., Radvanyi F., Gil Diez de Medina S. *et al.* Differences in steroid 5 alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999. Vol. 68. № 5–6. P. 189–195.
- Wilson J.D., Griffin J.E., Russell D.W. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency // *Endocr. Rev.* 1993. Vol. 14. № 5. P. 577–593.
- Schmidt L.J., Murillo H., Tindall D.J. Gene expression in prostate cancer cells treated with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride // *J. Androl.* 2004. Vol. 25. № 6. P. 944–953.
- Andriol G.L., Humphrey P., Ray P. *et al.* Effect of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. № 3. P. 915–919.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 3. P. 215–224.
- Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W. *et al.* Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 13. P. 1192–1202.
- FDA Briefing Document: meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee. 2010. 1 December NDA 20180/S034 // [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM234934.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM234934.pdf).
- Rossi A., Cantisani C., Scarno` M. *et al.* Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up // *Dermatol. Ther.* 2011. Vol. 24. № 4. P. 455–461.
- Fleshner N., Gomella L.G., Cookson M.S. *et al.* Delay in the progression of low-risk prostate cancer: rationale and design of the Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management (REDEEM) trial // *Contemp. Clin. Trials.* 2007. Vol. 28. № 6. P. 763–769.
- Sartor O., Gomella L.G., Gagnier P. *et al.* Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design // *Can. J. Urol.* 2009. Vol. 16. № 5. P. 4806–4812.
- Taplin M.E., Regan M.M., Ko Y.J. *et al.* Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 22. P. 7099–7105.

## Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**