

# Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в современной урологической практике

**Е.И. Велиев, В.Е. Охриц**

РМАПО, кафедра урологии и оперативной андрологии, г. Москва

*Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) широко распространены у пожилых мужчин. В последние годы становится очевидным, что в возникновении СНМП играют роль различные патофизиологические механизмы, но доминирующей причиной по-прежнему остается доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Известно, что ДГПЖ негативно влияет на качество жизни большинства пожилых мужчин, у некоторых пациентов ДГПЖ принимает осложненное течение. Данные популяционных исследований свидетельствуют о том, что ДГПЖ является прогрессирующим заболеванием. Прогрессирование выражается в ухудшении симптомов, острой задержке мочи (ОЗМ), что приводит к необходимости хирургического вмешательства. В повседневной практике лечение ДГПЖ обычно начинают с медикаментозной терапии; в случае ее неэффективности используют разные варианты хирургического лечения. Препаратами первого выбора при ДГПЖ являются альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы. В статье представлены данные о механизме действия, метаболических эффектах, аспектах применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы.*

## Механизм действия ингибиторов 5-альфа-редуктазы

Рост ткани предстательной железы зависит от выработки гормонов и факторов роста. Стероидная 5-альфа-редуктаза – фермент, локализующийся в ядрах стромальных клеток предстательной железы, катализирующий необратимую трансформацию тестостерона в дигидротестостерон. Дигидротестостерон связывается с ядерным андрогенным рецептором в простатических стромальных клетках и приводит к секреции паракринных факторов роста, которые диффундируют из стромы в эпителий предстательной железы, стимулируя рост и дифференцировку клеток. В здоровой предстательной железе поддерживается гомеостаз пролиферативных и апоптотических процессов в эпителиальных и стромальных клетках.

К настоящему времени обнаружено 2 изоэнзима 5-альфа-редуктазы, различающихся по хромосомной локализации генов, паттерну экспрессии в тканях и биохимической активности. 5-Альфа-редуктаза 1-го типа обладает незначительной активностью в тканях предстательной железы и представлена в основном в коже и печени, 5-альфа-редуктаза 2-го типа локализуется чаще всего в предстательной железе. Оба изоэнзима определяются в нормальной простатической ткани, однако при ДГПЖ отмечается их гиперэкспрессия, что приводит к гиперплазии стромальных и эпителиальных клеток в транзитной зоне и парауретральных железах. При ДГПЖ, в отличие от рака предстательной железы, происходит в основном гиперэкспрессия 5-альфа-редуктазы 2-го типа.

Избыточная продукция дигидротестостерона может привести к таким андрогензависимым состояниям, как ДГПЖ, рак предстательной железы (РПЖ), акне, алопеция и др. [1]. Таким образом, для лечения этих состояний патогенетически оправданным является назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Блокируя 5-альфа-редуктазу, они снижают кон-

центрацию дигидротестостерона, индуцируют апоптоз простатических эпителиальных клеток, при длительном применении уменьшают объем предстательной железы в среднем на 15–25% и увеличивают пиковую скорость мочеиспускания, таким образом устраняя механический компонент обструкции при ДГПЖ. В настоящее время на фармрынке зарегистрированы 2 ингибитора 5-альфа-редуктазы – финастерид и дутастерид. Несмотря на то что оба препарата обладают сходным механизмом действия, существуют некоторые фармакологические и клинические особенности (табл. 1).

Финастерид был синтезирован в 1984 г., разрешен к применению в США для лечения ДГПЖ с 1992 г. Финастерид является конкурентным ингибитором 5-альфа-редуктазы, который обладает гораздо большей аффинностью к 5-альфа-редуктазе 2-го типа и образует стабильный комплекс с ферментом. В суточной дозе 5 мг в день финастерид уменьшает уровень дигидротестостерона в предстательной железе на 70–90%. Препарат не обладает андрогенными и антиандрогенными эффектами и не влияет на взаимодействие тестостерона и дигидротестостерона с андрогенным рецептором. Сравнительные исследования, оценивавшие интрапростатическую концентрацию дигидротестостерона при применении финастерида и дутастерида, не проводились. По приближенным данным, интрапростатическая концентрация дигидротестостерона при применении дутастерида уменьшается на 94–95%, а при применении финастерида – на 85–91% [1].

## Морфологические и метаболические эффекты ингибиторов 5-альфа-редуктазы

Дигидротестостерон, основной фактор экзокринной секреции простатических эпителиальных клеток, является ключевым веществом для образования интрапростатического и сывороточного ПСА. В течение 6–12 мес приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы уровень сывороточного ПСА снижается на 50%. Это необходимо учитывать при принятии решения о необходимости проведения биопсии предстательной железы. Считается, что критерием для проведения биопсии предстательной железы при приеме ингибиторов 5-альфа-редуктазы является повышение сывороточного уровня ПСА более 0,3 нг/мл от уровня надира. В большом количестве экспериментальных и клинических исследований установлено, что ингибиторы 5-альфа-редуктазы уменьшают объем предстательной железы и индуцируют атрофию и апоптоз клеток эпителия при ДГПЖ. Появляется все больше данных о том, что сходные эффекты наблюдаются и при РПЖ. Финастерид дозозависимо уменьшал пролиферацию раковых клеток в клеточных линиях LNCaP. Эти данные индуцировали большое число исследований по применению ингибиторов 5-альфа-редуктазы при РПЖ. Важно, что финастерид снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ингибируя ангиогенез и значительно уменьшая микрососудистую плотность в простатической субуретральной ткани, что объясняет эффективность финастерида при ДГПЖ, осложненной гематурией, и меньшую кровопотерю при ТУРПЖ после терапии препаратом [2].

Фармакокинетические и фармакодинамические отличия дутастерида и финастерида

Параметр	Дутастерид	Финастерид
Мишень действия препарата	1-й и 2-й тип 5-альфа-редуктазы	2-й тип 5-альфа-редуктазы
Метаболизм	Печень	Печень
Рекомендуемая суточная доза	1 × 0,5 мг	1 × 5 мг
Биодоступность	60%	80%
Время максимальной сывороточной концентрации (T <sub>max</sub> )	1-3 ч	2 ч
Время полувыведения (T <sub>1/2</sub> )	5 нед	6-8 ч
Сывороточное уменьшение концентрации дигидротестостерона	94,7%	70,8%

В последние годы обсуждался вопрос о влиянии финастерида на сперматогенез и безопасность применения препарата мужчинами, чьи сексуальные партнерши беременны. Как упоминалось выше, финастерид разрешен к применению при ДГПЖ с 1992 г., а с 1997 г. финастерид достаточно широко применяется для лечения алопеции в дозе 1 мг в сутки. Это привело к тому, что все большее число мужчин репродуктивного возраста применяют финастерид. В ряде работ показано, что при назначении 1 мг финастерида концентрация сперматозоидов, их подвижность и морфологические характеристики не изменяются [3]. Схожие данные получены при исследовании дозы 5 мг. В США довольно широко обсуждалась возможность накопления ингибиторов 5-альфа-редуктазы в сперме и возможном тератогенном влиянии на плод беременной партнерши. Концентрация финастерида в сперме при ежедневном приеме дозы 5 мг варьировала от неопределяемой до 21 нг/мл. Таким образом, в 5 мл эякулята содержится доза финастерида в 50–100 раз меньшая, чем принимаемая внутрь, и вряд ли оказывает какое бы то ни было влияние на плод. Тем не менее, мужчинам, чьи партнерши беременны, рекомендуется принимать финастерид с осторожностью.

Несмотря на то, что ингибиторы 5-альфа-редуктазы не обладают антиандрогенным действием, высказывалось опасение о возможных негативных кардиальных и костнорезорбтивных эффектах лечения. В плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что терапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы не оказывает влияния на костную плотность, маркеры костной резорбции, не изменяет липидный и углеводный профили и концентрацию гемоглобина [4]. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в целом хорошо переносятся и вызывают незначительное число побочных эффектов. Большинство побочных реакций наблюдается в первый год терапии, и чаще всего это не приводит к отказу от лечения. Частота развития побочных эффектов на фоне приема дутастерида и финастерида не различается. В 12-месячном исследовании побочных эффектов дутастерида (813 пациентов) и финастерида (817 пациентов) эректильная дисфункция регистрировалась у 7% и 8% соответственно, уменьшение либидо – у 5% и 6% соответственно, эякуляторные расстройства – у 1% в каждой группе и гинекомастия – также у 1% в каждой группе [1].

#### Эффективность монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы в лечении и предотвращении прогрессии ДГПЖ

Финастерид является наиболее изученным ингибитором 5-альфа-редуктазы. Voyle с соавторами выполнил мета-анализ шести рандомизированных плацебо-контролируемых

клинических исследований [5]. Наиболее значимая корреляционная связь была обнаружена между начальным объемом предстательной железы и клиническим улучшением. При начальном объеме простаты менее 20 см<sup>3</sup> отмечалось незначительное улучшение: сумма баллов по шкале IPSS уменьшалась на 1,8 балла, скорость мочеиспускания увеличивалась на 0,9 мл/с. Если изначальный объем предстательной железы был более 60 см<sup>3</sup>, сумма баллов уменьшалась на 2,8 балла, а скорость мочеиспускания увеличивалась на 1,8 мл/с. Разница между группами плацебо и финастерида была очевидна при объеме предстательной железы более 40 см<sup>3</sup>. Вслед за результатами этого мета-анализа были опубликованы данные 4-летнего использования финастерида в исследовании PLESS [6]. При приеме финастерида объем предстательной железы сокращался на 18% по сравнению с увеличением на 14% в группе плацебо, уменьшались симптомы при анкетировании IPSS (3,3 балла против 1,3 балла при использовании плацебо), увеличивалась скорость мочеиспускания (3,3 мл/с против 1,3 мл/с).

Впоследствии стали доступны результаты монотерапии финастеридом в исследовании MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) – медиана уменьшения объема предстательной железы в группе финастерида составила 19% (против увеличения на 24% в группе плацебо). Также отмечалось значительное улучшение скорости мочеиспускания и уменьшение количества баллов по шкале IPSS [7]. В 12-месячном сравнительном исследовании эффективности финастерида и дутастерида EPICS (Enlarged Prostate International Comparator Study) 1630 пациентов с симптомами ДГПЖ старше 50 лет были рандомизированы в группы финастерида (817 пациентов) и дутастерида (813 пациентов). После года терапии в среднем объем предстательной железы уменьшился на 27,4% в обеих группах. Не было отмечено статистически достоверного отличия в улучшении по шкале IPSS и увеличении Q<sub>max</sub> между группами.

Исследование MTOPS стало первым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, изучившим влияние медикаментозной терапии на прогрессирование ДГПЖ. Клиническая прогрессия заболевания определялась как увеличение суммарного количества баллов по шкале IPSS ≥ 4, развитие ОЗМ, острой почечной недостаточности, связанной с ДГПЖ, рецидивирующих инфекций мочевых путей, недержания мочи. В группе плацебо (737 мужчин) в течение 5 лет наблюдения клиническая прогрессия заболевания регистрировалась у 17% пациентов. Наиболее частым проявлением прогрессии явилось субъективное ухудшение СНМП (увеличение IPSS ≥ 4) – 79,5%, ОЗМ возникла у 2% пациентов из группы плацебо, оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ потребовалось 5%

больных. За 5 лет наблюдения в группе, не получавшей лечение, объем предстательной железы увеличился на 24%, а уровень ПСА – на 14%. В исследовании PLESS в группе пациентов, принимавших финастерид, риск ОЗМ уменьшился на 57%, а риск хирургического вмешательства – на 55%. Дутастерид продемонстрировал схожую эффективность в снижении рисков ОЗМ и необходимости хирургического вмешательства. Риск ОЗМ при приеме дутастерида уменьшился на 57%, а хирургического вмешательства – на 48% по сравнению с плацебо [8].

### Эффективность комбинированной терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы в лечении и предотвращении прогрессии ДГПЖ

Назначение комбинированной терапии ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокатором, которые отличаются по механизму действия и дополняют друг друга, является патогенетически обоснованным. Тем не менее в первых рандомизированных исследованиях при 12-месячном наблюдении не было продемонстрировано преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокатором. В исследованиях PREDICT (доксазозин и финастерид) и Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study (теразозин и финастерид) комбинированная терапия превосходила монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы, но не показала преимуществ по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокатором. Это можно объяснить недолгосрочностью терапии в данном исследовании. Результаты уже упоминавшегося исследования MOTORS, включавшего 3047 пациентов, подтвердили преимущество длительной (более 4 лет) комбинированной терапии. Несмотря на то что основной целью исследования являлось изучение прогрессирования ДГПЖ на фоне лечения, оказалось, что долгосрочная комбинированная терапия превосходит монотерапию и в уменьшении СНМП и в улучшении скорости мочеиспускания. За 4 года лечения число баллов по шкале IPSS уменьшилось в среднем на 4,9; 6,6; 5,6; 7,4 в группах плацебо, доксазозина, финастерид и комбинированной терапии соответственно. Скорость мочеиспускания улучшилась на 2,8; 4,0; 3,2 и 5,1 мл/с соответственно.

Таким образом, все виды терапии продемонстрировали преимущество над плацебо, терапия альфа-адреноблокатором – над лечением ингибитором 5-альфа-редуктазы, самой эффективной оказалась комбинированная терапия. Это важное исследование также позволило ответить на вопрос о прогрессировании ДГПЖ в разных группах лечения. Риск прогрессирования (усугубление СНМП) в группе комбинированной терапии был меньше на 66% по сравнению с 34% и 39% в группах монотерапии финастеридом и доксазозином соответственно. В то же время при оценке риска развития ОЗМ и необходимости хирургического вмешательства оказалось, что именно финастерид, а не доксазозин в качестве моно- или комбинированной терапии значительно уменьшал оба риска. Частота ОЗМ за время лечения составила 0,2 случая на 100 пациентов в группе финастерид, 0,1 случая на 100 пациентов при комбинированной терапии, 0,4 случая на 100 человек в группе доксазозина и 0,6 случая на 100 пациентов в группе плацебо. Частота хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ за время лечения составила 0,5 случая на 100 пациентов в группе финастерид, 0,4 случая на 100 пациентов при комбинированной терапии, 1,3 случая на 100 человек в группе доксазозина и 1,3 случая на 100 пациентов в группе плацебо. Исследователи сделали вывод, что пациенты с

СНМП и объемом предстательной железы свыше 30 см<sup>3</sup> имеют преимущество при назначении комбинированной терапии по сравнению с любой группой монотерапии.

В 4-летнем исследовании CombAT [1] изучалось влияние дутастерида, тамсулозина и комбинированной терапии на СНМП и прогрессию ДГПЖ. Также были продемонстрированы преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. В табл. 2 представлены сводные данные по эффективности различных комбинаций препаратов в терапии СНМП и прогрессии ДГПЖ [1].

### Возможность перехода на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы у пациентов с СНМП

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы следует назначать в течение длительного времени для достижения клинического эффекта, в то время как максимальная эффективность альфа-адреноблокаторов наступает в течение нескольких недель. В исследовании SMART (Symptom Management After Reducing Therapy) изучались эффективность комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином и влияние на СНМП отмены тамсулозина через 6 мес лечения. После отмены альфа-блокатора почти три четверти пациентов не жаловались на усиление СНМП. Однако при исходных тяжелых нарушениях мочеиспускания (IPSS > 20) требовался длительный курс комбинированной терапии. В недавно проведенном открытом многоцентровом исследовании оценивали эффективность комбинированного лечения финастеридом и альфа-блокатором в течение 9 мес с последующей отменой альфа-блокатора и терапией финастеридом в течение 3 или 9 мес. Ни в одной из групп не было зарегистрировано выраженного ухудшения СНМП после прекращения приема альфа-адреноблокатора. Таким образом, у пациентов с легкими и умеренными СНМП через 6–9 мес лечения возможен переход на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы, в то время как у пациентов с тяжелыми СНМП целесообразно продолжать длительную комбинированную терапию.

### Ингибиторы 5-альфа-редуктазы для химиопрофилактики РПЖ

Клинические доказательства роли ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике РПЖ получены в исследованиях PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) и REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events). PCPT стартовало в 1993 г. более чем в 200 центрах США. Обязательными критериями отбора для исследования являлись возраст более 55 лет, уровень ПСА ≤ 3,5 нг/мл и отсутствие изменений при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). В начале исследования биопсия предстательной железы не проводилась. Пациенты были рандомизированы на две группы: терапия финастеридом в дозе 5 мг в день и плацебо. Проводились ежегодные исследования ПСА и ПРИ. В случае повышения ПСА более 4 нг/мл или изменений данных ПРИ проводилась биопсия предстательной железы.

В группе, получавшей финастерид, значение ПСА удваивалось. В конце исследования через 7 лет всем пациентам была рекомендована биопсия предстательной железы. Всего было рандомизировано 18 882 человека. В группе финастерид было зарегистрировано снижение заболеваемости низкодифференцированным РПЖ на 24,8%. В то же время в группе финастерид был выявлен повышенный риск обнаружения низкодифференцированного рака (280 опухо-

Данные многоцентровых исследований по эффективности медикаментозной терапии в предотвращении прогрессии ДГПЖ

Исследование	Длительность, мес	Группа	Число пациентов	Изменение IPSS	Изменение Q <sub>max</sub>	Изменение ОП, %	Хирургическое лечение, %	ОЗМ, %	Уровень доказательности
Andersen с соавт.	24	Плацебо	2109	-	-	-			1b
		Финастерид	2113	-	-	-	- 34	-57	
McConnell с соавт.	48	Плацебо	1503	-1,3	+0,2	+ 14			1b
		Финастерид	1513	-3,3	+ 1,9	-18	-55	-57	
McConnell с соавт.	54	Плацебо	737	-4	1,4	+24			1b
		Доксазозин	756	-6	2,5	+24	-3	-35	
		Финастерид	768	-5	2,2	-19	-64	-68	
		Комбинированная терапия	786	-7	3,7	-19	-67	-81	
Roehrborn с соавт.	24	Плацебо	2158	-2,3	0,6	+ 1,5			1b
		Дутастерид	2167	-4,5	2,2	-25,7	-48	-57	
Roehrborn с соавт.	24	Тамсулозин	1611	-4,3	0,9	0			1b
		Дутастерид	1623	-4,9	1,9	-28	-	-	
		Комбинированная терапия	1610	-6,2	2,4	-26,9	-	-	
Roehrborn с соавт.	48	Тамсулозин	1611	-3,8	0,7	+4,6			1b

лей с высокими показателями (7–10 баллов) по шкале Глисона в группе финастерид по сравнению с 237 в группе плацебо). Это позволило сделать вывод, что финастерид не следует использовать для химиопрофилактики РПЖ. Большие надежды связывали с применением двойного ингибитора 5-альфа-редуктазы – дутастерида, влияние которого на развитие РПЖ изучалось в исследовании REDUCE. Однако результаты исследования продемонстрировали аналогичное уменьшение частоты высокодифференцированного РПЖ (22,8%) и сходное увеличение частоты низкодифференцированного РПЖ.

Было проведено несколько дополнительных анализов, чтобы определить истинное влияние ингибиторов 5-альфа-редуктазы на низкодифференцированный рак [9, 10]. К сожалению, данные работы носили ретроспективный анализ, и использование их результатов возможно лишь в качестве предположений, а не четких доказательств. Кроме того, лишь у 27% пациентов с диагностированным РПЖ были доступны морфологические образцы после операции.

В декабре 2010 г. состоялось заседание согласительного комитета FDA (Food and Drug Administration) по целесообразности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы для профилактики РПЖ [11]. Патоморфологические образцы после исследований PCPT и REDUCE были оценены независимым патологом с учетом модифицированной шкалы Глисона. Однако после повторного анализа биоптатов не было отмечено уменьшения частоты РПЖ с градацией по шкале Глисона от 7 до 10 баллов, в то же время наблюдалось абсолютное увеличение рака РПЖ с градацией 8–10 баллов по Глисона на 0,5% при применении дутастерида и на 0,7% при применении финастерид. Наблюдалось только уменьшение частоты РПЖ с градацией 6 баллов и ниже по шкале Глисона. В результате ингибиторы 5-альфа-редуктазы не были рекомендованы FDA для рутинного ис-

пользования в профилактике РПЖ. Бесспорно, проведенные исследования имели ряд эпидемиологических и клинических особенностей, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть значение ингибиторов 5-альфа-редуктазы в профилактике РПЖ.

### Заключение

Результаты целого ряда многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований подтвердили эффективность ингибиторов 5-альфа-редуктазы в лечении СНМП и предотвращении прогрессирования ДГПЖ. В настоящее время ведется клинические исследования других видов комбинированной терапии при ДГПЖ – ингибиторов 5-альфа-редуктазы и М-холиноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Кроме того, изучается совместное назначение препаратов тестостерона и ингибиторов 5-альфа-редуктазы у пациентов с симптомами гипогонадизма и СНМП на фоне ДГПЖ. В 2009 г. стартовало многоцентровое исследование ARTS (Avodart after Radical Therapy for Prostate cancer Study), в котором изучаются эффективность дутастерида при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии или лучевой терапии по поводу РПЖ [14], а также возможные преимущества назначения ингибиторов 5-альфа-редуктазы при кастрационно-рефрактерном РПЖ. В проблеме химиопрофилактики РПЖ ингибиторами 5-альфа-редуктазы до сих пор остается много вопросов, разрешить которые призваны долгосрочные исследования.

При сравнении двух ингибиторов 5-альфа-редуктазы следует отметить, что данные большинства исследований не продемонстрировали клинического преимущества применения дутастерида у больных с ДГПЖ в улучшении СНМП и снижении вероятности прогрессии заболевания. При монотерапии финастерид уменьшает объем предста-

тельной железы в среднем на 20%, что приводит к значительному уменьшению механического компонента обструкции при ДГПЖ. Дополнительным преимуществом финастерида является эффективность препарата в лечении ДГПЖ, осложненной гематурией, и возможность его применения в качестве подготовки к ТУРПЖ. В исследованиях также подтверждено значительное преимущество использования комбинированной терапии с альфа-адреноблокатором для предотвращения прогрессии ДГПЖ [12], особенно у пациентов с увеличенной предстательной железой (более 30 см<sup>3</sup>) [13]. Экономическая доступность финастерида по сравнению с дутастеридом позволяет рекомендовать этот препарат для широкого использования в лечении ДГПЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gravas S., Oelke M. Current status of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the management of lower urinary tract symptoms and BPH // *World J. Urol.* 2010. Vol. 28. P. 9–15.
2. Donohue J.F., Sharma H., Abraham R. et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. P. 2024–2046.
3. Overstreet J., Fuh V., Gould J. et al. Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men // *J. Urol.* 1999. Vol. 162. P. 1295–1300.
4. Amory J.K., Anawalt B.D., Matsumoto A.M. The effect of 5 $\alpha$ -reductase inhibition with dutasteride and finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men // *J. Urol.* 2008. Vol. 179 (6). P. 2333–2338.
5. Boyle P., Gould A.L., Roehrborn C.G. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with Finasteride: metaanalysis of randomized clinical trials // *Urology.* 1996. Vol. 48. P. 398–405.
6. McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. et al. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study The effect of Finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 557–563.
7. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, Finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* Vol. 2003. Vol. 349. P. 2387–2398.
8. Roehrborn C.G., Lukkarinen O., Mark S. et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies // *BJU Int.* 2005. Vol. 96. P. 572–577.
9. Cohen Y.C. et al. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 1366–1374.
10. Pinsky P., Parnes H., Ford L. Estimating rates of true high-grade disease in the Prostate Cancer Prevention Trial // *Cancer Prev. Res.* 2008. Vol. 1. P. 182–186.
11. Redman M.W. et al. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach // *Cancer Prev. Res.* 2008. Vol. 1 (3). P. 174–181.
12. Theoret M.R., Ning Y.-M., Zhang J.J. et al. The risks and benefits of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365 (2). P. 97–99.
13. Smith A.B., Carson C.C. Finasteride in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2009. Vol. 5. P. 535–545.
14. Kaplan S., Lee J., Meehan A. et al. Long-term treatment with Finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: Data from MTOPS Trial // *J. Urol.* 2011. Vol. 185 (4). P. 1369–1373.
15. Schroder F.H., Bangma C.H., Wolff J.M. et al. Can dutasteride delay or prevent the progression of prostate cancer in patients with biochemical failure after radical therapy? Rationale and design of the Avodart after Radical Therapy for Prostate Cancer Study // *BJU International.* 2009. Vol. 103 (5). P. 590–596.
16. Bortolato M., Frau R., Orru M. et al. Antipsychotic-like properties of 5- $\alpha$ -reductase inhibitors // *Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33. P. 3146–3156.