

# Порівняльне оцінювання результатів лікування раку передміхурової залози нестероїдним антиандрогеном у стандартній та редукованій дозах

**В.М. Григоренко<sup>1</sup>, С.С. Волков<sup>1</sup>, Р.О. Данилець<sup>1</sup>, М.В. Вікарчук<sup>1</sup>, А.М. Вальчишин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

Проведене порівняльне оцінювання результатів лікування нестероїдним антиандрогеном (флутамід) у 112 хворих на рак передміхурової залози II–IV стадій. У досліджувану групу ввійшли 28 хворих, що отримували флутамід в редукованій дозі (125 мг 4 рази на добу), в групу контролю – 84 хворих, що отримували флутамід в стандартній дозі (250 мг 3 рази на добу). При спостереженні в динаміці протягом лікування в обох групах відзначали зниження інтенсивності скарг, покращання урофлоуметричних показників, зменшення об'єму передміхурової залози та зниження рівня ПСА без достовірної різниці наведених показників між групами. Показники загальної та канцерспецифічної виживаності між групами також статистично не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). При редуції дози флутаміду була нижчою частотою побічних реакцій та зменшувалась вартість лікування.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, антиандрогенна терапія, нестероїдний антиандроген.

За останні роки рак передміхурової залози (РПЗ) вийшов на четверте місце в структурі онкозахворюваності чоловіків та на перше місце за величиною приросту. Введення в клінічну практику рутинного визначення ПСА та трансректальної мультифокальної біопсії передміхурової залози (ПЗ) призвело до збільшення частоти виявлення захворювання на ранніх стадіях. Однак у зв'язку з тривалим безсимптомним перебігом, відсутністю державних скринінгових програм, низькою онкоастороженістю населення та медичних працівників досить часто РПЗ виявляють на пізніх стадіях. Так, у 2013 році в Україні з числа вперше виявленої патології 18,1% чоловіків мали IV стадію, а захворювання посідало 2-ге місце за смертністю серед злоякісних новоутворень [1].

Вибір методу лікування РПЗ визначають за стадією захворювання. При локалізованих формах захворювання успішно застосовують радикальні види лікування (хірургічний і променеви). На жаль, методів ерадикації поширених форм пухлини не існує. У 1941 р. Huggins і Hodges виявили стимулювальну дію андрогенів на ріст клітин РПЗ. Ураховуючи унікальну андрогенну залежність даної пухлини, хворим на місцево-поширений і дисемінований РПЗ з метою збільшення тривалості та покращання якості життя показано проведення гормональної терапії, що передбачає блокаду андрогенної стимуляції пухлини [2, 3].

Андрогенну блокаду у хворих на РПЗ можна здійснювати шляхом припинення продукції андрогенів яєчками за рахунок медикаментозної (антагоністи чи агоністи лютеїнізувального гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ)) або хірургічної кастрації, порушення зв'язування андрогенів з їхніми рецепторами при використанні антиандрогенів або їх поєднання (максимальна андрогенна блокада (МАБ)). Золотим стандартом першої лінії терапії дисемінованого РПЗ є кастрація в монорежимі або в поєднанні з антиандрогенами [5, 6].

Гормонотерапія поширеного РПЗ носить паліативний характер, тому, крім збільшення тривалості життя, важливою метою лікування є покращання його якості. Зниження рівня тестостерону до кастраційного рівня асоційоване з низькою побічних ефектів, таких, як зниження лібідо, імпотенція, остеопороз, порушення жирового обміну. Зменшення сексуальної функції і фізичної активності призводять до істотного зниження якості життя хворих, особливо осіб молодшого віку [3, 4].

Монотерапія антиандрогенами є привабливою альтернативою кастрації, яка може запобігти побічним ендокринним ефектам, в тому числі пригніченню сексуальної функції.

У даний час в Україні застосовують 2 основні групи препаратів даного класу: стероїдні та нестероїдні антиандрогени. Представниками першої групи є – ципротерон ацетат і мегестрол ацетат, другої – флутамід та бікалутамід.

Стероїдні антиандрогени інгібують С21-9 декарбоксілазу шляхом пригнічення синтезу андрогенів наднирковими залозами і здійснюють естрогенподібну блокувальну дію на вивільнення ЛГРГ. Крім того, вони перешкоджають взаємодії андрогенів з їхніми рецепторами. Їхні протестивні побічні ефекти включають зниження лібідо, імпотенцію, порушення ліпідного обміну і кардіотоксичність.

Нестероїдні антиандрогени перешкоджають зв'язуванню тестостерону і дигідротестостерону з андрогенними рецепторами, не впливаючи на продукцію андрогенів, що дозволяє зберегти кращу якість життя, ніж при використанні кастрації. Також ця група препаратів знижує внутрішньоклітинну концентрацію тестостерону і дигідротестостерону. При цьому сироватковий рівень тестостерону збільшується за принципом зворотного негативного зв'язку. Частина надлишкового сироваткового тестостерону конвертується в естрогени в периферійних тканинах, що зумовлює розвиток відповідних побічних ефектів

Першим нестероїдним антиандрогеном, що застосовувався в монотерапії, був флутамід, при використанні якого сексуальна функція зберігалась у 80% хворих. В одному дослідженні продемонстровано перевагу виживання і часу до прогресування при використанні диетилстильбестролу (ДСЕ) в порівнянні з флутамідом. Однак при порівнянні монотерапії флутамідом з МАБ і орхектомією не виявлено відмінностей виживання і часу до прогресування захворювання між групами [8, 9].

У мета-аналізі 8 досліджень, які включили 2717 хворих, виявлено, що монотерапія антиандрогенами в порівнянні з кастрацією дійсно зменшує частоту побічних ефектів, незначно знижуючи виживаність в порівнянні з естрогенами (ДСЕ), агоністами ЛГРГ і хірургічною кастрацією [9].

Проте за даними низки анкетних досліджень, близько 68% хворих у віці 58–65 років оцінюють наявність потенції та лібідо як основний критерій якості їхнього життя та наполягають на їх збереженні [7, 10].

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

### Показники інструментальних та лабораторних обстежень до лікування та в динаміці

Показник	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Групи					
	I	II	I	II	I	II
Об'єм ПЗ, см <sup>3</sup>	45,43±0,54	46,23±4,51	29,93±0,51**	38,14±0,31*	31,48±0,51**	40,85±0,79*
ПСА	46,64±5,90	40,26±6,90	29,49±5,15	23,91±6,53	12,7±4,11	16,83±5,12
Qmax, мл/с	9,96±1,02	9,42±0,96	11,62±2,23	12,34±1,29	14,63±1,32	16,23±1,14*
Qave, мл/с	5,55±0,61	4,89±0,48	8,91±0,61	6,56±0,71	7,75±0,75	9,22±0,56*
ЛГ, МО/л	5,24±0,37	7,52±0,81	5,00±1,99*	12,27±1,18*	6,71±1,76	9,95±1,53
T, нг/мл	4,36±0,42	3,89±0,32	8,61±1,50*	4,95±0,50	8,94±2,02*	5,06±0,90
ТЕЗГ, моль/л	49,38±5,91	51,85±6,53	62,32±6,82**	49,86±5,60	59,54±5,39*	61,89±9,97
ІВТ	10,06±1,20	8,89±0,75	15,46±2,50**	10,72±1,02	14,32±3,67*	11,44±1,46

Примітки: \* Достовірність різниці між показниками в групі до лікування, через 3 і 6 міс –  $p < 0,05$ ;

\*\* достовірність різниці між показниками між групами –  $p < 0,05$ .

При аналізі економічної доцільності монотерапії антиандрогенами виявлено, що вартість лікування пацієнтів, які отримують монотерапію антиандрогенами, становить \$16 100 на рік проти \$ 46 300 при використанні МАБ.

Висока вартість лікування та частота побічних явищ потребує перегляду загальноприйнятних доз та режимів застосування гормональних препаратів.

Саме тому вивчення монотерапії антиандрогенами залишається актуальним і досі.

**Мета дослідження:** оптимізувати схему антиандрогенної монотерапії у хворих на РПЗ для зменшення побічних проявів та зниження вартості лікування.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі ДУ «Інститут урології НАМН України» та Київського міського клінічного онкологічного центру проведено ретроспективне дослідження ефективності гормональної терапії у хворих на РПЗ. У дослідження ввійшли 112 хворих з локалізованим та поширеним РПЗ, які отримували паліативну гормональну терапію з використанням нестероїдного антиандрогену за період з 1998 по 2010 р.

Усі хворі пройшли уніфіковану програму обстежень. Проведено загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію ПЗ з морфологічною верифікацією, визначення рівня сироваткового простатоспецифічного антигену (ПСА), пальцеве ректальне дослідження (ПРД), урофлоуметрію (УФМ), ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ) органів малого таза, дослідження гормонального стану – рівень тестостерону (Т), лютеїнізувального гормону (ЛГ), тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), індекс вільного тестостерону (ІВТ), а також додаткові обстеження за показаннями.

За даними трансректальної мультифокальної пункційної біопсії ПЗ у всіх хворих було гістологічно підтверджено наявність аденокарциноми ПЗ.

Залежно від методики проведеної антиандрогенної терапії хворі були розподілені на дві групи.

У досліджувану групу ввійшли 28 хворих, яким препарат призначали в редукованій дозі (по 125 мг 4 рази на добу), яка експериментально обґрунтована та запропонована з метою зниження токсичності [11]. Контрольна група представлена 84 хворими, у яких при лікуванні використана стандартна доза (по 250 мг 3 рази на добу).

Слід зазначити, що хворі за основними вихідними параметрами обстеження були близькі між собою.

Вивченню підлягали суб'єктивні (скарги) та об'єктивні дані: ПРД, УЗД, УФМ, ПСА, гормонального дослідження в

динаміці через 3, 6 міс. Віддалені результати оцінювали за показником загальної та канцерспецифічної виживаності.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами клінічного обстеження слід визначити, що перелік скарг серед хворих обох груп був подібним і за частотою та характером не відрізнявся. Переважали симптоми порушення сечовипускання, які проявлялися полакідурією (53,8±13,3% та 60,0±6,7% відповідно), ніктурією (57,7±8,7% та 73,3±5,5% відповідно), утрудненням при сечовипусканні (та 69,2±10,8% та 55,83±7,1% відповідно); боєм у ділянці сечового міхура та в кістках (по 15,4±9,5% та 13,3±6,8% відповідно). Через 3 міс після лікування динаміка клінічних проявів також виявилась подібною. А саме: у кожного третього хворого нормалізувалась частота, значно зменшились утруднення при сечовипусканні та прояви ніктурії. У подальшому суттєвих змін у симптоматиці не спостерігалось, мала місце її стабілізація.

Вважаємо за доцільне перед викладенням об'єктивної інформації зазначити побічні ефекти застосування препарату. Серед них можна виділити лише підвищену чутливість сосків та/або біль в грудних залозах, який вірогідно частіше спостерігали у хворих, які вживали стандартну дозу флутаміду – 86,6±3,9% проти 50,1±13,8% серед тих, лікування яких проводили за запропонованою схемою з використанням редукованої дози. У решти – 4 (15,0%) пацієнтів I і 14 (15,9%) – II груп небажана реакція на препарат проявлялась поодинокими випадками нудоти, боєм в ділянці печінки, шлунка, серця, сигмоподібної кишки, проносом, свербінням шкіри, імпотенцією. Слід зазначити, що побічні ефекти мали зворотний характер, за незначним винятком, практично без використання додаткових медичних засобів. Тільки у двох хворих II групи була вимушена перерва у лікуванні на 8 днів, після якої скарги не відновлювались.

Результати обстежень всіх хворих до лікування, а також в динаміці через 3 та 6 міс викладені в таблиці.

За результатами ПРД, яке певною мірою є також суб'єктивним, середні розміри ПЗ до лікування були достовірно більшими у хворих I групи – 4,91±0,31 × 5,53±0,23 см проти відповідних значень у II – 3,98±0,13 × 4,21±0,18 см і зменшувались у них інтенсивніше: через 3 міс на 16%. Тоді як у разі використання стандартної дози – лише на 2,8%, а через 6 міс вони були вірогідно меншими, а саме: 3,58±0,14 × 3,68±0,15 см (I група) та 3,79±0,11 × 3,58±0,15 см (II група) відповідно.

Суб'єктивні дані підтверджені об'єктивними дослідженнями. Відповідно до результатів УЗД лінійні розміри та об'єм ПЗ в обох групах практично не відрізнялись. Під дією флутаміду через 3 міс в кожній з них наведені параметри стали вірогідно меншими, при цьому співставлення відповідних

величин між групами переконливо свідчать про вищий ефект застосування редукованих доз, який проявлявся статистично доведеною різницею показників. Протягом наступних 3 міс відзначена стабілізація в показниках.

У 3 з 4 хворих II групи при рентгенологічному обстеженні або остеосцинтиграфії виявлені метастази в кістках таза чи/або хребта, проте після лікування лише в одного з них відзначене прогресування процесу, тоді як у двох інших констатовано явний його регрес.

Загальною ознакою позитивної реакції на препарат, незалежно від його дози, слід вважати той факт, що у жодного хворого при обстеженні через 3 та 6 міс не виявлено відхилень в клінічних аналізах крові.

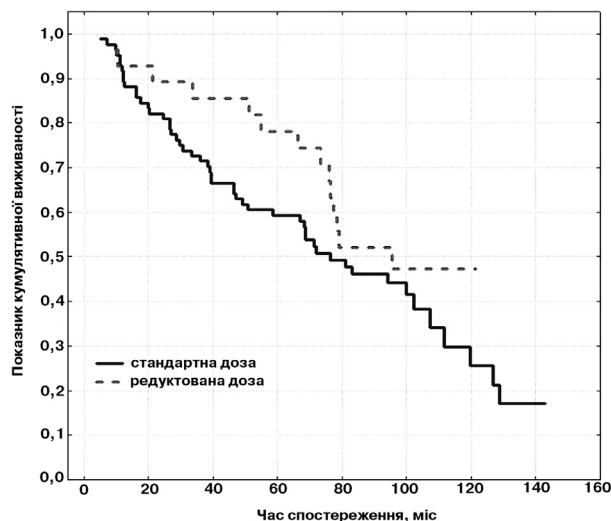
При проведенні урофлоуметричних досліджень виникла тенденція до нормалізації величин  $Q_{max}$ ,  $Q_{ave}$  в обох групах. Після закінчення лікування статистично значуща різниця основних показників ( $Q_{max}$ ,  $Q_{ave}$ ) констатована при застосуванні стандартної дози препарату, а для редукованої – виявлена значна тенденція до нормалізації зазначених величин. Наведені дані очікувані і узгоджуються з даними УЗД ПЗ.

На такому фоні особливо наочним виглядає перевага застосування редукованих доз флутаміду, оскільки зміни, які відбулись у показниках (об'єм ПЗ,  $Q_{max}$ ,  $Q_{ave}$ ), є значущими для оцінювання ефективності лікування.

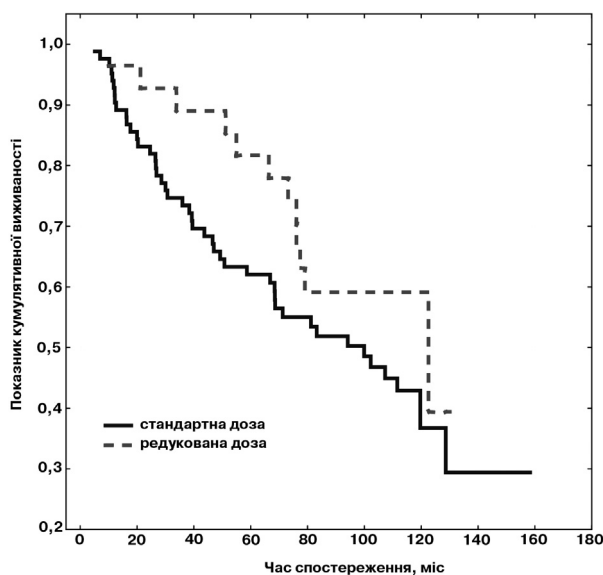
Окрему увагу приділяли вивченню динаміки величин ПСА. Його результати в порівняльному аспекті представляються таким чином. До лікування середні величини показника були близькі між собою в I та II групах ( $46,64 \pm 5,90$  та  $40,26 \pm 6,90$  нг/мл,  $p > 0,05$ ). Незалежно від дози флутаміду через 3 міс рівень ПСА виявився достовірно меншим порівняно з вихідними значеннями, проте, між групами ця різниця не була доведена ( $29,49 \pm 5,15$  проти  $23,91 \pm 6,53$  нг/мл,  $p > 0,05$ ). Через 6 міс вона стала очевидною серед хворих, які застосовували стандартну і редуковану дози; зазначений показник вірогідно змінився як по відношенню до вихідних, так і до даних, які були отримані через 3 міс, –  $12,7 \pm 4,11$  та  $16,83 \pm 5,12$  нг/мл відповідно. Зниження середніх рівнів ПСА відбувалось інтенсивніше у групі, яка вживала редуковану дозу, проте різниця була недостовірною.

До важливих, в контексті вирішення поставлених завдань, слід віднести дослідження гормонального статусу. Згідно з представленими даними, що наведені в таблиці, в обох групах вихідні значення показників були близькими за характером, були також зміни в процесі лікування. Зокрема, під впливом різних доз флутаміду спостерігалось підвищення в плазмі крові рівнів ЛГ порівняно з базальним, причому через 3 міс після застосування стандартної дози ця різниця була вірогідною ( $5,00 \pm 1,99$  проти  $12,27 \pm 1,18$  МО/л,  $p < 0,05$ ). Вміст тестостерону дещо збільшувався і залишався на тому самому рівні до кінця лікування для стандартної дози і був вірогідно вищим через 3 і 6 міс при застосуванні редукованої дози ( $4,36 \pm 0,42$  проти  $8,94 \pm 2,02$  та  $8,61 \pm 1,50$  нг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ). При порівнянні значень показників ЛГ та Т на етапах лікування у групах виявлені значущі відмінності впливу різних доз флутаміду на рівень Т. Так, через 3 міс при застосуванні редукованої дози спостерігалось збільшення його значення порівняно зі стандартною ( $4,95 \pm 0,50$  проти  $8,61 \pm 1,50$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), що пояснюється фармакологічною особливістю дії препарату на гіпоталамічні рецептори. Вміст ТЕЗГ і коефіцієнт ІВТ вірогідно змінювалися в процесі лікування редукованою дозою препарату.

Викладене вище свідчить про те, що в перші 3 міс лікування у переважній більшості хворих спостерігався виражений клінічний ефект, який пояснюється специфічним впливом препарату на андрогенові рецептори клітин-мішеней. У подальшому у такої самої частини він стабілізувався, у випадках наявності низької диференціації пухлини цей ефект слабшав. Разом із тим, серед хворих I групи суб'єктивні та об'єктивні



Мал. 1. Загальна виживаність хворих в досліджуваній та контрольній групах ( $p > 0,05$ )



Мал. 2. Канцерспецифічна виживаність хворих у досліджуваній та контрольній групах ( $p > 0,05$ )

дані за провідними показниками доказово були більш виражені в перші 3 міс. Вони мали таку тенденцію і в подальшому.

Найбільш суттєвими в плані визначення якості лікування вважають віддалені результати, що наведені на мал. 1 та 2.

Загальна 5- та 7-річна виживаність хворих, які отримували флутамід у редукованій дозі, становила  $78,0 \pm 9,1\%$  і  $52,5 \pm 7,3\%$  відповідно. У той самий час, хворі у групі, які отримували стандартну дозу, ці показники становили  $59,8 \pm 9,3\%$  і  $56,5 \pm 11,2\%$  відповідно. На мал. 2 показана канцерспецифічна виживаність в обох групах.

Канцерспецифічна 5- та 7-річна виживаність в групі редукованого вживання флутаміду склала  $81,2 \pm 7,3\%$  та  $59,0 \pm 6,7\%$  відповідно. У групі стандартної схеми терапії ці показники становили  $61,4 \pm 11,0\%$  і  $52,0 \pm 8,7\%$  відповідно.

Порівняльний аналіз наведених даних свідчить про їхню подібність. Вірогідної різниці між двома групами не виявлено. Результати практично не залежали від схем застосування флутаміду.

У дослідженні середній час спостереження склав  $77,43 \pm 36,57$  та  $64,86 \pm 36,62$ , відповідно у I та II групі. За наве-

дений період померли 65 із 112 хворих (58%), без вірогідної різниці більше їх було серед тих, хто лікувався стандартною дозою флутаміду. Таких випадків було 51 із 84 (60,7%), причому безпосередньо від РПЗ помер 41 хворий, в той час як серед пацієнтів, які отримували редуковану дозу препарату, – 14 із 28 (50%), з них 10 хворих померли від РПЗ. Підкреслимо, що до кінця спостереження залишалися живими 50% та 39% хворих відповідно в I та II групах, що свідчить про переваги лікування редукованими дозами флутаміду. Вірогідної різниці при порівнянні загальної та канцерспецифічної виживаності в обох досліджуваних групах не виявлено ( $p>0,05$ ). Медіана виживаності склала 96 та 78 міс відповідно.

### ВИСНОВКИ

Ефективність лікування стандартною і редукованою дозою була подібною (симптоматика, результати ПРД, УЗД ПЗ, УФМ, гормональні дослідження) як за найближ-

чими, так і за віддаленими результатами. Разом із тим, на такому фоні не можна не звернути увагу на простежену і доведену різницю позитивної реакції хворих, термінів її появи при застосуванні тих чи інших схем терапії. При застосуванні редукованої дози флутаміду клінічна відповідь більш виражена, стабільна, проявляється в ранні терміни від початку застосування, здебільшого краще переноситься і є менш токсичною. Простежується перевага застосування редукованих доз флутаміду за рахунок зменшення частоти розвитку побічних реакцій, ніж при використанні стандартних доз. Наведені переваги мають велике значення для пацієнтів, проте не можуть бути вирішальними. Редукція дози флутаміду не впливає на загальну та канцерспецифічну виживаність хворих. Тому слід визнати остаточним індивідуалізований підхід до медикаментозної терапії для досягнення максимально наближеного до бажаного ефекту.

### Сравнительная оценка результатов лечения рака предстательной железы нестероидным антиандрогеном в стандартной и редуцированной дозах

**В.Н. Григоренко, С.С. Волков, Р.О. Данилец, М.В. Викарчук, А.Н. Вальчишин**

Проведена сравнительная оценка результатов лечения нестероидным антиандрогеном (флутамид) у 112 больных раком предстательной железы II–IV стадий. В исследуемую группу вошли 28 больных, получавших флутамид в редуцированной дозе (125 мг 4 раза в сутки), в группу контроля – 84 больных, получавших флутамид в стандартной дозе (250 мг 3 раза в сутки). При наблюдении в динамике в течение лечения в обеих группах отмечалось снижение интенсивности жалоб, улучшение урофлоуметрических показателей, уменьшение объема предстательной железы и снижение уровня ПСА без достоверной разницы приведенных показателей между группами. Показатели общей и канцерспецифической выживаемости между группами также статистически не отличались ( $p<0,05$ ). При редукции дозы флутамида частота побочных реакций была ниже, а также уменьшалась стоимость лечения.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, антиандрогенная терапия, нестероидный антиандроген.

### Comparative evaluation of the results of treatment of prostate cancer non-steroidal antiandrogen standard and reduced doses

**V.N. Grigorenko, S.S. Volkov, R.O. Danilets, M.V. Vikarchuk, A.N. Valchishin**

Was performed a comparative evaluation of the results of treatment with non-steroidal antiandrogen (flutamide) in 112 patients with prostate cancer stages II-IV. Study group consisted of 28 patients treated with flutamide in a reduced dose (125 mg four times / day) control group consisted of 84 patients receiving a standard dose of flutamide (250 mg three times / day). In dynamics during treatment patients in both groups showed a decreasing of the intensity of complaints, increasing of uroflowmetry parameters, reducing prostate volume and PSA reduction without a significant difference in these parameters between the groups. Indicators of general and cancer-specific survival between the two groups also were not statistically different ( $p < 0,05$ ). Treating with reduced dose of flutamide lowered frequency of adverse reactions, and reduced a cost of treatment.

**Key words:** prostate cancer, anti-androgen therapy, non-steroidal antiandrogen.

### Сведения об авторах

**Григоренко Вячеслав Николаевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Волков Сергей Сергеевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Данилец Ростислав Олегович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Викарчук Марк Владимирович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-66-60

**Вальчишин Анатолий Николаевич** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 50-80-09

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бюлетень Національного канцерреєстру № 15. – «Рак в Україні, 2012–2013».
2. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г.//Онкоурология. – 2005. – № 1. – С. 6–9.
3. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. Москва. – 1999.
4. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Монотерапия касодексом в дозе 150 мг - новый метод гормонального лечения распространенных форм рака предстательной железы //Урология. – 2002. – № 5. – С. 17–24.
5. Furr V.J.A. Casodex: preclinical studies //Eur. Urol. – 1990. – suppl. 3, v. 18. – P. 22–25.
6. Furr V.J.A., Tucker H. The preclinical development of bicalutamide: Pharmacodynamics and mechanism of action //Urol. – 1996. – V. 47. – P. 14–25.
7. Mazur D.J., Hickman D.H. //J. Gen. Intern. Med. – 1993. – V. 8, № 8. – P. 374–377.
8. Sher H.I. et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target//J. Natl. Cancer Inst. – 1996 – Vol. 88. – P. 1623.
9. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.//Ann. Intern. Med. – 2000. – V. 4, № 132 (7). – P. 566–77.
10. Singer P.A., Tasch E.S., Stocking C. //J.Clin.Oncol. – 1991. – V. 9, № 2. – P. 328–334.
11. Григоренко В.М., Чайковська Л.В., Полякова Л.І., Сачинська О.В.. Експериментальне обґрунтування та клінічні ефекти монотерапії і комбінованого застосування хлортріанізену та флутаміду у стандартних та редукованих дозах при лікуванні раку передміхурової залози // Здоров'яє мужчини. – 2010. – № 1. – С. 162–163.

Статья поступила в редакцию 03.09.2015