

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ОБЪЕМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОСТАТОЧНОЙ МОЧИ У МУЖЧИН С СНМП/АПЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА

© Братчиков О.И.¹, Тюзиков И.А.², Шумакова Е.А.¹, Лазаренко С.В.¹, Мадерсбахер Ш.³, Чураев С.А.¹

¹ Кафедра урологии Курского государственного медицинского университета, Курск;

² Клиника профессора Калининко, Москва;

³ Отделение урологии и андрологии больницы Даниуб, Вена, Австрия

E-mail: bratov45@mail.ru

Проведен сравнительный анализ влияния на объем предстательной железы и количество остаточной мочи различных режимов фармакотерапии (монотерапия α -1-адреноблокатором, ингибитором 5- α -редуктазы, растительным агентом, комбинированная терапия « α -1-адреноблокатор + ингибитор 5- α -редуктазы» с дополнительной андрогензаместительной терапией (АЗТ) препаратом тестостерона унеканата и без АЗТ) у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса. В рутинной практике без учета андрогенного статуса больных наиболее выраженное уменьшение объема предстательной железы на 26,6% к 24-му месяцу терапии было достигнуто в группе, получавшей монотерапию ингибитором 5- α -редуктазы. На фоне монотерапии α -1-адреноблокатором за 24 месяца произошел прирост среднего объема предстательной железы на 8,2%, а в группе монотерапии растительным агентом – на 1,1%, соответственно. Средний объем остаточной мочи на фоне монотерапии α -1-адреноблокатором уменьшился за 24 месяца на 35,4%, на фоне монотерапии ингибитором 5- α -редуктазы – на 56,2%, а на фоне монотерапии растительным агентом – на 8,6%, соответственно. При наличии возрастного андрогенного дефицита результаты стандартной комбинированной терапии у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ оказались хуже, чем в общей выборке пациентов без учета их андрогенного статуса. Комбинированная терапия с использованием тестостерона унеканата у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ обладала достоверно более выраженным, быстрым и устойчивым позитивным эффектом на такие параметры, как объем предстательной железы и остаточной мочи, по сравнению со стандартной комбинированной терапией без учета андрогенного статуса пациентов. Дополнительное позитивное влияние АЗТ на динамику объема простаты и остаточной мочи позволяет существенно уменьшить проявления инфравезикальной обструкции.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей (СНМП), аденома предстательной железы (АПЖ), возрастная андрогенная дефицит (гипогонадизм) (ВАД), фармакотерапия, тестостерона унеканат, объем предстательной железы, остаточная моча.

INFLUENCE OF DIFFERENT PHARMACOTHERAPY MODES ON PROSTATE AND RESIDUAL URINE VOLUME IN MEN WITH LUTS/BPH DEPENDING ON THEIR ANDROGENIC STATUS

Bratchikov O.I.¹, Tyuzikov I.A.², Schumakova E.A.¹, Lazarenko S.V.¹, Madersbacher S.³, Churaev S.A.¹

¹ Department of Urology of Kursk State Medical University, Kursk; ² Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow;

³ Department of Urology and Andrology of Danube Hospital, Vienna, Austria

A comparative analysis of the influence on the volume of the prostate and the amount of residual urine of different modes of pharmacotherapy (monotherapy, α -1 blocker, 5- α -reductase inhibitor, plant agent, and combination therapy « α -1-blocker + 5- α -reductase inhibitor» together with additional androgen replacement therapy (ART) with testosterone undecanoate and without ART) in men with LUTS/BPH depending on their androgenic status. In routine practice nonregistering androgen status of patients the most pronounced reduction in prostate volume by 26.6% within the 24 - month therapy was achieved in the group receiving monotherapy of 5- α -reductase inhibitor. Against the background of α -1-blockers monotherapy within 24 months the growth occurred in the mean prostate volume by 8.2% and in monotherapy with a plant agent – 1.1%, respectively. The average volume of residual urine decreased by 35.4% against the background of α -1-blocker monotherapy within 24 months and in 5- α -reductase inhibitor monotherapy – by 56.2%, in plant agent monotherapy – by 8.6% respectively. In the presence of age-related androgen deficiency the standard combination therapy results in hypogonadal men with LUTS/BPH were worse than in the total sample of patients without regard to their androgen status. Combination therapy with using testosterone undecanoate in hypogonadal men with LUTS / BPH had significantly more pronounced, rapid and sustained positive effect on such parameters as the volume of the prostate and the residual urine as compared with the standard combination therapy without androgen status of patients. The additional positive impact of ART on the dynamics of prostate volume and residual urine can significantly reduce the appearance of bladder outlet obstruction.

Keywords: lower urinary tract symptoms (LUTS), benign prostatic hyperplasia (BPH), late-onset androgen deficiency (hypogonadism) (LOH), pharmacotherapy, testosterone undecanoate, prostate volume, residual urine.

Новое понимание ключевой роли возрастного андрогенного дефицита (ВАД) в нарушениях нормального анатомо-функционального состоя-

ния мочевого пузыря и предстательной железы привело сегодня к переоценке места препаратов тестостерона в терапии СНМП/АПЖ у мужчин,

включая последние рекомендации Европейского общества урологов (EAU, 2013) [10]. Накопленный в настоящее время достаточный клинический опыт применения препаратов тестостерона свидетельствует о позитивном влиянии коррекции ВАД на морфометрические параметры предстательной железы и эвакуаторную функцию мочевого пузыря у мужчин с СНМП/АПЖ на фоне ВАД [1-3, 6, 9, 11-13]. Так, Haider A. et al. (2009) показали существенное уменьшение баллов по шкале IPSS и объема остаточной мочи после 9 месяцев лечения тестостерона ундеcanoатом у мужчин с СНМП [5]. По данным других авторов, АЗТ не только уменьшает выраженность СНМП, но и увеличивает максимальную емкость мочевого пузыря, снижая выраженность инфравезикальной обструкции [7]. Ко Y.H. et al. (2013) сделали вывод о безопасности и эффективности АЗТ в отношении симптомов накопления и опорожнения при АПЖ, так как в течение всего периода терапии не отмечалось клинического прогрессирования АПЖ, не было зафиксировано ни одного случая острой задержки мочеиспускания или обострения инфекции мочевых путей и не возникло ни одного показания к хирургическому лечению АПЖ [8]. В отечественной литературе испытывается определенный дефицит аналогичных зарубежным данным о влиянии терапии тестостероном на объем предстательной железы и количество остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса.

Цель исследования: изучить и сравнить между собой влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и количество остаточной мочи у мужчин СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Располагаем результатами комплексного обследования и консервативного лечения 187 мужчин с СНМП/АПЖ (средний возраст $65,3 \pm 3,2$ года). Длительность анамнеза СНМП/АПЖ составляла от 3 до 10 лет, в среднем – $5,6 \pm 0,5$ года. Критерии включения в исследование:

- возраст 60 лет и старше;
- наличие СНМП легкой и средней степени выраженности (суммарный балл по шкале IPSS-QL 0-19);
- отсутствие показаний для хирургического лечения СНМП/АПЖ;
- объем остаточной мочи < 100 мл.
- отсутствие в анамнезе перенесенных хирургических операций или травм тазовой области и области промежности;

- отсутствие неврологических заболеваний с поражением органов малого таза;
- отказ от приема медикаментов, способных воздействовать на мочевой пузырь и/или предстательную железу, не менее 6 месяцев до начала исследования;
- отсутствие указаний на прием препаратов тестостерона в течение не менее 6 месяцев до начала исследования;
- уровень общего ПСА крови < 4 нг/мл.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, которое начиналось с предварительного анкетирования по двум валидным опросникам (международная шкала оценки СНМП (IPSS-QL) и опросник симптомов возрастного дефицита тестостерона у мужчин (Aging Males Symptoms (AMS))). После анкетирования проводилось физикальное урологическое обследование, которое включало оценку характера лобкового оволосения, осмотр и пальпацию органов мошонки и полового члена, а также пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы по общепринятым методикам. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое сканирование предстательной железы и мочевого пузыря ректальным биплановым датчиком частотой от 5,5 до 7 МГц (ультразвуковой аппарат "Ultramark-9") и ультразвуковой комплекс Logiq 500 pro series на предмет измерения объема предстательной железы (V_{CM}^3) и наличия остаточной (резидуальной) мочи ($V_{resid.}$).

Для постановки диагноза возрастного андрогенного дефицита использовали анкетирование по опроснику AMS и гормональные исследования. По сумме баллов после заполнения опросника AMS можно было судить о наличии и степени выраженности ВАД: при суммарном балле 17-26 баллов у мужчины нет клинических симптомов андрогенного дефицита; при сумме баллов 27-36 имеются слабо выраженные симптомы андрогенного дефицита; при сумме баллов 37-49 имеется среднетяжелый андрогенный дефицит; при сумме баллов > 50 у пациента может быть заподозрен тяжелый клинический андрогенный дефицит. Определение уровня общего тестостерона ($T_{общ}$) проводили в утренней порции венозной крови, полученной натощак из локтевой вены с 7.00 до 11.00 утра. За нижнюю границу нормального значения уровня общего тестостерона крови принимали показатель $> 3,46$ нг/мл. Для исключения рака предстательной железы всем больным в ходе начального обследования выполнялось определение уровня общего ПСА. Концентрацию общего ПСА в сыворотке крови определяли при помощи гетерогенного двухступенчатого иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов Enzymun-Test ПСА фирмы «BoehringerMann-

heim» (Германия). Пациенты с уровнем общего ПСА крови > 4 нг/мл в исследование не включались.

Для фармакологической коррекции СНМП/АПЖ применялись препараты различных фармакологических групп, рекомендованных в настоящее время для лечения больных с СНМП/АПЖ: α -1-адреноблокаторы (α -1АБ), ингибиторы 5- α -редуктазы (5АРИ), препараты растительного происхождения и их комбинации.

Из общего количества 187 пациентов, вошедших в исследование, монотерапию одним препаратом (только α -1-адреноблокатор, только ингибитор 5- α -редуктазы или только препарат растительного происхождения) получали 105/187 (56,1%) больных; комбинированную терапию различными препаратами получали, соответственно, 82/187 (43,9%) пациентов с СНМП/АПЖ.

В группе монотерапии ($n=105$) распределение пациентов в зависимости от назначенных лекарственных препаратов было следующим:

- терапию α -1-адреноблокатором (тамсулозин по 0,4 мг/сутки ежедневно) получали 40 из 105 (38,1%) пациентов,
- терапию ингибитором 5- α -редуктазы (дутастерид по 0,5 мг/сутки ежедневно) получали 35 из 105 (33,3%) больных,
- терапию растительным комплексом (пермиксон по 320 мг/сутки ежедневно) получали 30 из 105 (28,6%) больных.

В группе монотерапии СНМП/АПЖ гормональных исследований не проводилось, чтобы использовать результаты лечения этих пациентов в качестве контрольной группы ($n=105$).

Напротив, группа комбинированной терапии ($n=82$) с точки зрения используемых лекарственных препаратов была гетерогенной. У 40 из 82 больных этой группы (48,8%) применяли стандартную лекарственную комбинацию, состоящую из α -1-адреноблокатора (тамсулозин по 0,4 мг/сутки ежедневно) и ингибитора 5- α -редуктазы (дутастерид по 0,5 мг/сутки ежедневно). У 42 из 82 (51,2%) больных из группы комбинированной терапии перед назначением медикаментозного лечения была проведена клиническая и лабораторная оценка андрогенного статуса, в ходе которой у этих мужчин был выявлен возрастной андрогенный дефицит. Поэтому лечение этих 42 пациентов с СНМП/АПЖ на фоне ВАД проводилось в виде комбинации стандартной фармакотерапии (тамсулозин по 0,4 мг/сутки + дутастерид по 0,5 мг/сутки ежедневно) с препаратом тестостерона ундеканоатом в/м по 1000 мг 1 раз в 12 недель для коррекции ВАД.

Таким образом, 145 пациентов с СНМП/АПЖ лечились без назначения препаратов тестостеро-

на, а 42 пациентам была дополнительно назначена АЗТ для ликвидации имевшихся у них симптомов ВАД.

Независимо от примененных схем фармакотерапии лечение во всех группах пациентов с СНМП/АПЖ проводилось в течение 24 месяцев с периодическим мониторингом через 3, 6, 12 и 24 месяца.

В качестве мониторируемых критериев эффективности различных видов фармакотерапии использовали динамику объема предстательной железы (V_{CM}^3) и остаточной (резидуальной) мочи ($V_{resid.}$), определявшиеся методом УЗИ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на IBM-PC с использованием программы Statistica for Window v.6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, анализ зависимости между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (t-критерий Пирсона). Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверного позитивного влияния монотерапии α -1-адреноблокатором на объем предстательной железы в течение 24 месяцев лечения у пациентов с СНМП/АПЖ без учета их андрогенного статуса не наблюдалось. Более того, начиная с 12-го месяца терапии отмечалось достоверное увеличение среднего объема предстательной железы на 3,5%, а через 24 месяца к концу курса монотерапии объем предстательной железы в среднем увеличился на 8,2%, соответственно по сравнению с исходным до начала терапии, что свидетельствовало о прогрессировании АПЖ и подтверждало симптоматический характер данной группы препаратов при СНМП/АПЖ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Аналогичная, но менее выраженная динамика увеличения объема предстательной железы наблюдалась у больных с СНМП/АПЖ, получавших монотерапию растительным агентом, у которых также не оценивался перед лечением андрогенный статус (табл. 1). Так, через 6 месяцев такой монотерапии средний объем железы увеличился на 2,5%, но уже через 12 месяцев прирост составил не более 1,2%, а к концу монотерапии средний объем простаты оказался на 1,1% больше, чем до начала лечения, однако по результатам статистического анализа эти различия оказались статистически недостоверными ($p < 0,1$). Как следует из табл. 1., наиболее выраженным

Таблица 1

Динамика среднего объема предстательной железы у мужчин с СНМП/АПЖ, получавших различные режимы фармакотерапии в течение 24 месяцев (n=187)

Группы фармакотерапии	Исходно до лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Монотерапия α -1-адреноблокатором (n=40)	74,0 \pm 2,7*	74,2 \pm 2,5 +0,3%	75,2 \pm 2,38 +1,6%	76,6 \pm 2,42 +3,5%	80,1 \pm 2,9* +8,2%
Монотерапия ингибитором 5- α -редуктазы (n=35)	68,5 \pm 2,03*	65,2 \pm 2,31 -4,8%	60,0 \pm 2,48* -12,4%	57,4 \pm 2,75* -16,2%	50,3 \pm 2,93* -26,6%
Монотерапия растительным агентом (n=30)	68,5 \pm 3,7	69,2 \pm 3,95 +1,0%	70,2 \pm 3,92 +2,5%	69,3 \pm 4,32 +1,2%	68,3 \pm 4,32 +1,1%
Комбинированная терапия без АЗТ (n=40)	70,1 \pm 2,69	70,0 \pm 2,91 -0,1%	68,8 \pm 3,09 -1,9%	64,2 \pm 3,1 -8,4%	61,1 \pm 3,15 -12,8%
Комбинированная терапия с АЗТ (n=42).	70,1 \pm 2,69	65,0 \pm 2,91 -3,1%	61,8 \pm 3,09 -6,9%	54,2 \pm 3,1 -16,4%	52,8 \pm 3,59 -25,4%

Примечание: * – различие статистически достоверно при сравнении показателей с исходным значением (p < 0,05).

Таблица 2

Динамика среднего объема остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ, получавших различные режимы фармакотерапии в течение 24 месяцев (n=187)

Группы фармакотерапии	Исходно до лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца
Монотерапия α -1-адреноблокатором (n=40)	65 \pm 4,47*	50 \pm 4,47* -23,0%	49 \pm 4,82 -24,6%	38 \pm 4,95* -41,5%	42 \pm 4,52* -35,4%
Монотерапия ингибитором 5- α -редуктазы (n=35)	64 \pm 4,4*	55,0 \pm 5,0 -14%	40,0 \pm 3,9* -37,5%	30,0 \pm 3,63* -53,1%	28,0 \pm 3,5* -56,2%
Монотерапия растительным агентом (n=30)	64,1 \pm 4,22	66,0 \pm 6,2 +3,0%	61,9 \pm 5,48 -3,4%	58,7 \pm 4,93 -8,4%	56,7 \pm 4,4 -8,6%
Комбинированная терапия без АЗТ (n=40)	92 \pm 5,24	79 \pm 5,52* -14%	73,6 \pm 5,52* -20%	60 \pm 6,04* -34,8%	52,4 \pm 6,24* -43%
Комбинированная терапия с АЗТ (n=42).	92 \pm 5,24	77 \pm 5,52* -18%	70,6 \pm 5,52* -25%	60 \pm 6,04* -38,8%	42,1 \pm 6,99* -54,8%

Примечание: * – различие статистически достоверно при сравнении показателей с исходным значением (p < 0,05).

положительным влиянием на объем предстательной железы в ходе 24-месячного курса терапии у больных с СНМП/АПЖ без учета их андрогенного статуса обладала монотерапия ингибитором 5- α -редуктазы. Средний объем предстательной железы прогрессивно уменьшался на протяжении всего периода приема данного препарата: через 12 месяцев терапии он достоверно уменьшился на 16,2%, а к моменту окончания лечения через 24 месяца средний объем предстательной железы достоверно уменьшился на 26,6% по сравнению с исходным (p < 0,05) (табл. 1).

В группах мужчин с СНМП/АПЖ и установленным диагнозом возрастного андрогенного дефицита результаты длительной терапии оказались иными. При наличии ВАД даже комбинированная терапия α -1-адреноблокатором и ингибитором 5- α -редуктазы (n=40) характеризовалась менее выраженным положительным влиянием на морфометрические параметры АПЖ, приводя к уменьшению ее объема только на 12,8% через

24 месяца лечения, что достоверно хуже, чем монотерапия ингибитором 5- α -редуктазы у мужчин без учета их андрогенного статуса (26,6%) (p < 0,05). Однако добавление к комбинированной терапии у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ (n=42) препаратов тестостерона ундеcanoата в течение всех 24 месяцев лечения сопровождалось существенным снижением объема предстательной железы на 25,4% к концу лечения, что сопоставимо с результатами монотерапии только ингибитором 5- α -редуктазы у мужчин с неуточненным андрогенным статусом. Разнонаправленное влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы сопровождалось разнонаправленным влиянием и на такой параметр, как количество остаточной мочи, отражающей степень компенсации/декомпенсации детрузора мочевого пузыря (табл. 2).

Из таблицы 2 следует, что достоверно лучшие конечные результаты по нормализации объема остаточной мочи были получены у пациентов

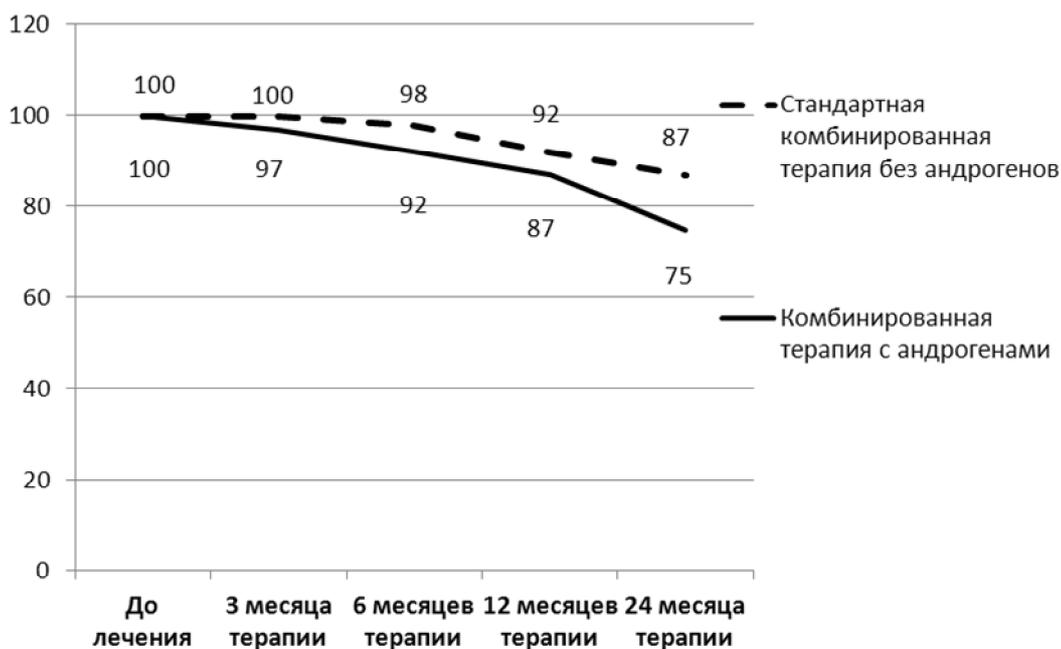


Рис. 1. Сравнительная динамика объема предстательной железы в ходе комбинированной терапии с тестостерона ундеcanoатом и без него у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ (n=82).

Примечание: цифрами показаны увеличения/уменьшения средних значений исследуемых параметров ($\pm\%$) по отношению к исходному уровню, взятому за 100%.

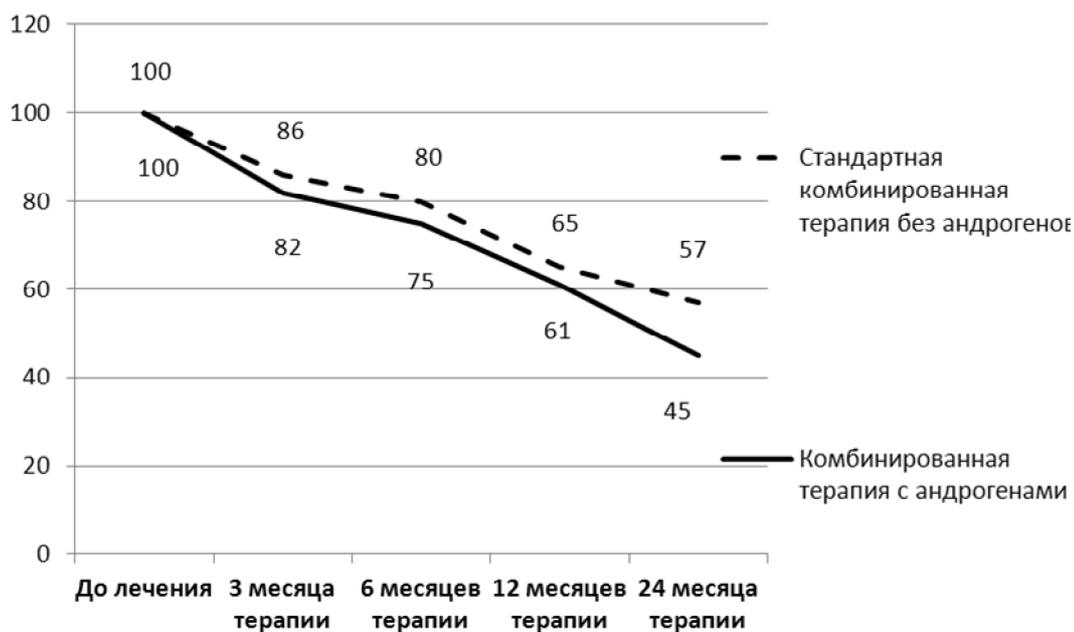


Рис. 2. Сравнительная динамика объема остаточной мочи в ходе комбинированной терапии с тестостерона ундеcanoатом и без него у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ (n=82).

Примечание: цифрами показаны увеличения/уменьшения средних значений исследуемых параметров ($\pm\%$) по отношению к исходному уровню, взятому за 100%.

с СНМП/АПЖ после длительной комбинированной терапии α -1-адреноблокатором и ингибитором 5- α -редуктазы (без учета их андрогенного статуса) и у гипогонадных мужчин с дополнительным назначением препарата тестостерона ундеcanoата по сравнению с другими клиническими группами пациентов ($p < 0,05$), особенно с теми, кто получал монотерапию растительным комплексом, где динамика уменьшения объема

остаточной мочи, как и размеров предстательной железы, оказалась самой незначительной и недовосточной по сравнению с исходными показателями ($p < 0,1$).

В ходе исследования в популяции мужчин с СНМП/АПЖ нами получены результаты влияния различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и остаточной мочи, в целом соответствующие имеющимся результатам

крупных доказательных клинических рандомизированных исследований, в ходе которых андрогенный статус пациентов обычно не оценивался. Однако наше исследование дополнительно показало, что при наличии нераспознанного ВАД эффективность даже самых доказательных комбинаций лекарственных препаратов существенно снижается за счет персистенции или даже прогрессирования размеров предстательной железы на фоне лечения, что не позволяет оказывать эффективную фармакотерапевтическую помощь целому ряду пациентов с СНМП/АПЖ. Сравнительная динамика изучаемых параметров СНМП/АПЖ представлена на рисунках 1 и 2.

Как видно из представленных рисунков, комбинированная терапия с использованием препарата тестостерона ундеcanoата при наличии ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ обладала достоверно более выраженным, быстрым и устойчивым позитивным эффектом на такие объективные характеристики СНМП/АПЖ, как объем предстательной железы и остаточной мочи, по сравнению со стандартной комбинированной терапией только α -1-адреноблокаторами и ингибиторами 5- α -редуктазы без учета андрогенного статуса пациентов ($p < 0,05$). Результаты проведенного исследования также позволили сделать вывод о том, что выраженное дополнительное позитивное влияние андрогенозаместительной терапии на динамику объема АПЖ и остаточной мочи является одной из важнейших фармакотерапевтических опций при СНМП/АПЖ у мужчин с ВАД, так как позволяет быстро и существенно уменьшить проявления инфравезикальной обструкции, степень выраженности которой является независимым предиктором прогрессирования СНМП/АПЖ, повышающим риск развития осложненных СНМП/АПЖ.

Наличие нераспознанного возрастного андрогенного дефицита у мужчин с СНМП/АПЖ оказывает негативное влияние на такие важные параметры прогрессирования и осложнения СНМП/АПЖ, как объем предстательной железы и количество остаточной мочи, поэтому стандартная терапия рекомендованными препаратами высокого уровня доказательности в ряде случаев оказывается недостаточно эффективной, что было показано нами при сравнительном анализе результатов комбинированной терапии гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ, дополнительно получавших и не получавших препараты тестостерона. Коррекция ВАД позволяет улучшить конечные результаты длительной терапии у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ и, таким образом, осуществлять не только терапевтическую, но и профилактическую опцию в отношении СНМП/АПЖ. Урология XXI века, как и вся ме-

дицина, должна быть патогенетической и профилактической, чтобы максимально приблизить каждого мужчину к показателям нормального здоровья, а не просто ликвидировать те или иные неприятные симптомы. Это в полной мере относится и к СНМП, которые резко снижают качество жизни любого мужчины в любом возрасте, и поэтому должны подвергаться максимально патогенетической комплексной терапии с целью их полной ликвидации. Решение проблемы ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ как раз и является таким патогенетическим путем, позволяющим активно и успешно управлять всей возраст-ассоциированной патологией у мужчин, включая СНМП/АПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Шумакова Е.А., Гресь А.А., Чураев С.А., Михайлов Д.В. Клинико-эпидемиологические корреляции возрастного андрогенного дефицита и СНМП/АПЖ у мужчин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» – 2014. – № 4. – С. 40-45.
2. Братчиков О.И., Шумакова Е.А., Хмарук А.П., Михайлов Д.В. Оптимизация методов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С. 34-41.
3. Попков В.М., Братчиков О.И., Блюмберг Б.И. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточного обновления и эндокринных клеток при заболеваниях предстательной железы // Тихоокеанский мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 29-33.
4. Cooper L.A., Page S.T. Androgens and prostate disease // Asian J Androl. – 2014. – Vol. 16, N 2. – P. 248-255.
5. Haider A., Gooren L.J., Padungtod P., Saad F. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men // Andrologia. – 2009. – Vol. 41. – P. 7-13.
6. Jarvis T.R., Chughtai B., Kaplan S.A. Testosterone and benign prostatic hyperplasia // Asian J Androl. – 2015. – Vol. 17, N 2. – P. 212-216. doi: 10.4103/1008-682X.140966.
7. Karazindiyanoglu S., Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism // Aging Male. – 2008. – Vol. 11, N 3. – P. 146-149.
8. Ko Y.H., Moon du G., Moon K.H. Testosterone replacement alone for testosterone deficiency syndrome improves moderate lower urinary tract symptoms: one year follow-up // World J Mens Health. – 2013. – Vol. 31, N 1. – P. 47-52.
9. Lee J.H., Kim Y., Park Y.W., Lee D.G. Relationship between benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms and total serum testosterone level in

- healthy middle-aged eugonadal men // *J Sex Med.* – 2014. – Vol. 11, N 5. – P. 1309-1315.
10. *Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A., Emberton M., Gravas S., Michel M.C, N'Dow J., Nordling J., de la Rosette J.J.* Guideline on Management of Male Low Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) // *European Association of Urology.* – 2013. – 74 p.
 11. *Pearl J.A., Berhanu D., François N., Masson P., Zargaroff S., Cashy J., McVary K.T.* Testosterone supplementation does not worsen lower urinary tract symptoms // *J Urol.* – 2013. – Vol. 190, N 5. – P. 1828-1833.
 12. *Shigehara K., Sugimoto K., Konaka H., Iijima M., Fukushima M., Maeda Y., Mizokami A., Koh E., Origasa H., Iwamoto T., Namiki M.* Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study // *Aging Male.* – 2011. – Vol. 14, N 1. – P. 53-58.
 13. *Vignozzi L., Rastrelli G., Corona G., Gacci M., Forti G., Maggi M.* Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? // *J Endocrinol Invest.* – 2014. – Vol. 37, N 4. – P. 313-322.