Эффективность различных режимов фармакотерапии у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы в зависимости от андрогенного статуса

О.И. Братчиков¹, И.А. Тюзиков², Е.А. Шумакова¹, В.В. Елагин¹, С.О. Артишев¹

¹Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

²Клиника профессора Калининского; Россия, 127015 Москва, ул. Бутырская, 4, стр. 2

Контакты: Олег Иванович Братчиков bratov45@mail.ru

Проведен сравнительный анализ клинко-уродинамической эффективности и безопасности различных режимов фармакотерапии (монотерапия α -1-адреноблокатором ($n = 40$), ингибитором 5- α -редуктазы ($n = 35$), растительным агентом ($n = 30$), комбинированная терапия α -1-адреноблокатор + ингибитор 5- α -редуктазы с дополнительной андроген-заместительной терапией (АЗТ) препаратом тестостерона ундеканоеат ($n = 42$) и без АЗТ ($n = 40$)) в течение 24 мес у 187 мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы (СНМП/АПЖ) (средний возраст $65,3 \pm 3,2$ года) в зависимости от их андрогенного статуса. Эффективность стандартной медикаментозной терапии больных с СНМП/АПЖ без учета их андрогенного статуса при правильном выборе препаратов составила в среднем 70,2 %, при этом эффект от монотерапии α -1-адреноблокатором — 62,7 %, ингибитором 5- α -редуктазы — 78,4 %, растительным агентом — 49,3 % ($p < 0,05$). Наиболее результативным видом лечения СНМП/АПЖ у мужчин без учета их андрогенного статуса оказалась комбинированная терапия α -1-адреноблокатором и ингибитором 5- α -редуктазы, эффективность которой достигала 82,4 % ($p < 0,05$). Комбинированная терапия с дополнительной АЗТ тестостерона ундеканоеат показала достоверно более выраженный клинко-уродинамический эффект (динамика СНМП по шкале IPSS и максимальная объемная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии) у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ по сравнению со стандартной терапией любыми препаратами в любом режиме у больных без учета их андрогенного статуса ($p < 0,05$). АЗТ может рассматриваться как эффективный и безопасный патогенетический компонент современной фармакотерапии СНМП/АПЖ у мужчин с диагностированным возрастным андрогенным дефицитом.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, аденома предстательной железы, возрастной андрогенный дефицит, гипогонадизм, фармакотерапия, тестостерона ундеканоеат

DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-4-21-27

Efficacy of different modes of pharmacotherapy for men with lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia depending of androgenic status

O.I. Bratchikov¹, I.A. Tyuzikov², E.A. Scumakova¹, V.V. Elagin¹, S.O. Artishchev¹

¹Department of Urology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia;

²Professor Kalinchenko Clinic; Build. 2, 4 Butyrskaya St., Moscow, 127015, Russia

In a sample of 187 men (average age of $65,3 \pm 3,2$ years) conducted a comparative analysis of clinical and urodynamic efficacy and safety of different modes of pharmacotherapy (monotherapy, α -1 blocker ($n = 40$), 5- α -reductase inhibitor ($n = 35$), plant agent ($n = 30$), combination therapy α -1 blocker + 5- α -reductase inhibitor with additional androgen replacement therapy (ART) with testosterone undecanoate ($n = 42$) and without ART ($n = 40$)) in men with lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) depending on their androgenic status within 24 months. Efficiency standard pharmacotherapy for patients with LUTS/BPH without their androgenic status with proper selection of drugs averaged 70.2 %, the effects of monotherapy with α -1 adrenoblocker averaged 62.7 %, with 5- α -reductase inhibitor — 78.4 %, plant agent — 49.3 %, respectively ($p < 0.05$). The most effective type of treatment of LUTS/BPH in men regardless of their status was combination therapy with α -1 blockers and 5- α -reductase inhibitors, the effectiveness of which reached 82.4 % ($p < 0.05$). Combination therapy with additional testosterone undecanoate showed significantly greater clinical and urodynamic effect (scale IPSS and maximum volume rate of urination for uroflowmetry) in hypogonadal men with LUTS/BPH compared with standard therapy of any drugs in any mode from patients regardless of their androgen status ($p < 0.05$). ART may be regarded as an effective and safe pathogenetic component of modern pharmacotherapy LUTS/BPH in men diagnosed with late-onset androgen deficiency (hypogonadism).

Key words: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, late-onset androgen deficiency, hypogonadism, pharmacotherapy, testosterone undecanoate

Введение

Проблема эффективной патогенетической терапии симптомов нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы (СНМП/АПЖ) у мужчин, несмотря на широкий арсенал используемых в настоящее время фармакологических препаратов, остается крайне актуальной проблемой современной клинической урологии — прежде всего в силу ее высокой распространенности в мужской популяции и, следовательно, высокой частоты обращаемости к специалистам-урологам. Более того, ускоренное старение мужчин сегодня приводит к «феномену омоложения» СНМП/АПЖ, что связано, в частности, с увеличением частоты возрастного гипогонадизма/возрастного андрогенного дефицита (ВАД) у мужчин по мере увеличения их возраста [1–5]. По мнению ряда авторов, ВАД у мужчин следует рассматривать не только как неблагоприятный фон для прогрессирования СНМП/АПЖ, но и как их важнейший патогенетический механизм [6–9]. Однако концепция современной фармакотерапии СНМП/АПЖ подразумевает назначение, прежде всего, препаратов, оказывающих действие преимущественно на предстательную железу и/или нижние мочевые пути (ингибиторы 5- α -редуктазы, α -1-адреноблокаторы). Такой подход не может рассматриваться как патогенетический, так как ВАД, являющийся важным системным фактором прогрессирования СНМП/АПЖ, в рамках такого монодисциплинарного подхода не требует активного и раннего выявления у всех пациентов с СНМП/АПЖ, а потому остается у них нераспознанным и, соответственно, нескорректированным, что, согласно имеющимся новым данным литературы, существенно снижает эффективность даже правильно подобранной стандартной фармакотерапии СНМП/АПЖ, имеющей все-таки преимущественно локальную (простатическую) направленность [10]. Имеющиеся в современной зарубежной литературе данные позволяют высказаться о патогенетической целесообразности и необходимости проведения у пациентов с СНМП/АПЖ комбинированной терапии, основанной на одновременном назначении как традиционных урологических препаратов, оказывающих преимущественно локальное воздействие на механизмы СНМП/АПЖ, так и при выявлении симптомов ВАД дополнительного назначения препаратов тестостерона, которые ликвидируют важнейший системный патогенетический фактор СНМП/АПЖ у мужчин — возрастной гипогонадизм [11–16].

В отечественной литературе имеется определенный дефицит научных работ по данной тематике [17–19], и по этой причине остается много нерешенных вопросов. Так, достоверно и окончательно не определена эффективность стандартной фармакотерапии СНМП/АПЖ у мужчин с учетом их андрогенного статуса (в частности, при наличии ВАД). Недостаточно данных о том, как влияет коррекция ВАД у гипогонадных мужчин

с СНМП/АПЖ на конечные результаты фармакотерапии стандартными препаратами. Не проведен объективный сравнительный анализ результатов комбинированной терапии СНМП/АПЖ у мужчин с ВАД в зависимости от их андрогенного статуса, а также остается важным клиническим вопросом безопасность препаратов тестостерона в отношении риска возникновения рака предстательной железы.

Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа клинико-уродинамической эффективности и безопасности риска возникновения рака предстательной железы при различных режимах фармакотерапии СНМП/АПЖ, включая андроген-заместительную терапию (АЗТ), у мужчин в зависимости от их андрогенного статуса.

Материалы и методы

Мы 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, в течение 6 мес до начала исследования;
- отсутствие указаний на прием препаратов тестостерона в течение не менее 6 мес до начала исследования;
- уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) крови < 4 нг/мл.

Всем пациентам выполняли комплексное обследование, которое начинали с предварительного анкетирования по 2 валидным опросникам (Международная шкала оценки СНМП (IPSS-QL) и Опросник симптомов возрастного дефицита тестостерона у мужчин (AMS)). После анкетирования проводили физикальное урологическое обследование, включавшее оценку характера лобкового оволосения, осмотр и пальпацию органов мошонки и полового члена, а также пальцевое ректальное исследование предстательной железы по общепринятым методикам. Всем пациентам выполняли ультразвуковое сканирование предстательной железы и мочевого пузыря ректальным биплановым датчиком

с частотой от 5,5 до 7,0 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}). Исследование уродинамики нижних мочевых путей (урофлоуметрию) выполняли на установке Flow-mapper FM-100 (LundInstruments, Швеция). Основным показателем адекватности акта мочеиспускания — значение максимальной объемной скорости мочеиспускания (МОСМ, или Q_{max}), которая в норме при объеме мочеиспускания не менее 200 мл у мужчин составляет не менее 15 мл/с.

Для постановки диагноза ВАД 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 сумме 17–26 баллов у мужчины нет клинических симптомов андрогенного дефицита; при 27–36 имеются слабо выраженные симптомы андрогенного дефицита; при 37–49 имеется среднетяжелый андрогенный дефицит; при сумме > 50 баллов 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 $T_{общ}$ крови принимали показатель > 3,46 нг/мл. Для исключения рака предстательной железы всем больным в ходе начального обследования выполнялось определение в крови уровня общего ПСА. Концентрацию общего ПСА в сыворотке крови определяли посредством гетерогенного 2-ступенчатого иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов Enzygum-Test ПСА фирмы Boehringer Mannheim (Германия). Пациенты с уровнем общего ПСА крови > 4 нг/мл в исследование не включались.

Для фармакологической коррекции СНМП/АПЖ применяли препараты различных фармакологических групп, рекомендованные 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 числа пациентов, вошедших в исследование, просто «монотерапию» (только α -1АБ, только 5АРИ или только препарат растительного происхождения) получали 105 (56,1 %), комбинированную терапию — 82 (43,9 %).

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

- терапию α -1АБ (тамсулозин по 0,4 мг/сут ежедневно) получали 40 (38,1 %) пациентов;
- терапию 5АРИ (дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно) получали 35 (33,3 %) больных;

- терапию растительным комплексом (пермиксон по 320 мг/сут ежедневно) получали 30 (28,6 %) больных.

В группе монотерапии СНМП/АПЖ гормональных исследований не проводили, 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 (48,8 %) больных этой группы применяли стандартную лекарственную комбинацию, состоявшую из α -1АБ (тамсулозин по 0,4 мг/сут ежедневно) и 5АРИ (дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно). У 42 (51,2 %) пациентов группы комбинированной терапии перед назначением медикаментозного лечения была проведена клиническая и лабораторная оценка андрогенного статуса, в результате чего у этих мужчин был выявлен ВАД. Поэтому лечение этих 42 пациентов с СНМП/АПЖ проводилось в виде комбинации стандартной фармакотерапии (тамсулозин по 0,4 мг/сут + дутастерид по 0,5 мг/сут ежедневно) с препаратом тестостерона ундеканоеатом внутримышечно по 1000 мг 1 раз в 12 нед для коррекции ВАД (рис. 1).

Таким образом, 145 пациентов с СНМП/АПЖ лечились без назначения препаратов тестостерона, а 42 пациентам была дополнительно назначена АЗТ для ликвидации симптомов ВАД. Независимо от примененных схем фармакотерапии лечение во всех группах пациентов с СНМП/АПЖ проводилось в течение 24 мес с мониторингом через 3, 6, 12 и 24 мес. В качестве мониторируемых критериев эффективности различных видов фармакотерапии использовали оценку клинической динамики СНМП (шкала IPSS-QL) и показатель МОСМ. Для оценки безопасности АЗТ дополнительно осуществляли мониторинг уровня общего ПСА крови исходно, через 3, 6, 9, 12 мес АЗТ и через 24 мес после окончания курса АЗТ. Статистическую обработку результатов исследования проводили на IBM-PC

Рис. 1. Распределение пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы по примененным видам медикаментозной терапии ($n = 187$)

с помощью систем Excel, XP SP2 на базе стандартной программы Statistica for Windows v. 6.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Наиболее быстрым нормализующим клиническим эффектом в отношении СНМП/АПЖ в режиме монотерапии обладал препарат из группы α -1АБ, и этот эффект поддерживался на достаточном уровне в течение всего 24-месячного курса фармакотерапии ($p < 0,05$). Достоверное уменьшение суммарного балла по шкале IPSS-QL происходило на фоне приема 5АРИ, однако в отличие от α -1АБ оно характеризовалось более выраженным положительным эффектом на функцию нижних мочевых путей, хотя и развивалось медленнее ($p < 0,05$). Комбинированная терапия указанными препаратами характеризовалась более быстрым (по сравнению с монотерапией 5АРИ) и в то же время более выраженным (по сравнению с монотерапией α -1АБ) клиническим эффектом на СНМП/АПЖ ($p < 0,05$). Наименьшим клиническим эффектом на СНМП/АПЖ обладала монотерапия растительным комплексом (рис. 2).

Монотерапия α -1АБ оказывала наиболее быстрое положительное воздействие не только на клиническую картину СНМП/АПЖ, но и на МОСМ ($p < 0,05$). Однако достигнутое в ее процессе начальное увеличение МОСМ практически без существенных изменений

сохранялось в течение 24 мес монотерапии, т. е. не имело тенденции к улучшению по мере увеличения длительности монотерапии.

Комбинированная фармакотерапия оказывала более быстрый, чем монотерапия 5АРИ, но неуклонно прогрессирующий в процессе лечения положительный эффект на МОСМ, в отличие от монотерапии α -1АБ ($p < 0,05$). Монотерапия растительным комплексом не сопровождалась достоверными уродинамическими положительными изменениями с точки зрения влияния на МОСМ ($p < 0,1$) (рис. 3).

У всех 42 пациентов с ВАД и СНМП/АПЖ уже через 3 мес после начала комбинированной терапии, включавшей АЗТ, был ликвидирован лабораторный и клинический андрогенный дефицит. Средний уровень $T_{\text{общ}}$ крови достоверно увеличился с исходного значения $2,85 \pm 0,6$ нг/мл до $5,4 \pm 1,1$ нг/мл ($3,9-8,3$ нг/мл), в дальнейшем в течение 24 мес комбинированной терапии АЗТ обеспечивала стойкий нормальный уровень $T_{\text{общ}}$ в крови у всех пролеченных мужчин: через 6 мес средний уровень $T_{\text{общ}}$ составлял $6,3 \pm 1,4$ нг/мл, через 12 мес – $6,4 \pm 1,3$ нг/мл, через 24 мес – $6,6 \pm 1,6$ нг/мл ($p < 0,05$). Иными словами, в период проведения комбинированной терапии все 42 пациента с выявленным ВАД достоверно находились в эугонадном состоянии в отличие от других 145 больных, вошедших в исследование, которым уровень тестостерона в крови не определяли и результаты терапии которых описаны выше. Результаты лечения пациентов в зависимости от андрогенного статуса представлены на рис. 4 и 5.

Для оценки простатической безопасности АЗТ у больных с СНМП/АПЖ мы использовали динамику уровня общего ПСА крови, которая для всех групп

Рис. 2. Влияние различных видов фармакотерапии на степень выраженности симптомов нижних мочевых путей (по шкале IPSS-QL) у больных без андроген-заместительной терапии ($n = 145$). Здесь и на рис. 3–5: цифры обозначают увеличение/уменьшение средних значений исследуемых параметров ($\pm$ %) по отношению к исходному уровню, взятому за 100 %

Рис. 3. Влияние различных видов фармакотерапии на максимальную объемную скорость мочеиспускания у больных с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы ($n = 145$)

Рис. 4. Динамика выраженности симптомов нижних мочевых путей в ходе комбинированной терапии с андрогенами и без них у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы ($n = 187$)

Рис. 5. Динамика максимальной скорости потока мочи в ходе комбинированной терапии с андрогенами и без них у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы ($n = 187$)

больных с различными режимами фармакотерапии представлена в таблице.

Как видно из таблицы, терапия тестостерона ундеcanoатом обладает высокой степенью безопасности в отношении риска рака предстательной железы, оцененного по динамике уровня общего ПСА крови, не превышая аналогичные показатели для других стандартных режимов фармакотерапии (монотерапии или комбинированной терапии). При этом за 24 мес применения АЗТ ни одного случая рака предстательной железы выявлено не было.

Как показало сравнительное клиническое исследование, клинико-уродинамическая эффективность стандартной медикаментозной терапии больных с СНМП/АПЖ без учета их андрогенного статуса даже

при правильном выборе препаратов составила в среднем 70,2 %, при этом эффект от монотерапии α -1АБ составил в среднем 62,7 %, 5АРИ – 78,4 %, растительным агентом – 49,3 % ($p < 0,05$). Наиболее эффективным видом лечения СНМП/АПЖ у мужчин без учета их андрогенного статуса оказалась комбинированная терапия α -1АБ и 5АРИ, эффективность которой достигала 82,4 % ($p < 0,05$). Однако даже при комбинации проверенных доказательной медициной лекарственных препаратов для лечения СНМП/АПЖ нельзя оказать эффективную патогенетическую помощь – у 10–15 % пациентов на фоне терапии заболевание прогрессирует и переходит в осложненную стадию. По полученным нами данным, у 51,2 % мужчин с СНМП/АПЖ при активном обследовании выявляется ВАД. Комбинированная

Динамика среднего уровня простатического специфического антигена крови у мужчин с симптомами нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы, получавших различные режимы фармакотерапии в течение 24 мес ($n = 187$)

Группа фармакотерапии	Исходно (до лечения)	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 24 мес
Монотерапия α -1-адрено-блокатором ($n = 40$)	$3,2 \pm 0,08$	$3,2 \pm 0,04$	$2,9 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,09$ (–3,1 %)	$3,3 \pm 0,09$ (+3,1 %)
Монотерапия ингибитором 5- α -редуктазы ($n = 35$)	$3,61 \pm 1,21$	$1,6 \pm 0,7^*$ (–55,0 %)	$1,67 \pm 0,84^*$ (–54,0 %)	$1,71 \pm 0,89^*$ (–52,7 %)	$1,61 \pm 0,84^*$ (–55,3 %)
Монотерапия растительным агентом ($n = 30$)	$3,4 \pm 0,11$	$3,2 \pm 0,3$ (–5,8 %)	$3,35 \pm 0,2$ (–6,9 %)	$3,3 \pm 0,17$ (–2,8 %)	$3,56 \pm 0,2$ (+1,1 %)
Комбинированная терапия без андроген-заместительной терапии ($n = 40$)	$2,8 \pm 0,13$	$1,6 \pm 0,2^*$ (–42,8 %)	$1,5 \pm 0,14^*$ (–46,2 %)	$2,1 \pm 0,14^*$ (–17,9 %)	$1,8 \pm 0,16^*$ (–28,6 %)
Комбинированная терапия с андроген-заместительной терапией ($n = 42$)	$2,8 \pm 0,13^*$	$2,5 \pm 0,17$ (–5,8 %)	$1,8 \pm 0,2^*$ (–35,7 %)	$1,6 \pm 0,14^*$ (–42,8 %)	$1,5 \pm 0,17^*$ (–46,4 %)

*Различие статистически достоверно при сравнении показателей с исходным значением общего простатического специфического антигена ($p < 0,05$).

терапия с дополнительной АЗТ тестостерона ундеcanoатом показала достоверно более выраженный клинко-уродинамический эффект у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ по сравнению со стандартной терапией любыми препаратами в любом режиме больных без учета их андрогенного статуса ($p < 0,05$). Кроме того, АЗТ, назначенная по показаниям пациентам с СНМП/АПЖ для ликвидации андрогенного дефицита, продемонстрировала высокую степень простатической безопасности. Таким образом, в настоящее время для повышения эффективности фармакотерапии СНМП/АПЖ у мужчин целесообразно проведение у них гормонального скрининга на ВАД, коррекция которого обладает высокой клинко-уродинамической эффективностью, не приводя к повышению риска возникновения рака предстательной железы при непрерывном лечении в течение 24 мес.

Заключение

Настоящее исследование показало высокую клинко-уродинамическую эффективность и безопасность комбинации стандартных препаратов с АЗТ у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ, что позволяет оказывать медикаментозное влияние, максимально приближенное к патогенетической терапии СНМП/АПЖ. Данный вывод позволяет рекомендовать более активное выявление ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ с последующим назначением инъекционного препарата тестостерона ундеcanoата, эффективность и безопасность которого в течение 24 мес также доказаны в ходе настоящего исследования. Только междисциплинарный подход, основанный на учете андрогенного статуса каждого пациента с СНМП/АПЖ, позволит существенно оптимизировать и повысить эффективность современной фармакотерапии такой распространенной возраст-ассоциированной гендерной мужской проблемы, как СНМП/АПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А., Апетов С. С. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? Экспериментальная и клиническая урология 2013;(4):40–8. [Kalinchenko S. Yu., Tuzikov I. A., Apatow S. S. et al. Androgens and SNMP: of the male gender or the unsolved problem of both sexes? Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2013;(4):40–8. (In Russ.).]
2. Попков В. М., Братчиков О. И., Блумберг Б. И. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточного обновления и эндокринных клеток при заболеваниях предстательной железы. Тихоокеанский медицинский научно-практический журнал 2011;(1):29–33. [Popkov V. M., Bratchikov O. I., Blumberg B. I. The clinical and diagnostic value of markers of cell renewal and endocrine cells in the prostate. Tikhookeanskiy meditsinskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal = Pacific Medical Scientific-Practical Journal 2011;(1):29–33. (In Russ.).]
3. Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D. G. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. Rev Urol 2010;12(4):157–80.
4. Hafez B., Hafez E. S. Andropause: endocrinology, erectile dysfunction, and prostate pathophysiology. Arch Androl 2004;50(2):45–68.
5. Shighara K., Namiki M. Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. Korean J Urol 2011;52(10):657–63.
6. Братчиков О. И., Шумакова Е. А., Хмарук А. П., Михайлов Д. В. Оптимизация методов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы. Человек и его здоровье 2011;(3):34–41. [Bratchikov O. I., Shumakova E. A., khmaruk A. P., Mikhailov D. V. Optimization of methods of medical treatment of patients with prostate cancer. Chelovek i ego zdorov'e = Man and his health 2011;(3):34–41. (In Russ.).]
7. Братчиков О. И., Тюзиков И. А., Шумакова Е. А. и др. Клинико-эпидемиологические корреляции возрастного андрогенного дефицита и СНМП/АПЖ у мужчин. Человек и его здоровье 2014;(4):40–5. [Bratchikov O. I., Tuzikov I. A., Shumakova E. A. et al. Clinical and epidemiologic correlations of androgen deficiency and Luts/API in men. Chelovek i ego zdorov'e = Man and his health 2014;(4):40–5. (In Russ.).]
8. Корнеев И. А., Глазнева С. Ю. Уровень тестостерона и расстройства мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Материалы IV Всероссийского конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 49–50. [Korneev I. A., Glaznev S. Yu. Testosterone levels and disorders of urination in patients with benign prostatic hyperplasia. Proceedings of the IV Russian Congress «Men's health». Moscow, 2008. Pp. 49–50. (In Russ.).]
9. Тюзиков И. А., Братчиков О. И., Михайлов Д. В. и др. Роль возрастного андрогенного дефицита в патогенезе аденомы предстательной железы. Тихоокеанский медицинский журнал 2016;(1):14–8. [Tuzikov I. A., Bratchikov O. I., Mikhailov D. V. et al. The role of androgen deficiency in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal 2016;(1):14–8. (In Russ.).]
10. 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;41:7–13.
11. Братчиков О. И., Тюзиков И. А., Шумакова Е. А. и др. Влияние различных режимов фармакотерапии на объем предстательной железы и остаточной мочи у мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от их андрогенного статуса. Человек и его здоровье 2015;(1):10–7. [Bratchikov O. I., Tuzikov I. A., Shumakova E. A. The effect of different regimes of drug therapy on prostate volume and residual urine in men with Luts/API depending on their androgenic status. Chelovek i ego zdorov'e = Man and his health 2015;(1):10–7. (In Russ.).]
12. Bratchikov O., Hambaryan A. Is the obstructive uropathy a sequence of vascular disorders in patients with BPH? European urology supplements. 23 Annual EAU Congress. Milan, 2008.
13. Karazindiyanoğlu 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;11(3):146–9.
14. Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. et al. Androgens and bladder

outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 2008;101:1542–6.

15. 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;11(5):1309–15.

16. Maserejian N.N., Chen S., Chiu G.R. et al. Treatment Status and Progression or Regression of Lower Urinary Tract Symptoms among Adults in a General Population Sample. *J Urol* 2013. pii: S0022–5347(13) 04861–1. DOI: 10.1016/j.juro. 2013.07.005.

17. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5- α -редуктазы в лечении пациентов АПЖ

с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность. *Consilium Medicum* 2012;(7):10–8.

[Kalinchenko S.Yu., Tuzikov I.A., Grekov E.A. et al. Combination therapy with androgens and inhibitors of 5- α -reductase in the treatment of patients APR with age-related hypogonadism: expediency, efficiency and safety. *Consilium Medicum* 2012;(7):10–8. (In Russ.)].

18. Коган М.И., Савзиханов Р.Т. Влияние андрогензаместительной терапии на симптомы нижних мочевых путей. Материалы Международного конгресса по андрологии. Сочи; Дагомыс, 2009. С. 133–4.

[Kogan M.I., Saviano R.T. Influence androgenzamestitelnoy therapy on lower urinary tract symptoms. *Proceedings of the International Congress of andrology.*

Sochi, Dagomys, 2009. Pp. 133–4. (In Russ.)].

19. Коган М.И., Сигаев А.В., Киреев А.Ю., Митусов В.В. Влияние гипогонадизма на эффективность трансуретральной резекции простаты при доброкачественной гиперплазии простаты. Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Мужское здоровье в Сибири». Томск, 2011. С. 30–2. [Kogan M.I., Sigaev A.V., Kireev A.Yu., Mitusov V.V. Effect of hypogonadism on the effectiveness of transurethral resection of the prostate in benign hyperplasia of the prostate. *Materials of the regional scientific-practical conference with international participation «Men's health in Siberia».* Tomsk, 2011. Pp. 30–2. (In Russ.)].