

Фармакологические основы применения противоишемических и антиатеросклеротических препаратов у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

ФГБОУВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

Mazurin I.S., Zolotukhin O.V., Madikin Y.Y.

Pharmacological basis for the use of anti-ischemic and anti- atherosclerotic drugs in patients with benign prostatic hyperplasia

Резюме

В данной статье идёт речь о возможном применении противоишемических и антиатеросклеротических препаратов в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и сопутствующем атеросклерозе сосудов, по показаниям которого и назначаются данные препараты. Основанием применения противоишемических и антиатеросклеротических препаратов у больных с ДГПЖ является наличие в анамнезе распространённого атеросклероза. При этом возможно оценить влияние этих препаратов на развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и имеющиеся проявления симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП). Предположения о воздействии противоишемических, антиатеросклеротических препаратов на течение ДГПЖ основано на возможной связи ишемических и атеросклеротических процессов в области органов малого таза и прогрессированием процесса гиперплазии в предстательной железе. В вопросах лечения отражены основные применяемые в настоящее время антиатеросклеротические и противоишемические препараты. Указаны группы препаратов противоишемического и антиатеросклеротического направления, вызывающие интерес при ДГПЖ. Обозначена возможность применения и изыскания лекарственных веществ для лечения ДГПЖ, основываясь на доказанных знаниях о патогенезе заболевания и возможном атеросклеротическом, ишемическом звене патогенеза ДГПЖ

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хроническая ишемия органов малого таза, атеросклероз сосудов, ишемические изменения, СНМП – симптомы нижних мочевыводящих путей, статины, антиагреганты

Для цитирования: Мазурин И.С., Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю., Фармакологические основы применения противоишемических и антиатеросклеротических препаратов у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 110 - 115, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.24

Summary

This article deals with the possible use of anti-ischemic and anti-atherosclerotic drugs in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) and concomitant vascular atherosclerosis, according to which these drugs are prescribed. The basis for the use of anti-ischemic and anti-atherosclerotic drugs in patients with BPH is the presence of a history of disseminated atherosclerosis. At the same time, it is possible to assess the impact of these drugs on the development of benign prostatic hyperplasia (BPH) and the existing manifestations of lower urinary tract symptoms (SNMP). Assumptions about the possible impact of anti-ischemic, anti-atherosclerotic drugs on the course of BPH are based on the possible connection of ischemic and atherosclerotic processes in the pelvic organs and the progression of the process of hyperplasia in the prostate. The main anti-atherosclerotic and anti-ischemic drugs currently used are reflected in the treatment issues. The groups of anti-ischemic and anti-atherosclerotic drugs that are of interest in BPH are indicated. The possibility of using and finding drugs for the treatment of BPH is indicated, based on proven knowledge about the pathogenesis of the disease and the possible atherosclerotic, ischemic link in the pathogenesis of BPH

Keywords: benign prostatic hyperplasia (BPH), chronic pelvic ischaemia, vascular atherosclerosis, ischemic changes, SNMP – symptoms of the lower urinary tract, statins, antiplatelet agents

For citation: Mazurin I.S., Zolotukhin O.V., Madikin Y.Y., Pharmacological basis for the use of anti-ischemic and anti-atherosclerotic drugs in patients with benign prostatic hyperplasia, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 110 - 115, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.24

Введение

Согласно данным мировой статистики доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) самое распространённое урологическое заболевание у мужчин. В настоящее время остаётся особо актуальной проблемой, так как количество больных ДГПЖ возрастает со старением населения. С каждым годом мужчин, страдающих этим заболеванием, и вновь выявленных заболевших не становится меньше. [1]

Консервативное медикаментозное лечение в настоящее время разработано. Для медикаментозного лечения ДГПЖ и синдрома нижних мочевыводящих путей (СНМП) по рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) 2018 г. наиболее широко применяются альфа1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторы и их комбинации. [19]

По данным за 2016 г. Лоран О.Б., эффективность медикаментозной терапии составила около 80%. [9] Однако за эффективность принимается не излечение ДГПЖ, а отсутствие клинической симптоматики. Консервативное лечение в настоящее время не приводит к полному регрессу аденоматозных узлов, а лишь только ведёт к уменьшению клинических проявлений ДГПЖ. [10]

Всё это выявляет необходимость в изыскании новых более эффективных препаратов, и комбинаций препаратов для лечения ДГПЖ. Ключевым моментом процесса поиска является понимание процесса патогенеза развития ДГПЖ, возможных его звеньях, повлияв на которые возможно было бы приостановить процесс и не допустить его прогрессирования.

Патогенез: Многие отечественные и зарубежные исследователи, сходятся в том мнении, что ишемический фактор, возможно если не является причиной появления и развития ДГПЖ, то вполне может быть важнейшим звеном в её патогенезе [20,22] По данной проблеме имеется ряд экспериментальных исследований. [5,7,12,21] По результатам которых, величина такого влияния разнится, но её наличие установлено. При обследовании собак с ДГПЖ было отмечено выраженное, указывающее на сужение сосудов ухудшение кровоснабжения гиперплазированной предстательной железы. [6].

В результате развития хронической ишемии увеличивается активность фермента 5 α -редуктазы, переводящего гормон тестостерон в разы более активный, дигидротестостерон, доказанно вызывающий рост ДГПЖ. Его кофактором является NADPH⁺, концентрация которого при ишемии возрастает. В чём возможно заключается патогенетическое влияние хронической ишемии на развитие ДГПЖ. Действие ингибиторов 5 α -редуктазы основывается на связывании NADPH-ферментного ком-

плекса, что блокирует трансформацию тестостерона в многократно более активный гормон дигидротестостерон. [7]

Однако препараты этой группы не оказывают воздействия на ишемические изменения. Это может быть причиной недостаточной эффективности этих препаратов, проявляющейся в малом уменьшении гиперплазированных узлов, медленном уменьшении гиперплазированной железы, нестойком эффекте, при отмене препаратов происходит рецидив гиперпластического процесса. В случае наличия и продолжения воздействия ишемического влияния, процессы гиперплазии протекают одновременно с действием ингибиторов – 5 – α – редуктазы. В результате чего эффект от их действия снижается, а в случае прекращения приёма препаратов возможен рецидив ДГПЖ. Процессы связывания NADPH-ферментного комплекса и его продукции при сохраняющейся хронической ишемии идут параллельно. Данное предположение объясняет снижение эффективности ингибиторов – α – редуктазы и увеличение объема гиперплазии при их отмене.

Причины хронической ишемии тканей тазовых органов может быть атеросклероз сосудов. Атеросклероз – распространённый хронический патологический процесс, характеризующийся инфильтрацией липидами внутренней оболочки аорты, артерией крупного и среднего диаметра и разрастанием в их стенках соединительной ткани. Просвет сосудов в ходе этих изменений суживается, возрастает плотность артериальной стенки, уменьшается её растяжимость, нередко образуются тромбы, что приводит к органным или общим расстройствам кровообращения. [22]

Проявлением атеросклероза является гипер и / или дислипидемия. Во многих работах прослеживается связь развития и прогрессирования ДГПЖ с увеличенным содержанием в крови ЛПНП и холестерина. [5,22]

При гиперлипидемии и атеросклеротических изменениях применяются противоишемические и антиатеросклеротические препараты.

Антиатеросклеротические препараты:

В настоящее время применяемые на практике антиатеросклеротические средства по схожести механизмов действия можно разделить на 3 большие группы: антигиперлипидемические (гипохолестеринемические) средства, группа антиоксидантов, ангиопротекторы. [11]

Антигиперлипидемические, гипохолестеринемические средства – основное влияние оказывают благодаря снижению повышенного содержания липидов в крови, в основном холестерина, а так же триглицеридов, и наиболее атерогенных липопротеинов очень низкой и низкой плотности.

По механизму действия антигиперлипидемические препараты подразделяются на несколько групп: 1) ингибиторы всасывания холестерина в желудочно-кишечном тракте, 2) ингибиторы биосинтеза и переноса холестерина и триглицеридов в организме, 3) вещества, стимулирующие метаболизм и выведение холестерина из организма. [11]

К ингибиторам всасывания холестерина в желудочно-кишечном тракте относится холестирамин. Анионообменная смола, образующаяся при поступлении в кишечник невсасываемых комплексов с желчными кислотами, усиливает экскрецию желчных кислот из организма, ведет к уменьшению всасывания холестерина в кишечнике. [18]

Лекарственные средства ингибиторы биосинтеза и переноса холестерина и триглицеридов в организме с учётом химического состава действующих веществ разделяются на группы препаратов: статины, фибраты, пробукол [11]

Пробукол, липомал - гиполипидемическое средство, снижающее содержание общего холестерина в организме, способствуя распаду липопротеинов низкой плотности, усиливает выведение желчных кислот. Угнетает начальные стадии синтеза холестерина, и всасывание холестерина пищи. Восстанавливает функцию системы антиоксидантной защиты клеток, что на ранних стадиях прекращает образование атеросклеротических бляшек. [11]

Препараты производные статина - ловастатин, симвастатин, аторвастатин являются гиполипидемическими средствами посредством ингибирования синтеза холестерина в печени на стадии мевалоновой кислоты. Понижают содержание холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой в крови. Механизм действия статинов основан на конкурентном ингибировании фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы, ответственной за перевод ГМГ-Ко А в мевалонат, предшественник стероидов, включая холестерин. Оказывают избирательное действие на печень. [11]

Отметим у препаратов группы статинов наличие плеотропных эффектов:

Статины влияют на барьерную функцию сосудистого эндотелия. Это защитное свойство, предупреждает проникновение повреждающих агентов. Выявлено влияние симвастатина на проницаемость и барьерную функцию эндотелия. [2] Восстанавливают нарушенную функцию артериального эндотелия. Это влияние опосредованно нормализует способность статинов восстанавливать функцию эндотелия, способствуя нормальному вазомоторному ответу венечных и периферических артерий. [2] Обладают сосудорасширяющим и антиишемическим действием. Антиишемическое влияние на миокард напрямую связано с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Снижается периферическое сопротивление в периферических артериях. [2] Антитромбогенное действие заключается в воздействии статинов напрямую на экспрессию тканевого фактора моноцитов, играющего определенную роль в патогенезе тромбообразования. [2] Статины влияют на пролифера-

цию гладкомышечных клеток. Имеется сложное влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток стенки артерии. Установлено, что гиперхолестеринемия усиливает деление и рост гладкомышечных клеток. Начинная увеличенная пролиферация клеток стенки артерий является начальным этапом развития атеросклеротических изменений и самого заболевания. Благодаря наличию способности подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, миоцитов, у препаратов группы статинов имеется свойство к подавлению возникновения атеросклероза в стенке артерии на самых начальных этапах. [2] Так же имеются у статинов противовоспалительные свойства. В настоящее время все больше подтверждений получает предположение о важной роли воспаления и иммунных реакций организма в развитии атеросклероза, его проявлений и осложнений. Статины, успешно подавляя воспалительный процесс в сосудах, что доказано нормализацией С-реактивного белка, улучшали течение атеросклеротической болезни сердца, головного мозга, периферических артерий. [2] Так же отмечаются у статинов иммуносупрессивные свойства. [11]

Фибраты, производные фиброевой кислоты снижают уровень холестерина и триглицеридов в крови. Повышают содержание холестерина в антиатерогенных липопротеинах высокой плотности. Фибраты блокируют фермент - редуктазу гидроксиметилглутарового кофермента А, которая обеспечивает биосинтез холестерина, и усиливают распад холестерина. Снижают агрегацию тромбоцитов и уменьшают вязкость крови. Уменьшают содержание мочевой кислоты в крови. [11]

Одна из причин появления атеросклероза - накопление в организме перекисей, в процессе свободнорадикального неферментативного окисления жиров. Они повреждают клеточные и субклеточные мембраны сосудов, проницаемость их стенок для холестерина увеличивается. [4]

Антиоксиданты — это вещества, угнетающие свободнорадикальные реакции, защищают жирные ненасыщенные кислоты в липидах от перекисидации, уменьшают проницаемость мембран. В результате чего угнетают все основные фазы атерогенеза в сосудах: предупреждают деструкцию эластических волокон сосудов, процессы инфильтрации липидов и фиброз. К этой группе принадлежат многие витамины. Использоваться для профилактики и лечения атеросклероза, стимулируют биохимические процессы, устраняя из тканей вредные свободные радикалы. [11]

Ангиопротекторы — это вещества, защищающие сосудистую стенку от воздействия токсических факторов, в том числе и атерогенных липопротеидов. К ним относятся вещества с антибрадикининовым действием и антикоагулянты (гепарин и гепариноиды). Они поддерживают целостность и резистентность эндотелиальной выстилки сосудов. Пармидин, ангинин является антагонистом брадикинина, блокируя сокращение клеток эндотелия в сосудах, уменьшает промежутки между ними, что приводит к снижению проницаемости сосудистой стенки и не даёт проникновению в неё атерогенных липидов.

Уменьшая агрегацию тромбоцитов, стимулирует фибринолиз. Противовоспалительное действие, снижает отек эндотелиальных клеток в сосудах, предшествующий липидной инфильтрации интимы, т.е. способствует регрессу инфильтративных изменений при атеросклерозе. [11]

Противоишемические препараты группы антиагрегантов:

Группа препаратов с противоишемическим действием, влияющая на кровосвёртывающую систему, препятствуя агрегации форменных элементов, тромбоцитарных пластинок. Оказывают противоишемическое действие за счёт разжижения крови, восстановления реологических свойств тканей, нормализации давления крови на стенку сосудов.

Препараты данной группы различаются по их влиянию на форменные элементы крови. Влияющие на тромбоциты – тромбоцитарные, например, аспирин, дипиридамол. И на эритроциты – эритроцитарные, например пентоксифиллин, реополиглокин. Имеются препараты комбинированного смешанного действия: кардиомагнил, аспирель, агренокс.

Тромбоцитарные антиагреганты по механизму действия подразделяются на блокаторы рецепторов тромбоцитов: блокаторы рецепторов аденозин дифосфата (АДФ), блокаторы рецепторов гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов (ГПР) и ингибиторы ферментов тромбоцитов: ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ). [11]

АДФ – блокаторы действуют как на агрегацию, так и на адгезию, инактивируя аденозинфосфат, разрушают связь с фибриногеном. Повышают пластичность эритроцитов, способствуют тем самым улучшению реологии крови и микроциркуляции. Широко применяемыми средствами этой группы являются: клопидогрель, тиклопидин. [11]

ГПР – блокаторы или антагонисты рецепторов IIb и III. Механизм действия заключается в блокировании на рецепторном уровне слипание тромбоцитов. За счёт конкуренции с фактором фон Виллебранда и фибриногеном за связь с гликопротеиновым рецептором IIb/IIIa. К дезагрегантам группы ГПР-блокаторов относятся например: эптифибатид, абциксимаб. [11]

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ингибиторы ФДЭ) препятствуют формированию тромбов, блокируя ФДЭ – фермент крови. Важное свойство обладают высокой степенью безопасности. К этой группе относятся: дипиридамол, курантил, пентоксифиллин. Блокаторы синтеза арахидоновой кислоты, блокируют на уровне рецепторов агрегацию тромбоцитов, специфично, связываются с рецепторами арахидоновой кислоты. Способны уменьшать воспалительные изменения, стимулируют иммунитет. Представителями группы средств являются: индобуфен, Зафирлукаст. [11]

Экспериментальное и практическое применение:

Приоритет в лечении ДГПЖ улучшение качества жизни пациентов за счет снижения выраженности расстройств мочеиспускания. [19] В настоящее время препараты противоишемического действия в своём влиянии на ДГПЖ представляют практический интерес, оказыва-

ют воздействие на заболевания предстательной железы и связанные с ними СНМП. Исходя из чего, патогенез дисфункции мочевого пузыря у больных ДГПЖ связан с ухудшением его кровоснабжения, что подтверждено экспериментальными наблюдениями [1-6].

К примеру имеются исследования, свидетельствующие, что ухудшение кровоснабжения стенки мочевого пузыря вызывает развитие хронической гипоксии детрузора мочевого пузыря, что запускает каскад ряда патологических реакций метаболизма, что ведёт к нарушению функциональной активности гладкомышечных клеток детрузора и развитию нейрогенной вегетативной регуляции сократительной активности мочевого пузыря [7-11].

Имеется экспериментальное исследование, доказывающее влияние противоишемических препаратов на предотвращение рецидива развития острой задержки мочи. По результатам исследования использованные препараты доказали свою большую эффективность в сравнении со стандартным лечением, а – адrenoблокаторами, а так же были безопасными для применения. С целью лечения инфравезикулярной обструкции применялся комплекс препаратов, состоящий из жирорастворимых антиоксидантов α -токоферола и мексидола, антиагреганта пентоксифиллина, улучшающего реологию крови и блокатора кальциевых каналов дилтиазема, способствующего восстановлению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, что так же снижало выраженность ферментурии, связанной с цитопротективным действием, что препятствовало в итоге развитию детрузорной гиперактивности. [5]

Данное клиническое исследование выявило эффективность противоишемической терапии у пациентов с ДГПЖ, осложненной острой задержкой мочи, оценена частота восстановления мочеиспускания и степень проявления ферментурии – маркера повреждения клеток по сравнению со стандартным лечением α -адrenoблокатором тамсулозином.

Полученные данные свидетельствуют, что добавление противоишемических препаратов в схему лечения ДГПЖ могут служить эффективным средством профилактики и уменьшения расстройств мочеиспускания пациентов с ДГПЖ. [5]

Некоторые препараты с гиполипидемическими свойствами уже используются для лечения заболеваний предстательной железы. Например, препарат трибестан, обладает гиполипидемическим эффектом, при наличии липопротеинемии уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП, не оказывает влияния на концентрацию триглицеридов и ЛПВП, повышает общий тестостерон. Но препарат ограничен к применению с ДГПЖ. [11,19]

Возраст больных ДГПЖ в большинстве случаев такой же, как и у больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями, вызванными атеросклерозом сосудов. В этой возрастной группе часто прослеживаются атерогенные нарушения липидного спектра крови, что делает возможным применение антигиперлипидемических препаратов у больных с ДГПЖ и сопутствующим атеросклерозом. [21] Вследствие чего имеются ишемические изменения,

что требует назначения противоишемических лекарственных веществ.

Воздействие препаратов этих групп, как в отдельности, так и в комбинации с α -адреноблокаторами и инг-5 – а редуктазы для лечения ДГПЖ и на наличие СНМП не исследовано.

Существуют различные комбинации препаратов для лечения атеросклеротических и ишемических изменений. Но наиболее активно используются препараты из групп статинов и антиагрегантов. Что обусловлено наличием у них необходимых характеристик. Статины обладают минимальной токсичностью и незначительными побочными явлениями, благодаря наличию плеотропных эффектов имеют действие не только для снижения уровня гиперлипидемии, но и в целом для лечения атеросклероза, как системного процесса. Назначаются как длительно, так и короткими курсами. [13] Снижая содержание в крови холестерина и ЛПНП, уменьшают выраженность атеросклероза, из-за чего снижаются изменения хронической ишемии, тем самым способствуя улучшению микроциркуляции в органах. Возможно, влияют на гормональный баланс, на продукцию стероидных гормонов, изменяя липидный спектр крови и липидный обмен. [2] Антиагреганты улучшают кровообращение и микроциркуляцию в том числе и в органах малого таза, способствуя регрессу клинических проявлений хронической ишемии, что улучшает микроциркуляцию в органах малого таза. [13]

Выводы

1. Патогенез ДГПЖ недостаточно изучен. Фактор хронической ишемии может быть звеном патогенеза ДГПЖ. Ранее экспериментально доказано развитие гиперпролиферации при ДГПЖ вследствие действия хро-

нической ишемии органов малого таза.

2. Атеросклероз сосудов, самая частая причина, ведущая к развитию хронической ишемии что может воздействовать на развитие ДГПЖ. Вызывающие развитие атеросклеротических изменений гиперлипидемия и гиперхолестеринемия возможно так же связаны с уменьшением продукции стероидных гормонов, снижением тестостерона, развитием гормонального дисбаланса, ведущего к «мужскому климаксу».

3. Противоишемические и антиатеросклеротические препараты довольно разнообразны по механизму действия. Их влияние на ДГПЖ и связанные с ней симптомы не изучено. Представляют научный и практический интерес.

4. У пациентов с ДГПЖ и атеросклерозом возможно наблюдение за влиянием противоишемических и антиатеросклеротических препаратов на течение аденомы предстательной железы.

5. Возможно изучение воздействия, назначенных по показаниям, статинов и антиагрегантов на клинические проявления ДГПЖ. ■

Мазурин Иван Сергеевич, аспирант каф. онкологии и специализированных хирургических дисциплин, Золотухин Олег Владимирович, д.м.н., доцент каф. онкологии и специализированных хирургических дисциплин, Мадькин Юрий Юрьевич, к.м.н., доцент каф. онкологии и специализированных хирургических дисциплин. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: Мазурин И. С., e-mail: ivanmazurin@yandex.ru, телефон: +7-951-558-01-24

Литература:

1. Аполихин, О.И., Сивков А.В., Катибов, М.И. [и др.] Предварительные результаты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения ДГПЖ // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 1. - С. 4-8.
2. Аронов, Д.М. Плеотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов. – М.: Регулярные выпуски «РМЖ». - №13. - 14.07.2001. – 578 с.
3. Вишневецкий А.Е. Нарушение энергетического метаболизма в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ и обоснование их медикаментозного лечения: автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2007. - 47 с.
4. Золотухин, О. В., Мадькин, Ю. Ю., Кочетов, М. В., Аносова, Ю. А., Авдеев, А. И. Актуальные вопросы диагностики и лечения ДГПЖ, монография, ISBN: 978-5-905181-27-6 / О.В. Золотухин. - Воронеж.: ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Изд. "Роза ветров", 2016 г. - 135 с.
5. Кирпатовский, В.И., Баблюмян А.Ю., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Кудрявцева Л.В., Фролова Е.В., Фролова Е.В. Влияние противоишемической терапии на восстановление функции мочевого пузыря после острой задержки мочи. Экспериментальная и клиническая урология 2018;(1):28-35.
6. Кирпатовский, В.И., Мкртчян, К.Г., Казаченко А.В. Роль гормональных факторов и нарушения кровоснабжения предстательной железы в патогенезе ДГПЖ / В.И. Кирпатовский – М.: Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" Выпуск №2. - 2013 г. - С. 38-45.
7. Кирпатовский, В.И., Чочуев, О.С., Голованов, С.А., Дрожжева, В.В., Кудрявцева, Л.В., Фролова, Е.В., Экспериментально – вызванный метаболический синдром у крыс: патогенез развития ДГПЖ и дисфункции мочеиспускания. / В.И. Кирпатовский – М.: Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" Выпуск №4. - 2016 г. - С. 32-37
8. Локишин, К.Л. Обзор новых клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лечению

- и ведению больных с нейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП и с доброкачественной простатической обструкцией) / К.Л. Локишин. – М.: Вестник. - 2014;(3):50-62.
9. Лоран, О.Б., Пушкарь, Д.Ю., Раснер, П.И., Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: принципы консервативной терапии / О.Б. Лоран. – М.: Регулярные выпуски «РМЖ». - №3. - 27.01.2012. – С. 135.
 10. Лопаткин, Н.А. (ред.) Урология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 - 1024 с.
 11. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский.— М.: Новая волна, 2012. 16-е изд., перераб., испр. и доп - 1216 с.
 12. Мудрая И.С., Ибрагимов А.Р., Курпатовский В.И., Ревенко С.В., Нестеров А.В., Гаврилов И.Ю. Оценка функционального состояния мочевого пузыря крыс методом Фурье импедансной цистометрии. Экспериментальная и клиническая урология 2010;(3):21-26.
 13. Тюзиков, И.А. Влияние ожирения и андрогенного дефицита на кровообращение в предстательной железе / И.А. Тюзиков, А.Г. Мартов, С.Ю.Калинченко// Бюллетень сибирской медицины.- 2012.-№2.-С.80-83.
 14. Andersson KE, Boedtker DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction *Ther Adv Urol* 2017;9(1):11-27. doi: 10.1177/1756287216675778.
 15. Andersson K., Nomiya M., Sawada N., Yamaguchi O. Pharmacological treatment of chronic pelvic ischemia. *Ther Adv Urol* 2014;6:105-114.
 16. Azadzoï K.M., Chen B.G., Radisavljevic Z.M., Siroku M.B. Molecular reactions and ultrastructural damage in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 2011;186(5):2115-2122.
 17. Azadzoï KM, Radisavljevic ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010;183(1):362-369.
 18. Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia, 2011;173(1):362-349.
 19. European Association of Urology [internet]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2018.pdf>.
 20. De la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S, Rioja Sanz C, Nordling J, Emberton M, Gravas S, Michel MC, Oelke M. // Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia European Association of Urology. 2017.
 21. Nomiya M., Andersson K., Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2015;22:40-46.
 22. Russo GI, Castelli T, Urzi D, Privitera S, La Vignera S, Condorelli RA, et al.. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review. *Int J Urol* 2015; doi: 10.1111/iju.12877.
 23. Shinbo H, Kurita Y, Nakanishi T, Imanishi T, Otsuka A, Furuse H, Mugiya S, Ozono S. Resistive index: a newly identified predictor of outcome of transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2010;75(1):143-147
 24. Thurmond P., Yang J., Li Y., Lerner L., Azadzoï K. C. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol* 2015;56:187-196.