

Флосін®

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози¹

- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликав клінічно значущого зниження АТ¹
- Діє цілодобово¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН® (FLOSIN®)¹

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого вживання їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, непритомність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізм; астения та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

ВИРОБНИК. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

¹Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затвердженою наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, Р.П. № UA/8350/01/01. **2.** Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group//Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. **3.** Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затверджена наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, Р.П. № UA/10417/01/01.

*Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмбХ».

м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88.

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA-Pro-21-2022-V1-Press. Останній перегляд 28.10.2022.

Простамол® УНО

густого спиртового екстракту із плодів пальми піллоподібної (Serenoa repens) 320 мг

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken⁴

- Гальмування росту тканин передміхурової залози^{4*}
- Зменшення розладів сечовипускання⁴
- Протизапальна і протинабрякова дія^{4*}
- Не впливає на статеву функцію⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО (PROSTAMOL® UNO)⁴

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які. **ПОКАЗАННЯ.** Простамол® Уно застосовується для лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Дозування. Простамол® Уно приймають по 1 м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той же час. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** нечасто – нудота, блювання, діарея, біль у животі (особливо при прийомі препарату натще); частота невідома – алергічні реакції або реакції гіперчутливості, головний біль. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** Без рецепта.

ВИРОБНИК. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

⁴Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затвердженою наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

В. В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України»,
Ю. М. Гурженко, д. мед. н., професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології
 ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України, м. Київ

Вплив метаболічного синдрому та запалення на формування й прогресування ДГПЗ. Патогенетичне обґрунтування використання екстракту *Serenoa terebinthifolia*

Низькопрогресивне запалення є унікальним патологічним процесом, який є основою патогенезу й прогресування більшості захворювань передміхурової залози (ПЗ), зокрема хронічного простатиту (ХП) та доброякісної гіперплазії ПЗ (ДГПЗ), а також вважається предиктором виникнення простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN). Численні клінічні, епідеміологічні, гістологічні та молекулярно-патологічні дослідження підтверджують тісний зв'язок між інтенсивністю запалення в тканині ПЗ і прогресуванням ДГПЗ, асоційованої із симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ). Наукові дослідження підтверджують, що два надзвичайно поширених у світовій популяції захворювання — метаболічний синдром (МС) і цукровий діабет (ЦД) здатні значно підвищувати ризик розвитку та посилення СНСШ/ДГПЗ. Провідним патогенетичним чинником МС вважається інсулінорезистентність, і цей стан може різко інтенсифікувати процеси прогресування ДГПЗ. Підвищені рівні інсуліну в умовах інсулінорезистентності спричиняють надлишкову стимуляцію печінки до вироблення інсуліноподібного фактора росту (IGF), який зв'язує рецептор інсуліну, а останній опосередковує збільшення об'єму ПЗ в умовах дерегуляції метаболізму андрогенів і факторів росту. Місцеві стромально-епітеліальні взаємодії відіграють вирішальну роль у процесі гіперплазії та зростанні об'єму простати у хворих на ДГПЗ.

Хронічне запалення та індукована ним запальна гіперпроліферація у простатичній тканині хворих на ДГПЗ виступає потужним фактором прогресії цього захворювання із швидким формуванням ускладнень. Патогенез ґрунтується на певних механізмах, із яких найбільш ключовими можна вважати секрецію продуктів прозапального каскаду (циклооксигеназа, 5-ліпооксигеназа, інтерлейкінів, факторів некрозу пухлини, факторів росту фібробластів тощо), що викликає дерегуляцію ацинарного мікрооточення та спричиняє виникнення ацинарно-протокової метаплазії у тканинах ПЗ. Надлишкова місцева активність Т-лімфоцитів, із поступовим безперервним формуванням аутоімунної відповіді через хронічний вплив запальних агентів на простат-асоційовану лімфоїдну тканину, індукція гіперпроліферації епітеліальних і стромальних клітин ПЗ є одним із найважливіших патогенетичних механізмів цього захворювання. Наявність умов стійкого оксидативного стресу в тканинах та прогресуюча реактивна дисплазія клітинних структур ПЗ є джерелом формування руйнації фосфоліпідів клітинних біомембран агресивними формами кисню (iNOS), із гістологічною картиною формування імунної імпрегнації епітелію з ризиком посилення PIN. Подальше прогресування процесів запальної гіперпроліферації клітин ПЗ спричиняє формування осередків атрофії з високою частотою реєстрації вогнищ метаплазії, що стає гістологічним предиктором PIN із високим ризиком розвитку раку ПЗ (РПЗ). Супутні зміни у вигляді стійкого збільшення експресії ферменту 5 α -редуктази у ПЗ та підвищення активності місцевих механізмів перетворення тестостерону на 5 α -дигідротестостерон вважаються класичною патогенетичною ланкою у формуванні гіперплазії простати. Активація андрогенних рецепторів, індукована 5 α -дигідротестостероном, призводить до збільшення активності проліферативних факторів росту, а за умов наявності МС і гіпоандрогенії посилення запальної гіперпроліферації у тканинах ПЗ набуває стійкого характеру. В осіб із МС вищезазначені процеси зумовлюють додатковий негативний вплив через порушення функції рецептора IGF.

Хворі на ДГПЗ потребують призначення тривалої консервативної терапії, спрямованої на різні ланки патогенезу захворювання, яка має на меті покращення якості життя та профілактику гострої затримки сечі. Екстракт плодів американської карликової пальми *Serenoa terebinthifolia* є найбільш вивченим фітотерапевтичним препаратом, який широко використовується для лікування СНСШ. Патогенетично обґрунтованими в лікуванні хворих на ДГПЗ є фармакодинамічні ефекти *Serenoa terebinthifolia*, які проявляються *in vitro* та *in vivo*, зокрема антиандрогенна активність, взаємодія з медіаторами запалення, пригнічення проліферації та індукування апоптозу як в епітелії, так і в стромі ПЗ. Ці ефекти стають вагомим обґрунтуванням щодо застосування екстракту *Serenoa terebinthifolia* як потужного антипроліферативного та протизапального агента в пацієнтів із хронічним запальним процесом та ДГПЗ.

Ключові слова: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, простатовезикулярний комплекс, запальна гіперпроліферація, хронічний простатит, екстракт *Serenoa terebinthifolia*, Простамол® Уно.

Сучасні аспекти захворювань ПЗ полягають у мультифакторному впливі різно-рідних за генезом вікових фізіологічних і патологічних процесів, які реалізуються в кожного чоловіка за індивідуальним сценарієм. Уражаючи дію негативних факторів на організм людини дослідити вкрай складно, тим більше що вплив деяких із них реалізується й може бути розглянутий лише через десятки років (діетарний, екопатологічний тощо). Україна є досить урбанізованою країною й має високий промисловий потенціал, негативним наслідком чого став вплив техногенних промислових та екопатологічних факторів на окремі популяції населення (Криворізько-Дніпровський, Алчевський регіони, регіон Жовтих Вод тощо). Найтрагічнішим із факторів сучасності, беззаперечно, є війна з РФ, коли до звісних причин, які негативно впливають на здоров'я українців, додається чи не найбільш руйнівний — потужний соціально-психологічний стрес через військові дії.

Стосовно виникнення ДГПЗ в осіб середнього та старшого віку можна зазначити, що у світі це захворювання характеризується прискореним формуванням класичних його проявів, поступовим «омолодженням» епідеміологічних показників захворюваності, доступністю сучасних медичних технологій для широкого загалу пацієнтів, потужними можливостями щодо ранньої

діагностики та стандартизованим підходом до лікування на різних його етапах.

ДГПЗ не розвивається в повністю здорового чоловіка, і тут є два великі аспекти сприяння: віковий фізіологічний та патологічний. Ініціальне інфікування сечової системи чоловіка відбувається ще в дитячому віці, і на цей процес впливають також безліч факторів, із яких найбільш актуальними виступають конгенітальні (вроджені вади), екстрагенітальні (вогнища запалення та порушення функції різних органів), географічні, соціально-економічні аспекти, локальний статус органів сечостатевої системи тощо. «Зустріч макроорганізму з мікробним патогеном» має індивідуальний сценарій подальшого розвитку захворювання, який часто є дебютом формування запального вогнища в геніталіях. Із часом у певної частини чоловіків процес набуває абактеріального характеру із суто індивідуальним сценарієм циклічних загострень хронічного запального процесу, який характеризується невеликим відсотком випадків бактеріальної активності та низькою прогресивністю. Розвиток гіперпластичного процесу в тканинах ПЗ відзначається супутнім зростанням активності неспецифічного запального процесу з помірною бактеріальною активністю, що можна розглядати як патофізіологічний феномен запальної гіперпроліферації.

Відповідно до сучасних поглядів на проблему прогресування ДГПЗ, феномен запальної гіперпроліферації розглядається як традиційна модель патологічного процесу, що вказує на формування патоморфозу — ремодельовання з високим впливом саме запального чинника, без тенденцій до регресії. Існує достатньо фахових досліджень, які підтверджують активну роль запалення у формуванні ДГПЗ і вказують на зростання відсотка запалення у гістологічних зразках протягом останніх десятиліть досліджень. Хронічне запалення у ПЗ корелює з тяжкістю перебігу, із прогресуванням СНСШ/ДГПЗ і підвищеним ризиком розвитку найбільш небажаного ускладнення — гострої затримки сечі.

Специфічна роль запалення у випадках ДГПЗ характеризується сильним корелятивним зв'язком між гістологічними маркерами хронічного запального процесу, клінічними проявами СНСШ/ДГПЗ та збільшеним об'ємом ПЗ [1]. Ретроспективний аналіз гістологічних зразків із ПЗ 3942 хворих на ДГПЗ встановив, що у тканині залози поряд із гіперпластичним компонентом у 43% досліджуваних відзначали ознаки активного запального процесу (69% із них — хронічного) [2]. Це вказує на високий кореляційний зв'язок між ідентифікацією неспецифічного запального процесу в тканинах ПЗ, збільшенням її об'єму та віком хворого [3].



В.В. Спиридоненко



Ю.М. Гурженко

Аналогічні тенденції щодо ролі впливу хронічного запалення в тканинах ПЗ на поступову неспинну прогресію СНСШ, асоційованих із ДГПЗ (лінійна залежність між інтенсивністю запалення та тяжкістю СНСШ), встановлено в дослідженні Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), де гістологічні зміни неспецифічного запального характеру були верифіковані в понад 78% хворих на ДГПЗ [4].

Проведене у 2016 році наукове дослідження REDUCE протягом 4-річного періоду спостереження за 4109 чоловіками із СНСШ/ДГПЗ визначило гістологічні ознаки гострого запалення в тканині ПЗ у 641 (15,6%) досліджуваного та хронічного запалення у 3216 (78,3%) пацієнтів, що дозволило авторам вказувати на провідну роль запальної гіперпроліферації в більшості випадків ДГПЗ. Було зроблено висновок, що саме хронічне, а не гостре запалення пов'язане з дещо більшою кількістю балів за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS) на вихідному рівні (різниця — 0,6; $p=0,001$) та більшим об'ємом ПЗ (різниця — 3,2 см³; $p<0,001$). Також хронічне запалення на початковому етапі асоціювалося з підвищеним ризиком гострої затримки сечі (відносний ризик [ВР] 1,6-1,8; $p=0,001$), що підтверджує думку щодо провідного впливу запалення на прогресування гіперплазії ПЗ у цієї категорії пацієнтів [5].

Попередня реєстрація хронічного запального неспецифічного процесу в системі простатовезикулярного комплексу (ПВК) у хворих із діагнозом ДГПЗ у більшості випадків вказує на ініціальну роль саме запалення. Причинами таких станів є низка факторів, із яких можна виділити наступні:

- домінування у структурі захворюваності саме первинно-хронічних форм ХП;
- вплив діетарних та інших немедикаментозних факторів на стан здоров'я чоловіка;
- велика кількість статевих партнерів протягом життя та контамінація штамів інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ);
- інші фактори.

Продовження на стор. 20.

В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», **Ю.М. Гурженко**, д. мед. н., професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України, м. Київ

Вплив метаболічного синдрому та запалення на формування й прогресування ДГПЗ. Патогенетичне обґрунтування використання екстракту *Senecio jacobina*

Продовження. Початок на стор. 19.

Сучасний стан проблеми діагностування та лікування ДГПЗ характеризується також зменшенням відсотка оперативних втручань із цього приводу в бік призначення консервативної терапії, підвищенням реєстрації випадків онкологічних захворювань ПЗ de novo, відсутністю сталого статистичного моніторингу ХП/ДГПЗ [2]

До промоторів прогресування хронічного запалення у структурах ПВК відносять різні за етіологією фактори:

- аномалії місцевої будови сечових шляхів та статевих органів (обструктивні стани у верхніх сечових шляхах, видовжені вивідні протоки ацинусів ПЗ із криптоподібною слизовою, інфравезикальну обструкцію тощо);
- фізіологічні особливості системи ПВК (локальні прояви синдрому дисплазії сполучної тканини, дисфункція та гіпотрофія гладком'язових структур сфінктерів, особливості функціонування автономної нервової системи сечового міхура або поперекового сегмента спинного мозку);
- патофізіологічні аспекти формування захворювання (щільна структура фіброзної капсули, яка здатна призводити до розладів мікроциркуляції; підвищення внутрішньопростатичного тиску – рефлюкс; тощо);
- спадкові фактори (метаболічний синдром різного генезу, інсулінорезистентність, ожиріння);
- генетично детерміновані гіпоандрогенні стани з дефектом функціонування системи андрогенного рецептора;

дисфункція системи конвертації 5α -редуктази зі зменшенням активності андрогенчутливих рецепторів у гормонозалежних тканинах) тощо.

Етіологічну роль у формуванні запальної проліферації в системі ПВК відіграють епігенетичні чинники, що також є вкрай різномірними. Велика частка з них беруть участь у створенні так званих прозапальних факторів впливу, а саме:

- внутрішні, або місцеві (альтерація та активація прозапального неспецифічного механізму – цитокінового каскаду, що реалізується через розпад фосфоліпідів біомембран у циклі арахідонової кислоти циклооксигеназним і 5-ліпооксигеназним шляхами; посилення активності та дерегуляції тканинних факторів росту [базального, епітеліального]; підвищення вмісту сполук вільнорадикального окислення з посиленням оксидативного стресу; деякі особливості будови тканин);
- зовнішні (хронічний стрес, хронічний вплив екопатологічних чинників та агресивного середовища – бактеріального, токсичного, професійного факторів на організм людини).

Ці параметри безпосередньо або опосередковано впливають на регуляцію місцевих умов росту та диференціювання тканин ПЗ, особливо в пацієнтів із хронічним запаленням простати.

Крім того, епігенетичні фактори поділяються за принципом можливості їх корекції на такі, які здатні й не здатні до модифікації. Здатними до модифікації вважаються: ареал мешкання з урахуванням географічних ризиків до захворювань;

регіональні харчові вподобання з можливістю створення дієтної індивідуальної моделі харчування; корекція загальних лікувальних заходів із мінімізацією ятрогенних впливів; спосіб життя; відновлення функцій сечостатевої системи завдяки корекції певних умов її будови тощо. Епігенетичними факторами, які неможливо модифікувати, вважаються: вік, спадкові особливості організму пацієнта, генетичний профіль пацієнта, наявність вад розвитку, що не піддаються оперативній корекції.

Важливою є роль мікробного чинника у формуванні запального процесу в ПВК. Вважається, що саме неспецифічній умовно-патогенній флорі належить найбільша частка й провідна роль у формуванні мікробного пейзажу нижніх сечових шляхів та інфекційного вогнища запалення. Стан місцевих факторів імунітету часто виступає вирішальним чинником відносно поширення запалення за сприятливих умов (анатомічних, екзогенних). Наявність імунологічної складової запалення давно є визнаним чинником прогресування як хронічного запального компонента окремо, так і в сукупності з гіперпроліферацією в ПЗ (McLaren I.D. et al., 2011).

ПЗ включає в себе імунікомпетентну простат-асоційовану лімфоїдну тканину (PALT), що активується за мікробної інвазії з різним результатом (перехід до хронізації інфекційного вогнища). Імунна відповідь залежить від вираженості гормональних і метаболічних порушень, впливу факторів навколишнього середовища, дієти, адекватності фармакологічної терапії тощо [4]. Активізація PALT підсилює проліферацію черги імунікомпетентних клітин, що призводить до підвищення синтезу прозапальних хемо- і цитокінів [3]. Стромальні клітини ПЗ, які виступають у якості мішеней бактеріальних або вірусних агоністів toll-подібних рецепторів (TLR), а пізніше – як антигенпрезентуючі клітини (APC), відіграють вирішальну роль в індукції запальних реакцій. Вони фактично активують $CD4^+$ -лімфоцити й сприяють їх диференціюванню до ефекторних субгруп T_{H1} і T_{H17} [7]. Активізація TLR ще більше посилює індукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкін [IL] 6) і хемокінів (IL-8 і CXCL-10), здатних залучати до запального процесу CXCR₁- і CXCR₂-позитивні лейкоцити і $CD15^+$ -нейтрофіли та додатково сприяє формуванню гіперплазії клітин ПЗ шляхом прямої дії IL-8 або вивільнення інших інтрапростатичних факторів росту, таких як основний фактор росту фібробластів (FGF) [8].

Стромальні клітини ПЗ здатні секретувати IL-8, CXCL-10 і IL-6 не лише у відповідь на специфічні прозапальні стимули (тобто вплив фактора некрозу пухлини α або агоніста TLR4 – ліпополісахариду), а й на метаболічні порушення (зокрема, на окиснені ліпопротеїди низької щільності та інсулін). Це підтверджує гіпотезу про те, що переокиснені ліпіди можуть індукувати й підтримувати запальну реакцію в клітинах ПЗ людини. Загалом, це вказує на мультифакторність

патогенезу ДГПЗ і важливу роль у ньому МС.

Інфікування ППСШ реалізується за індивідуальним «сценарієм» і має велике значення для формування хронічного вогнища інфекційного запалення ПЗ, що згодом набуває абактеріального характеру. Гонококові інфекції та трихомоніаз мають схильність до більшої частоти хронізації із грубими постзапальними змінами та швидким формуванням стійких проявів СНСШ. Саме останні в анамнезі (ХП) вважаються багатьма дослідниками за потенційні предиктори феномену запальної гіперпроліферації [9, 10].

Крім вищезазначених інфекційних чинників до предикторів запальної гіперпроліферації у хворих на ДГПЗ можна віднести наступні:

- наявність ЦД, синдрому інсулінорезистентності або інших проявів МС (гіпогонадізм, ожиріння, підвищений рівень IGF і його рецепторів у тканинах ПЗ). Рецептор IGF-1 (IGF-IR 1) здатен до надлишкового посилення анаболічного ефекту у гладких м'язях ПЗ, гіперактивації тону симпатичної нервової системи та збільшення клітинної проліферації і чинить антиапоптозний вплив на простатоцити [11];
- дисбаланс (фізіологічний віковий або патофізіологічний) між вісью гіпофізарних та статевих гормонів (визнана роль порушення дії андрогенного рецептора на периферії);
- порушення функцій щитоподібної залози із грубою дисфункцією (встановлено вплив дисфункції тиреоїдного рецептора на прогресування гіперпроліферативних процесів у ПЗ);
- високий рівень експресії α -адренорецепторів у нижніх сечових шляхах та висока активність 5α -редуктази у тканинах ПЗ, що формується як за фізіологічним (віковим), так і за патологічним (спадковим, запальним) принципом;
- спадкові фактори ризику розвитку запальних процесів, PIN або РПЗ у родинному анамнезі. Тобто запальна гіперпроліферація у ПЗ сучасною медичною спільнотою розглядається як предиктор PIN [2, 12-14]. Генетично детермінована схильність до запалення ПЗ визначається існуванням так званих генів-промоторів прогресії запалення (MIC1 – трансформуючий фактор росту, який регулює активність макрофагів; IL1RN – кодон білків у популяції IL-1, інгібітор прозапальних IL-1 α і IL-1 β ; промотор IL-8 4q13-2, що кодує IL-8 і IL-10 як посередник запалення) [3, 4]. Визначення наявності у чоловіків генних регуляторів канцерогенезу в тканинах ПЗ (RNASEL 1q25 – регулятор, компетентний до антивірусної та антипроліферативної ролі інтерферонів; MSR1 8p22 – регулятор рецепторів макрофагів; ген GST-P1, локалізований на хромосомі 11q13, – антиканцерогенний регулятор кон'югації глутатіону; TLR4 9q32-33, TLR1/6/10 4p14 і MIC1 – регулятори активності макрофагів) є генетично детермінованим фактором схильності таких осіб до розвитку РПЗ [16].

Згідно із сучасними даними, жирова тканина людини є активним ендокринним органом, який задіяний у формуванні значної

кількості прозапальних сполук – промоторів розвитку та підтримки різних патологічних процесів: хронічного запалення, артеріальної гіпертензії, адбмінального ожиріння, синдрому інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії та андрогенного дефіциту. Вищезазначені процеси виступають етіопатогенетичною основою МС, серцево-судинних і деяких онкологічних захворювань, що вважаються світовими лідерами смертності. Велика маса жирової тканини в людини сучасною медициною розглядається як патологія зі значними факторами ризику розвитку вищезазначених захворювань. Наявність у чоловіка сукупності різних маркерів МС (ожиріння, первинна артеріальна гіпертензія, ЦД 2 типу та дисліпідемія) вважається фактором ризику виникнення поширених урологічних захворювань.

За даними одного з досліджень, показник індексу маси тіла (ІМТ) >30 кг/м² асоціюється з підвищеним ризиком розвитку уролітіазу, раку нирок, гіперактивного сечового міхура, чоловічого гіпогонадізму, ДГПЗ та еректильної дисфункції (p<0,05). При цьому, навпаки, ІМТ учені вважають обернено зв'язаним із раком сечової, сечового міхура та РПЗ (p<0,05). Серед усіх урологічних захворювань МС був найсильнішим фактором ризику, причому РПЗ демонстрував найслабший зв'язок (ВР 2,53), а чоловічий гіпогонадізм – найсильніший (ВР 13,00), що потребує формування цілісних підходів до профілактики та лікування МС зі зміною способу життя, що мають на меті запобігти розвитку поширених урологічних захворювань [17].

ЦД значно підвищує ризик розвитку ДГПЗ/СНСШ. Провідним патогенетичним механізмом МС вважається гіперінсулінемія. Остання є незалежним фактором ризику та промотором ДГПЗ. Інсулінорезистентність може підвищувати ризик формування ДГПЗ кількома біологічними шляхами. Підвищені рівні інсуліну стимулюють печінку виробляти більше IGF, іншого мітогена та антиапоптозного агента, який зв'язує рецептор інсуліну/рецептор IGF і здатен до збільшення об'єму ПЗ. Рівні IGF та IGF-зв'язуючих білків (IGFBP) у плазмі крові та тканині ПЗ корелюють із ризиком формування ДГПЗ, із регуляцією циркулюючих андрогенів і рівнів гормону росту. Стромально-епітеліальні взаємодії відіграють вирішальну роль у розвитку й збільшенні об'єму ПЗ та прогресуванні процесів ДГПЗ [18-20].

Гіпотетичне питання щодо МС як промотора РПЗ було висвітлене у 27-річному норвезькому спостереженні (проспективна когорта із 16 209 чоловіків віком 40-49 років, які брали участь у дослідженні в Осло в 1972-1973 роках). Вік, ІМТ і сидячий спосіб життя порівняно із середньою фізичною активністю на роботі були значущими предикторами в однофакторному регресійному аналізі пропорційних ризиків. Комбінації будь-яких двох і трьох факторів МС із використанням квартильних значень факторів ризику були прогностичними для РПЗ. Протягом 27 років спостереження було виявлено, що за наявності МС можна передбачати розвиток РПЗ, що вказує на зв'язок між інсулінорезистентністю та високою захворюваністю на РПЗ [21].

Протилежної думки дотримуються автори наукового дослідження, яке вказує на зв'язок МС зі зменшенням захворюваності на РПЗ, що зумовлено зниженням рівня біодоступного (вільного та зв'язаного з альбуміном) тестостерону в осіб із МС із супутнім зниженням ризику РПЗ [22].

Сучасне дослідження з оцінювання 24-тижневого прийому тестостерону чоловіками із ХП/ДГПЗ і МС встановило, що такий вид терапії покращує ультразвукові,

молекулярні та гістологічні показники запалення ПЗ, але не сприяє вірогідному купіруванню СНСШ [23].

Призначаючи терапію згідно з настановами Всесвітньої організації охорони здоров'я, ми не завжди враховуємо, що ДГПЗ є багатофакторним захворюванням і не всі чоловіки добре реагують на доступні сьогодні методи лікування, що вказує на залучення до її патогенезу інших факторів, окрім андрогенів. Тестостерон, основний циркулюючий андроген у чоловіків, також може метаболізуватися через СYP19/ароматазу в потужний естроген – 17 β -естрадіол. ПЗ є тканиною-мішенню для естрогенів, які здатні прямо або опосередковано впливати на її ріст і диференціювання, але точна роль ендо- і екзогенних естрогенів у вищевказаних процесах у контексті ДГПЗ є недостатньо вивченою. Відомо, що естрогени та селективні модулятори естрогенних рецепторів (SERM) сприяють або пригнічують проліферацію клітин ПЗ, що вказує на їхню потенційну роль у розвитку ДГПЗ. Нещодавні дослідження показали, що сигнальні шляхи естрогенних рецепторів можуть бути важливими в розвитку та прогресуванні ДГПЗ/СНСШ, однак ці погляди потребують визначення нових моделей для генетичного аналізу регульованих естрогенами молекулярних механізмів, залучених до формування ДГПЗ. Існує необхідність в ідентифікації естрогенів та пов'язаних із ними сигнальних шляхів, щоб націлитися на терапію ДГПЗ дієтичні та терапевтичні SERM [24].

Беззаперечним і ключовим питанням запобігання розвитку РПЗ є чітко вибудовані дієтарні моделі харчування. Вони завжди залежні від ареалу проживання, пов'язані із традиційними віковими поглядами на харчування. Моделі лікування хвороб можуть і мають бути уніфіковані, але дієтарні фактори завжди відрізнятимуться. Саме на останні в подальшому буде спиратися профілактичний напрямок менеджменту різних патологій людства, тому виокремлення найбільш корисних нутрієнтів із різних регіонів світу стане запорукою формування оптимального підходу до вирішення проблем зі здоров'ям. Прикладом є спроба формування дієтарних настанов із метою профілактики ДГПЗ і РПЗ. Науковці вказують на існуючий гіпотетичний зв'язок між зменшенням вживання поліненасичених жирних кислот та підвищенням ризиком розвитку РПЗ. Низка досліджень у MEDLINE показала позитивний зв'язок між рівнем α -ліноленової кислоти в їжі, плазмі або еритроцитах та ризиком розвитку РПЗ. Інші дослідження продемонстрували або відсутність зв'язку, або негативний зв'язок. Обмеження цих досліджень включають припущення, що рівні α -ліноленової кислоти в їжі або плазмі корелюють із рівнями цієї сполуки у тканинах ПЗ, а також похибки вимірювання рівнів α -ліноленової кислоти в їжі, плазмі та еритроцитах. Це потребує додаткових досліджень у цій галузі, перш ніж можна буде зробити висновок про зв'язок між рівнем α -ліноленової кислоти та РПЗ [25].

Патогенетично зумовлена консервативна терапія ДГПЗ

Враховуючи необхідність медикаментозного впливу на тканини ПЗ і детрузора сечового міхура, можна визначити два пріоритетні напрямки в лікуванні ДГПЗ/СНСШ: а) зниження активності 5 α -редуктази та α -адренорецепторів у структурах ПЗ; б) зменшення процесів запальної гіперпроліферації у тканинах ПЗ.

Бажаною моделлю консервативної терапії початкових стадій ДГПЗ вважається монотерапія лікарським засобом, який впливає на вищевказані механізми, характеризується високою комплаєнтністю

та сприятливим профілем безпеки з мінімальною кількістю небажаних побічних явищ. Патогенетичним аспектом розвитку ДГПЗ є вікова перебудова функціоналу андрогенних рецепторів окремо та андрогенної системи людини в цілому. Вікова надлишкова експресія андрогенних рецепторів у тканині, ураженій ДГПЗ, додатково активується потужним андрогеном – дигідротестостероном. Синтез останнього контролюється ферментом 5 α -редуктазою, який у надлишковій кількості присутній у тканинах ПЗ літніх чоловіків, що дає змогу впливати на його активність антагоністами 5 α -редуктази різного походження (природні та синтетичні). Найбільшу доказову базу для лікування СНСШ/ДГПЗ серед фітопрепаратів має екстракт *Serenoa repens*. За статистикою, кожен третій хворий на ДГПЗ чоловік у світі віддає перевагу консервативній терапії у вигляді фітопрепаратів [26], при цьому останні призначаються приблизно у більш ніж 50% випадків ДГПЗ, α -адреноблокатори та інгібітори 5 α -редуктази – у 5% випадків, хоча, згідно із сучасними настановами, дві останні групи отримали більш значне поширення. Відповідно до гайдлайнів Європейської асоціації урології (EAU) останніх десятиліть, фітопрепарати є першою лінією терапії легких і помірних проявів ДГПЗ/СНСШ (можливо, складають близько 90% усіх препаратів, що призначають із приводу ДГПЗ вказаного ступеня тяжкості) [27]. Важливим заходом профілактики прогресування порушень сечовипускання у хворих на ДГПЗ чоловіків є активне спостереження без призначення будь-якої терапії (частка таких пацієнтів у різних країнах може коливатися від 30 до 90%).

Перші письмові згадки щодо призначення *Serenoa repens* для лікування у чоловіків порушень сечовипускання, спричинених ДГПЗ, з'явилися близько 500 років. За цей час фітопрепарат не був поширений у світі, використовувався локально в медицині Північної Америки, але у 1990-х роках, коли наукові дослідження надали доказові дані про користь *Serenoa repens*, цю рослину речовину офіційно почали розглядати як лікувальний засіб. Слід зазначити, що на світовому фармацевтичному ринку існує велика кількість препаратів, харчових добавок і засобів народної медицини на основі *Serenoa repens*. При цьому стандартизованих препаратів, із науково доведеним механізмом дії та ефектами, визначеними у багатовекторних дослідженнях, на сучасному вітчизняному фармацевтичному ринку налічують одиниці.

Густий спиртовий екстракт *Serenoa repens* демонструє багатовекторний клінічно доведений механізм антипроліферативної та протизапальної дії (рис. 1).

Екстракт *Serenoa repens* проявляє лікувальний ефект щодо симптомів ДГПЗ за рахунок багатьох різних механізмів:

- специфічного інгібування двох типів 5 α -редуктази [36];
- пригнічення зв'язування 5-дигідротестостерону з андрогенними рецепторами;
- зниження регуляції ядерних і цитозольних андрогенних рецепторів [37];
- інгібування 17-гідроксистероїддегідрогенази, яка є зворотним окислювачем тестостерону [38];
- розвитку антиестрогенного ефекту методом пригнічення незворотної конвертації тестостерону в естрадіол у жировій тканині (високі вікові рівні естрогенів спричиняють

розвиток ДГПЗ, пригнічуючи гідроксильовання та елімінацію найбільш активного 5-дигідротестостерону) [39];

- пригнічення феномену запальної гіперпроліферації клітин ПЗ, індукованої фактором росту фібробластів [40];

- пригнічення росту ПЗ, індукованого тканинними місцевими рецепторами пролактину [41] та тиреотропіну;

- зменшення активності інсулінового рецептора у тканинах та рівнів IGF у ПЗ завдяки пригніченню анаболічного ефекту на гладком'язові елементи залози, пригніченню активного тонуусу симпатичної нервової системи та посиленню клітинної проліферації [42].

Результати дослідження I. Silvestri et al. (2013) підтверджують гіпотезу про можливий інгібуючий вплив *Serenoa repens* на експресію генів, пов'язаних із запаленням у ПЗ [43]. Це узгоджується з попередніми даними W. Brey et al. (1992) та J.P. Tarauge et al. (1983), які довели *in vitro* наявність у *Serenoa repens* механізму подвійного інгібування циклооксигеназного та 5-ліпооксигеназного шляхів трансформації арахідонової кислоти, метаболіти якої спричиняють розвиток безперервно рецидивуючого низькопрогресивного запалення [44, 45] (рис. 2).

У дослідженні S. Gravas et al. (2019) пацієнти з гістологічно підтвердженим запаленням у тканині ПЗ були рандомізовані у дві групи: прийому препарату на основі екстракту *Serenoa repens* (320 мг/добу) та відсутності лікування [46]. Друга біопсія була виконана через 6 міс відповідно до стандартів клінічної практики. Запалення оцінювали за шкалою Ігані та шляхом імуногістохімічного фарбування з використанням антитіл CD3, CD4 і CD8 (для Т-лімфоцитів), CD20 (для В-лімфоцитів) і CD163 (для макрофагів). Було встановлено, що у групі *Serenoa repens* середній бал оцінки простатичного запалення та його агресивності значно зменшився – з 1,55 та 1,55 на початку дослідження до 0,79 (p=0,001) та 0,87 (p=0,001) після другої біопсії відповідно. Середнє зниження всіх показників запалення було статистично більш вираженим у пацієнтів, які отримували екстракт *Serenoa repens*, порівняно з контрольною групою. Крім того, за результатами імуногістохімічного фарбування зміна експресії кожного досліджуваного антитіла у групі *Serenoa repens* була статистично значущою порівняно із групою контролю.

Про вірогідний позитивний вплив екстракту *Serenoa repens* як протизапального засобу доповіли A. Latil et al. (2015) у рандомізованому клінічному дослідженні з вивчення протизапальних ефектів медикаментозного лікування пацієнтів із хронічним запаленням, пов'язаним із ДГПЗ [47]. Сприятлива протизапальна активність *Serenoa repens* у хворих на ДГПЗ була підтверджена експериментально за допомогою імунологічних тестів, що вказували на зниження рівнів прозапальних цитокінів та імунокомпетентних клітин під впливом зазначеного лікування [7, 48]. Таким чином, за допомогою екстракту *Serenoa repens* у пацієнтів із ДГПЗ та вираженим хронічним запаленням ПЗ можна запобігти прогресуванню СНСШ.

Сучасну фармакологічну стратегію менеджменту ДГПЗ висвітлено в оновлених рекомендаціях EAU (2024).

У протоколі гайдлайну (EAU, 2023) щодо консервативного лікування ДГПЗ вказано на застосування в якості першої лінії терапії гексанового екстракту *Serenoa repens* (HESr). Він рекомендований для лікування СНСШ, асоційованих із ДГПЗ, як фітопрепарат із доведеним профілем ефективності та низьким ризиком несприятливих явищ,

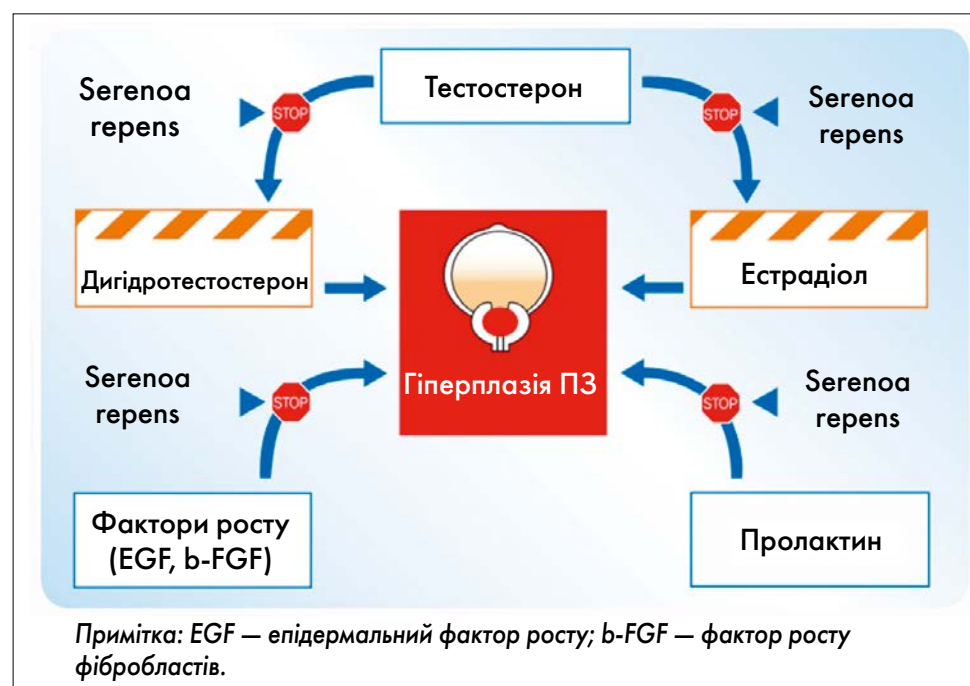


Рис. 1. Антиандрогенна та антипроліферативна дія *Serenoa repens* у клітинах ПЗ [28-30]

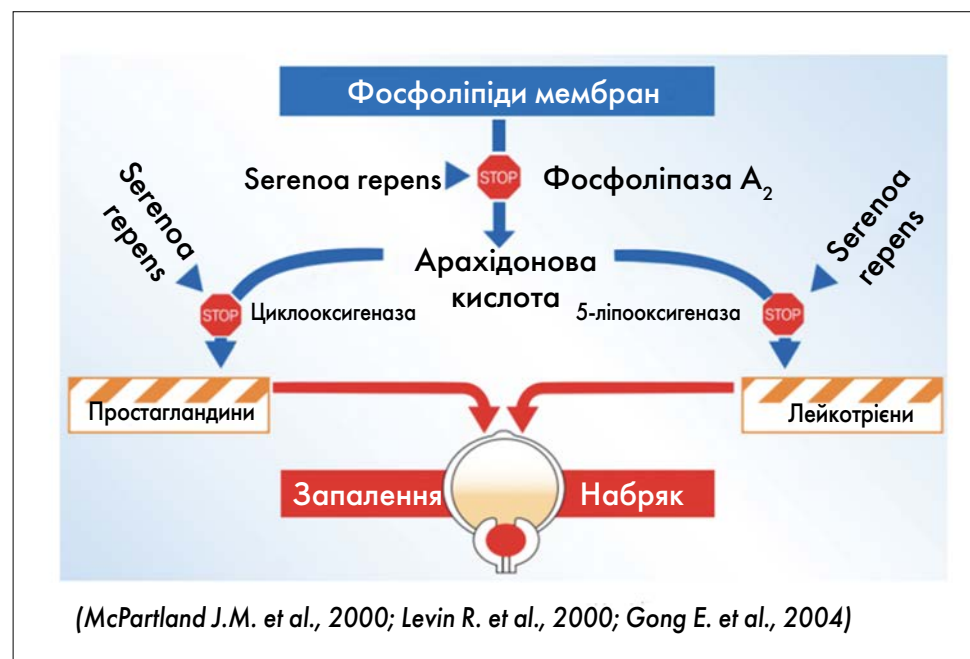


Рис. 2. Комплексна протизапальна дія *Serenoa repens* у клітинах ПЗ [31-35]

Продовження на стор. 22.

В.В. Спиридоненко, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», **Ю.М. Гурженко**, д. мед. н., професор кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України, м. Київ

Вплив метаболічного синдрому та запалення на формування й прогресування ДГПЗ. Патогенетичне обґрунтування використання екстракту *Serenoa repens*

Продовження. Початок на стор. 19.

зокрема з боку статевої функції. Аналіз усіх доступних опублікованих даних щодо HESg продемонстрував середнє значущє покращення СНСШ за шкалою IPSS на 5,73 бала порівняно з вихідним рівнем (95% довірчий інтервал 6,91-4,54) [49].

Фітохімічне дослідження CO₂-, гексанового та етанольного екстрактів *Serenoa repens* не встановило істотної різниці між ними за складом. Виявлені відмінності були менш значущими, ніж відмінності між партіями одного й того самого екстракту, пов'язані з природними чинниками. Тому густий спиртовий екстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) за біохімічними властивостями та ефективністю вважається еквівалентним гексановому екстракту [50].

Європейські дослідники I. Sinescu et al. (2011), які оцінювали довгострокову ефективність лікування Простамолом Уно у пацієнтів із СНСШ/ДГПЗ, дійшли висновку, що тривалий прийом фітопрепарату в дозі 320 мг чинить сприятливий ефект у хворих щодо покращення оцінки за шкалою IPSS (на 5,5 бала), індексу якості життя (QoL) (на 1,8 бала), показника максимальної об'ємної швидкості сечовипускання (Q_{max}) (на 5,6 мл/с) та зменшення об'єму залишкової сечі. Середній об'єм ПЗ через 24 міс становив 36 см³ порівняно із 39,8 см³ на початку дослідження. Було встановлено, що тривалий прийом Простамолу Уно позитивно позначається на статевій функції, про що свідчило статистично значущє збільшення Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF) (на 6,4 бала) [51].

Простамол® Уно довів свою клінічну ефективність у зниженні вираженості СНСШ у пацієнтів із ДГПЗ і супутнім абактеріальним ХП у дослідженні, проведеному на базі ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України» [52].

Результати десятирічного спостережного дослідження Yu.G. Alyaev et al. (2013), у якому вивчалась ефективність безперервного лікування Простамолом Уно в дозі 320 мг/добу хворих на ДГПЗ, показали, що прийом препарату сприяв зниженню ризику прогресування захворювання як за суб'єктивними (сума балів за шкалами IPSS, QoL), так і за об'єктивними (об'єм ПЗ, Q_{max}, об'єм залишкової сечі) критеріями [53].

Переваги препарату також було доведено в багатодневному відкритому популяційному рандомізованому порівняльному дослідженні A.Z. Vinarov et al. (2010), де прийом Простамолу Уно в дозі 320 мг/добу протягом трьох років пацієнтами із симптомами ДГПЗ асоціювався з покращенням об'єктивних критеріїв захворювання (зменшення балів за шкалою IPSS та об'єму ПЗ), а також підвищенням якості життя [54].

У власній дослідницькій роботі F.K. Habib et al. виявили, що Простамол® Уно не впливає на концентрацію простатспецифічного антигена (ПСА) у пацієнтів із ДГПЗ [55]. Оскільки ПСА є основним сироватковим маркером для діагностики та прогресування РПЗ [56], вкрай

важливо, щоб лікування не перешкоджало виробленню антигена ПЗ як маркера патологічних змін у ній. На відміну від інших інгібіторів 5 α -редуктази, які знижують експресію ПСА та секрецію його всередині клітини, препарати на основі екстракту *Serenoa repens* блокують активність 5 α -редуктази в епітеліальних клітинах ПЗ, не перешкоджаючи їхній здатності виділяти ПСА [57].

У ході відкритого обсерваційного дослідження безперервного застосування екстракту *Serenoa repens* у дозі 320 мг/добу протягом 15 років було встановлено, що цей засіб є безпечним та ефективним у запобіганні прогресуванню ДГПЗ, що було підтверджено як за суб'єктивними (сума балів за шкалами IPSS і QoL), так і за об'єктивними (об'єм ПЗ, частота сечовипускання, об'єм залишкової сечі) критеріями. Крім того, терапія фітопрепаратом не була пов'язана із жодним побічним явищем, включаючи РПЗ [58].

Дані дослідження ПРОСПЕКТ ІV (ПРОСТАМОЛ: Перспективи Комбінованої Терапії), метою якого була оцінка клінічної ефективності та безпеки дев'ятирічної терапії у хворих на ДГПЗ комбінацією Флосін®/Простамол® Уно, продемонстрували, що лікування сприяло вірогідному зменшенню СНСШ і покращенню об'єктивних даних урологічного статусу з підвищенням якості життя пацієнтів [59]. Водночас L. Voegi et al. (2017) встановили, що комбінація α_1 -адреноблокатора з екстрактом *Serenoa repens* дозволяє отримати вірогідне купірування СНСШ у пацієнтів із ДГПЗ порівняно з монотерапією α_1 -адреноблокатором [60]. За висновками дослідження, частка пацієнтів у групі комбінованої терапії (екстракт *Serenoa repens* + α_1 -адреноблокатор), які мали значне полегшення СНСШ/ДГПЗ, становила 69,9% – порівняно із 30,1% тих, хто отримував тільки α_1 -адреноблокатор. Крім того, покращення оцінки за шкалою IPSS більш ніж на 25% було відзначено у 68,8 і 31,2% пацієнтів у групах комбінованої та монотерапії відповідно.

Отже, МС, який набув у світі характеру пандемії, чинить негативний промоційний вплив на активацію запальної гіперпроліферації у ПЗ, підсилюючи процес прогресування ДГПЗ. Поєднання деяких ланок патогенезу цих патологій у чоловіків потребує сучасних моделей лікування. Густий спиртовий екстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) може використовуватися для терапії СНСШ при легких і середніх ступенях ДГПЗ, а також для лікування ХП. Завдяки доведеній проти-запальній та антипроліферативній активності препарат діє на ключові ланки патогенезу ДГПЗ, запобігаючи прогресуванню захворювання та полегшуючи СНСШ. Простамол® Уно має сприятливий профіль безпеки, не змінює концентрацію ПСА й не позначається на статевій функції чоловіків із ДГПЗ та простатитом.

Література

- Li J., Li Y., Cao D., Huang Y., Peng L., Meng C., Wei Q. The association between histological prostatitis and benign prostatic hyperplasia: a single center retrospective study. *Aging Male*. 2022 Dec;25(1):8893. doi: 10.1080/13685538.2022.2050360.
- Di Silverio et al. Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 43 (2003) 164-175. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00548-1.
- Adorini L., Penna G., Fibbi B., Maggi M. Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia: annals of the New York Academy of Sciences. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1193:146152. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05299.
- Vignozzi L., Rastrelli G., Corona G., Gacci M., Forti G., Maggi M. Benign prostatic hyperplasia: a new metabolic disease? *J Endocrinol Invest*. 2014 Apr;37(4):313-22. doi: 10.1007/s40618-014-0051-3.
- Nickel J.C., Roehrborn C.G., Castro-Santamaria R., Freedland S.J., Moreira D.M. Chronic Prostate Inflammation is Associated with Severity and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Lower Urinary Tract Symptoms and Risk of Acute Urinary Retention. *J Urol*. 2016 Nov;196(5):1493-1498. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.090.
- McLaren I.D., Jerde T.J., Bushman W. Role of interleukins, IGF and stem cells in BPH. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82(4-5):237-43. doi: 10.1016/j.diff.2011.06.001.
- Penna G., Fibbi B., Amuchastegui S. et al. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immunomediated inflammation. *Journal of Immunology*. 2009;182(7):40564064. doi: 10.4049/jimmunol.0801875.
- Vignozzi L., Gacci M., Cellai I. et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation. *Prostate*. 2013;73(8):789800. doi: 10.1002/pros.22623.
- Nickel J. Prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia – the third component? *Can J Urol*. 1994 Jan;1(1):1-4. PMID: 12834558.
- Mishra V.C. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? / V.C. Mishra, D.J. Allen, C. Nicolaou et al. // *BJU Int*. – 2007. – V. 100. – P. 327-331. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06910.x.
- Soos M.A., Field C.E., Siddle K. Purified hybrid insulin/insulin-like growth factor-I receptors bind insulin-like growth factor-I, but not insulin, with high affinity. *Biochem J*. 1993 Mar 1;290 (Pt 2):419-26. doi: 10.1042/bj2900419.
- De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev*. 2007; 7: 256-269. doi: 10.1038/nrc2090.
- Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N. Engl. J. Med*. – 2003. – V. 349. – P. 366-381. doi: 10.1056/NEJMra021562.
- Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J. Urol*, 2004, 171: 536–540. doi.org/10.1097/01.ju.0000108131.43160.77
- Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur. Urol.*, 2007, 51: 1202-1216. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.011.
- Emberton M., Andriole G.L., de la Rosette J., Djavan B. et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003 Feb;61(2):267-73. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02371-3. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02371-3.
- Suarez Arbelaz M.C., Nackeeran S., Shah K., Blachman-Braun R., Bronson I., Towe M., Bhat A., Marcovich R., Ramasamy R., Shah H. Association between body mass index, metabolic syndrome and common urologic conditions: a cross-sectional study using a large multi-institutional database from the United States. *Ann Med*. 2023 Dec;55(1):2197293. doi: 10.1080/07853890.2023.2197293.
- Wang Zongwei, Olumi Aria F. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82(4-5):261-71. doi: 10.1016/j.diff.2011.04.004.
- Johnstone J., Lusty A., Tohidi M., Whitehead M., Tranmer J., Nickel J.C., Siemens D.R. The association of new-onset diabetes mellitus and medical therapy for benign prostatic hyperplasia: A population-based study. *Can Urol Assoc J*. 2021 Aug;15(8):240-246. doi: 10.5489/auaj.7489.
- Yin Z., Yang J.-R., Rao J.-M., Song W., Zhou K.-Q. Association between benign prostatic hyperplasia, body mass index, and metabolic syndrome in Chinese men. *Asian J Androl*. 2015 Sep-Oct;17(5):826-30. doi: 10.4103/1008-682X.148081.
- Haheim L.L., Wisloff T.F., Holme I., Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for

27 years. *Am J Epidemiol*. 2006 Oct 15;164(8):769-74. doi: 10.1093/aje/kwj284.

- Tande A.J., Platz E.A., Folsom A.R. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 2006 Dec 1;164(11):1094-102. doi: 10.1093/aje/kwj320.
- Rastrelli G., Cipriani S., Lotti F., Cellai I., Comoglio P. et al. Testosterone does not affect lower urinary tract symptoms while improving markers of prostatitis in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jul;45(7):1413-1425. doi: 10.1007/s40618-022-01776-9.
- Nicholson T.M., Ricke W.A. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011 Nov-Dec;82(4-5):184-99. doi: 10.1016/j.diff.2011.04.006.
- Attar-Bashi N.M., Frauman A.G., Sinclair A.J. Alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer. What is the evidence? *J Urol*. 2004 Apr;171(4):1402-7. doi: 10.1097/01.ju.0000116544.09581.55.
- Bales G.T., Christiano A.P., Kirsh E.J., Gerber G.S. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology*. 1999 Jul;54(1):86-9. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00028-x.
- Галлайн EAU.
- McPartland J.M. et al. Benign prostatic hyperplasia treated with saw palmetto: a literature search and an experimental case study. *J Am Osteopath Assoc*. 2000 Feb;100(2):89-96.; PMID: 10732392
- Levin R.M., Das A.K. A scientific basis for the therapeutic effects of Pygeum africanum and *Serenoa repens*. *Urol. Res*. 2000; 28: 201-209. doi: 10.1007/s002409900098.3.
- Gong E.M., Gerber G.S. Saw palmetto and benign prostatic hyperplasia. *AJCM*. 2004, 32: 331-338. 10.1142/S0192415X04001989.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Простамол® Уно, затверджена наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, Р.П. № UA/10417/01/01.
- Fouad K. Habib. *European Urology Supplements* Volume 8, Issue 13, December 2009, PP. 887-893. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2009.11.005>.
- Buck A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? *Mechanisms of action. J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt. 1):1792-9. doi: 10.1097/01.ju.0000140503.11467.8e
- ...
- Vinarov A.Z., Spivak L.G., Platonova D.V., Rapoport L.M., Korolev D.O. 15 years' survey of safety and efficacy of *Serenoa repens* extract in benign prostatic hyperplasia patients with risk of progression. *Urologia*. 2019 Feb;86(1):1722. doi: 10.1177/0391560318772466.
- Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В., & Гурженко О.Ю. (2020). Final Materials of the 22nd Congress of the European Society for Sexual Medicine (Part 3). *Health of Man*, (3), 12-15. <https://doi.org/10.30841/2307-5090.3.2020.215555>.
- Boeri L. et al. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of *Serenoa Repens* or Silodosin Alone. *Sci Rep*, 2017, 7: 15179. doi: 10.1038/s41598-017-15435-0.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Новинка!
Тепер Простамол® Уно
доступний в упаковці
по 90 капсул

