

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Филимонов В.Б.^{1,3}, Васин Р.В.^{2,3}, Собенников И.С.*^{2,3}, Широбакина Е.Ю.³

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.54.45.019

¹ ГБУ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Рязань

² ГБУ «Городская клиническая больница №11», Рязань

³ ФГБОУ «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Рязань

Резюме. Представлены результаты последних исследований о препаратах, используемых в лечении симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также механизмы возникновения резистентности к терапии данного заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, консервативное лечение доброкачественной гиперплазии простаты, симптомы нижних мочевыводящих путей, острая задержка мочи, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа редуктазы, М-холинолитики, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-типа.

Стратегия лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в последнее десятилетие уходит от преимущественно оперативной к консервативной. Консервативный подход при ДГПЖ реализуется в двух тактиках: активного наблюдения и медикаментозного лечения. Задачи медикаментозного лечения больных ДГПЖ условно можно разделить на улучшение качества жизни пациента и предотвращение осложнений, связанных с инфравезикальной обструкцией [1–3].

Самым распространенным медикаментозным лечением ДГПЖ является давно известная монотерапия альфа-адреноблокаторами (АБ). Несмотря на широкий выбор препаратов данной группы, все α 1-адреноблокаторы имеют сходную клиническую эффективность. Однако, главной разницей между ними, как правило, служит уровень их безопасности и выраженность побочных эффектов в виде эректильной и эякуляторной дисфункции, головокружений и нарушения сердечного ритма [2].

Одним из распространенных побочных действий препаратов данной группы является ретроградная эякуляция, которая, по данным зарубежных авторов составляет 28,1% для силдозина, 11,1% для тамсулозина и 1% для альфузозина [5]. Согласно исследованию S. Pande и соавт. при равной эффективности ретроградная эякуляция чаще возникает при приеме силдозина в сравнении с тамсулозином [6].

CONSERVATIVE TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Filimonov V.B.^{1,3}, Vasin R.V.^{2,3}, Sobennikov I.S.*^{2,3}, Shirobakina E.Yu.³

¹ State Ambulance hospital, Ryazan

² City Clinical Hospital №11, Ryazan

³ Ryazan state medical university named after acad. I.P. Pavlov, Ryazan

Abstract. This literature review presents the results of recent studies on drugs used in the treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia, as well as the mechanisms of the emergence of resistance to therapy of this disease.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, conservative treatment of benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, acute urinary retention, alpha-blockers, 5-alpha reductase inhibitors, M-anticholinergics, type 5 phosphodiesterase inhibitors.

Механизм, по которому развиваются нарушения эякуляции на фоне приема препаратов данной группы, является до конца не решенным. Hisasue S. и соавт. провели эксперимент при помощи ПЦР в реальном времени с количественным определением экспрессии мРНК каждого подтипа альфа-1 адренорецептора в послеоперационном материале на семенных пузырьках, а также клиническое исследование на 17 добровольцах с расстройствами эякуляции. Авторы пришли к выводу, что мРНК альфа-1а преобладают в семенных пузырьках человека, а нарушение эякуляции возникает вследствие нарушения сократительной функции семенных пузырьков на фоне приема АБ, а не ретроградная эякуляция [7]. В двух других зарубежных исследованиях также отметили увеличение семенных пузырьков на фоне приема α 1-АБ [8].

Отдельного внимания заслуживают работы, посвященные критериям неэффективности монотерапии α 1-АБ. Так, Kim B.S. и соавт., используют в качестве интегрального показателя длину простатического отдела уретры. Согласно результатам их исследования при длине простатического отдела уретры более 45 мм и длине переходной зоны более 35 мм монотерапия оказалась неэффективна и оперативное пособие было оказано в течение первого года. Чувствительность данных прогностических критериев составила 83,3%, а специфичность длины переходной зоны оказалась

* e-mail: isobennikov@list.ru

выше: 77,9% против 61,6% для длины простатического отдела уретры [9].

В других работах отмечают зависимость между выраженностью внутривезикулярного роста и эффективностью консервативной терапии $\alpha 1$ -АБ. В исследованиях Perugia С., и соавт. установлена обратная корреляция зависимости успешного лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) тамсулозином и степенью протрузии. В группе с низкой степенью протрузии (менее 5 мм) положительный клинический эффект наблюдался в 59 раз чаще, чем при средней (5–10 мм) высокой степени протрузии (более 10 мм) [10].

Вторым классом препаратов, активно используемых в терапии СНМП служат ингибиторы фермента 5-альфа редуктазы (5-АРИ). Препараты данной группы отличаются относительно медленным действием, для оценки эффективности действия необходим систематический прием в течение нескольких лет [11]. Помимо доказанного влияния данной группы препаратов на замедление прогрессирования ДГПЖ активно исследуются их системные эффекты. В работе М. Kenichi и соавт. отмечено положительное влияние терапии дутастеридом на плотность костной ткани и гемопозз за счет увеличения уровня свободного тестостерона [12].

Вопрос о целесообразности предоперационной терапии препаратами 5-АР остается в настоящее время нерешенным. В исследовании G. Busetto и соавт. пришли к выводу о положительном влиянии на уровень интраоперационной кровопотери терапией дутастеридом в течение 8 недель перед биполярной трансуретральной резекцией у пациентов с объемом железы более 50 см³ [13]. Однако, в метаанализе, который провели исследователи из Китая, авторы пришли к выводу, что эффект предоперационного дутастерида остается неубедительным, в то время как терапия финастеридом, возможно, уменьшает периоперационную кровопотерю связанную с трансуретральной резекцией предстательной железы при ДГПЖ [14].

Третий класс препаратов, используемых в лечении СНМП — М-холиноблокаторы (м-ХБ). Показанием к данной группе препаратов служит гиперактивность детрузора при уродинамическом обследовании, преобладание ирритативных жалоб над обструктивными при небольшом объеме простаты (менее 30 см³ и небольшом количестве остаточной мочи [2; 11]. V. Sacalis и соавт. изучая эффекты антимускариновых препаратов на ткани простаты пришли к выводу, что терапия солифеназином в дозировке 5 мг/сут влияет на васкуляризацию тканей предстательной железы, и, как следствие, способствует уменьшению ее объема [15].

Главным недостатком данной группы препаратов является риск возникновения острой задержки мочи (ОЗМ), который наиболее велик в первые 90 суток от начала терапии. По данным литературы частота возникновения данного осложнения варьируется от 1% по данным рандомизированных исследований до 2,5%

в клинической практике [16]. Ряд авторов считает, что снизить вероятность возникновения ОЗМ на фоне терапии м-ХБ можно путем назначения минимальных доз на инициальном этапе терапии.

В известной работе К. Park и соавт. об опыте использования низких доз м-ХБ при ДГПЖ, в которой авторы пришли к выводу, что для начальной терапии м-ХБ целесообразно использовать минимальные дозировки толтеродина (2 мг) [17].

Исследование монотерапии антихолинергическими препаратами имеют противоречивые результаты. В рандомизированном исследовании монотерапия толтеродином не дала значительного улучшения показателя IPSS в сравнении с плацебо, в отличие от пациентов, получавших комбинированную терапию толтеродином и тамсулозином [18].

Проблема эректильной дисфункции все чаще рассматривается во взаимной связи с СНМП. Предполагается, что повышенная экспрессия фермента фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) у больных с ДГПЖ препятствует оксид азот зависимому расслаблению гладкой мускулатуры, что в совокупности с повышенной пролиферацией тканей железы приводит к усугублению нарушений кровообращения [19]. На представленный механизм патогенеза эректильной дисфункции воздействуют ингибиторы ФДЭ-5, действие которых направлено на увеличение кровотока и регрессу СНМП.

Метаанализ четырех рандомизированных исследований, в которых исследовалось влияние тадалафила на СНМП, показал, что показатели IPSS улучшались как у пациентов с эректильной дисфункцией, так и без нее. Все исследования, в которых оценивалась данная группа препаратов в настоящее время имеют короткий период наблюдения, поэтому делать выводы о долгосрочной эффективности данной группы препаратов невозможно [20].

В многочисленных зарубежных исследованиях показано, что ингибиторы ФДЭ-5 улучшают показатели IPSS, не влияя на пиковую скорость потока мочи или объем остаточной мочи [21].

Одним из самых актуальных направлений в консервативном лечении СНМП при ДГПЖ является комбинированная терапия, которая, по мнению многих авторов, дает значительное преимущество в выборе персонализированного подхода в лечении.

Kruer E.J. и соавт. в ретроспективном анализе за 4 года на базе данных MarketScan, включившего 8617 мужчин, сравнили исходы ранней (через 30 сут. после начала приема АБ) и отсроченной комбинированной терапии (между 30 и 180 сут. после начала приема АБ) препаратами 5-АРИ и $\alpha 1$ -АБ. В своем исследовании авторы пришли к выводу, что раннее назначение комбинированной терапии ингибиторами 5 альфаредуктазы и альфа-адреноблокаторами у пациентов с симптоматической формой ДГПЖ значительно снижает риск развития ОЗМ и прогрессии ДГПЖ, требующей оперативного лечения [22].

Claus G. Roehrborn и соавт. в своем исследовании также пришли к выводу, что комбинированная терапия у пациентов с умеренными или тяжелыми СНМП показывает преимущество в сравнении с монотерапией тамсулазином или дутастеридом у пациентов с объемом предстательной железы 30 см^3 и более [23].

McConnell J.D. и соавт. в плацебо контролируемом рандомизированном исследовании Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS), включившего 3000 мужчин сравнили эффективность применения монотерапии $\alpha 1$ -АБ и 5-АРИ, а также комбинированное лечение данными препаратами. При 4-летнем наблюдении оба препарата снижали прогрессирование симптомов заболевания на 39% и 34%, соответственно. Комбинированная терапия снижала скорость прогрессирования заболевания на 66%, что было значительно большим снижением, чем любой из препаратов в отдельности [24].

Поиск критериев для назначения данной комбинации продолжает изучаться. Комбинация $\alpha 1$ -АБ и 5-АРИ показала свое преимущество в исследовании Kaplan S.A., и соавт. у пациентов с исходным объемом железы более 25 см^3 в сравнении с монотерапией, а в исследовании «ComBAT» (Combination of Avodart and Tamsulosin). Наибольшая целесообразность применения данной комбинации была у пациентов с объемом железы более 40 см^3 и/или $\text{PSA} \geq 1,5 \text{ нг / мл}$ [25].

Другим, менее популярным вариантом комбинированной терапии является комбинация М-ХБ и $\alpha 1$ -АБ. Согласно четырем рандомизированным исследованиям: TIMES, ADAM, VICTOR, SATURNE данная комбинация имела значительное преимущество в сравнении с плацебо или монотерапией. Замечено, что эффективность и безопасность применения комбинации толтероидина и $\alpha 1$ -АБ не зависела от объема предстательной железы, а развитие ОЗМ на начальном этапе терапии составила менее 3% [26].

Активно применяется комбинированная терапия иФДЭ-5 с $\alpha 1$ -АБ или 5-АРИ. По результатам двойного плацебо контролируемого исследования с участием 150 пациентов комбинация тамсулозина и силденафила имеет лучшие показатели в сравнении с монотерапией одним из препаратов. Авторы отмечают улучшение пиковой скорости потока мочи (Q_{max}) и уменьшение баллов по шкале МИЭФ. Однако, для четкого определения показаний к данной комбинации требуются дополнительные независимые исследования [27].

Сочетание иФДЭ-5 и 5-АРИ представляется перспективным для назначения у мужчин с объемом железы более 50 см^3 и незначительными проявлениями СНМП, для которых важно сохранение сексуальной функции. Предполагается, что развитие эректильной дисфункции на фоне приема 5-АРИ снижается при выборе такой комбинированной терапии. В плацебоконтролируемом исследовании Roehrborn C.G. и соавт. были получены улучшение показателей IPSS, лучшая приверженность и удовлетворенность лечением в группе получающей

тадалафил и финастерид в сравнении с группой плацебо+финастерид [28].

Главное осложнение ДГПЖ — ОЗМ возникает по статистическим данным у 10–50% пациентов в зависимости от стадии заболевания. Хотя раньше ОЗМ рассматривали в качестве абсолютного показания к оперативному лечению, в настоящее время, по крайней мере, при первом эпизоде ОЗМ большинство авторов считают необходимой попытку восстановления самостоятельного мочеиспускания [29].

Применение тактики наблюдения вслед за удалением катетера (trial without catheter, TWOC) в сочетании с терапией α -адреноблокаторами с целью восстановления самостоятельного мочеиспускания по данным ряда исследований дает значительное число положительных результатов. Данная тактика позволяет избежать осложнений связанных с длительной трансуретральной катетеризацией мочевого пузыря [30].

В исследовании Elhilali M. и соавт. оценили результаты лечения ДГПЖ в 9 странах проанализировав 3094 пациента с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП), из которых 170 пациентов были с первым эпизодом ОЗМ. Период катетеризации составил от 3–14 сут., по результатам исследования менее 10% пациентов нуждались в хирургическом лечении ДГПЖ за период наблюдения (31 месяц). Однако, наблюдалась значительные различия в данном показателе внутри стран, в частности, во Франции хирургическое лечение заболевания проводилось в 31% случаев ОЗМ [31].

Несмотря на возможности консервативного лечения ДГПЖ приверженность пациентов остается низкой. По данным популяционного исследования Cindolo и соавт. около 29% пациентов получающих монотерапию и около 9% комбинированную продолжают лечение в течение 1 года [32]. Возможными причинами этого может являться индивидуальная непереносимость, а также неэффективность лечения фоне резистентности к той или иной группе препаратов. Так, на эффективность лечения АБ влияет плотность α -адренорецепторов в простате и экспрессия соответствующих мРНК подтипов [33].

По аналогии ответ на 5-АРИ зависит от экспрессии 5 α -редуктазы 2-го типа. Эпигенетические модификации могут объяснить, почему у некоторые мужчин нарушена экспрессия данного фермента. Vecchis S.K. и соавт. установили, что в основе нарушения экспрессии белка 5 α -редуктазы 2-го типа лежит метилирование промотора гена [34]. Поскольку возраст и повышенный ИМТ напрямую связаны с увеличением процессов метилирования, их можно рассмотреть в качестве критериев неэффективности 5-АРИ [35].

Другим объяснением неэффективности консервативного лечения по данным ряда авторов связано со звеньями патогенеза роста предстательной железы, на которые традиционные препараты не действуют. В качестве таких факторов выделяют воспалительный инфильтрат с преобладанием Т- и В-лимфоцитов и,

как следствие, активное высвобождение цитокинов индуцирующих стромально-эпителиальную пролиферацию [36]. Клинически выраженность воспаления имеет зависимость с выраженностью симптомов по шкале IPSS и объемом железы. Ряд авторов полагает, что уменьшение воспаления при ДГПЖ позволит улучшить симптомы СНМП. С этой целью активно изучаются влияние аналога витамина D3 и ингибиторов изоформы 2-циклооксигеназы [37; 38]. Метаанализ трех исследований, оценивающих влияние ингибиторов 2-циклооксигеназы на СНМП, показал, что у пациентов наблюдалось значительное улучшение скорости мочеиспускания по сравнению как с плацебо, так и с текущей терапией ДГПЖ [39].

Таким образом, лечение СНМП при ДГПЖ должно основываться на полноценной оценке субъективных (IPSS, качество жизни) и объективных (возраст, индекс массы тела, Qmax, объем остаточной мочи, объем простаты, выраженность внутрипузырной протрузии, уровень протатспецифического антигена) данных с целью персонализированного подхода и получения максимальной эффективности от назначаемого лечения. Поиск причин неэффективности проводимого лечения и низкой приверженности к терапии остается актуальным до настоящего времени не смотря на хорошую изученность препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) — focus on the UK. *BJU Int.* 2015;115: 508–19. doi: 10.1111/bju.12745.
2. Oelke M, Bachmann A, Descalcaud A, Emberton M, Gravias S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur. Urol.* 2013; 64(1): 118–140.
3. Борисов В.В. Комбинированная терапия α 1-адреноблокатором и ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и эректильной дисфункцией: результаты наблюдательного проспективного мультицентрового исследования // Урология. — 2020. — №3. — С. 50–55. [Borisov VV. Combined therapy with an α 1-adrenergic blocker and a phosphodiesterase type 5 inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results of an observational prospective multicenter study. *Urology.* 2020; 3: 50–55. (In Russ).] doi: 10.18565/urology.2020.3.50-55.
4. Hisasue S, Furuya R, Itoh N, et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol.* 2006; 13(10): 1311–6.
5. Mondul Alison M, Rimm Eric B, Giovannucci Edward, et al. A Prospective Study of Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. *J Urol.* 2008; 179(6): 2321–2326. doi:10.1016/j.juro.2008.01.150.
6. Pande S, Hazra A, Kundu AK. Evaluation of silodosin in comparison to tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *Indian J. Pharmacol.* 2014; 46(6): 601–607.
7. Hisasue S, Furuya R, Itoh N, et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol.* 2006; 13(10): 1311–6.
8. Descalcaud A, de La Taille A, Giuliano F, et al. Negative effects on sexual function of medications for the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prog. Urol.* 2015; 25(3): 115–127.
9. Kim BS, Kim T-H, Ko YH. Prostatic urethral length as a predicting factor for medical treatment failure of benign prostatic hyperplasia: Prospective, multi-center study. *Eur. Urol. Suppl.* 2015; 14 (2): 361.
10. Perugia C, Miano R, Topazio L. Intravesical prostatic protrusion influences the efficacy of alpha-blockers in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic enlargement (BPE). *Eur. Urol. Suppl.* 2015; 14 (2): 680.
11. Ераков Д.В., Мартов А.Г. Современный взгляд на консервативную терапию симптомов нижних мочевых путей у мужчин // Урология. — 2015. — №5. — С. 97–103. [Ergakov DV, Martov AG. Modern view of the conservative therapy of lower urinary tract symptoms in men. *Urology.* 2015; 5: 97–103. (In Russ).]
12. Ken-ichi M., Mizoguchi S., Sumino Y., Sato F. Effects of dutasteride on bone mineral density and hematogenesis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol. Suppl.* 2015; 14(2): 687.
13. Busetto GM, Giovannone R, Antonini G, et al. Short-term pretreatment with a dual 5 α -reductase inhibitor before bipolar transurethral resection of the prostate (B-TURP): Evaluation of prostate vascularity and decreased surgical blood loss in large prostate. *Eur. Urol. Suppl.* 2015; 14 (2): 678.
14. Zhu YP, Dai B, Zhang HL, et al. Impact of preoperative 5 α -reductase inhibitors on perioperative blood loss in patients with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Urol.* 2015; 15(1): 47.
15. Sakalis V, Sfiggas V, Vouros I. Is there an effect of antimuscarinics on the prostate? Preliminary results from a randomized study in patients with benign prostate enlargement (BPE) and overactive bladder (OAB). *Eur. Urol. Suppl.* 2015; 14 (2): 686.
16. Huang EY-H, Lin C-C, Chung H-J, et al. Urinary retention following antimuscarinics in patients with BPH in real life practice — a nation-wide database study. American Urological Association Annual Meeting; San Diego, CA; May 4–8, 2013. Abstr 1386.
17. Park KK, Lee SH, Chung BH, Kim SJ, Kwak C, Son HC, Kim SW, Lee JY. Efficacy and safety of low-dose anticholinergics to treat men with lower urinary tract symptoms with overactive bladder: a retrospective study based on real life practice. *Prostate Int.* 2013; 1(1): 37–41.
18. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolerodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2006; 296: 2319–28. doi: 10.1001/jama.296.19.231.
19. Калинина С.Н., Кореньков Д.Г., Фесенко В.Н. Диагностика и лечение эректильной дисфункции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урологические ведомости. — 2017. — №7. — С. 43–44. — (Специальный выпуск: Материалы 3-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ; Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2017 г.). [Kalinina SN, Koren'kov DG, Fesenko VN. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologicheskie vedomosti.* 2017; 7: 43–44. (Special issue: Proceedings of the 3rd scientific and practical conference of urologists of the North-West Federal District of the Russian Federation; Sankt-Peterburg, April 20–21, 2017). (In Russ).]
20. Brock GB, McVary KT, Roehrborn CG, et al. Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. *J Urol.* 2014; 191: 405–11. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.057.
21. Stief CG, Porst H, Neuser D, et al. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2008; 53: 1236–44. doi: 10.1016/j.eururo.2008.01.075.
22. Kruep EJ, Hogue SL, Eaddy MT, et al. Clinical and economic impact of early versus delayed 5-alpha reductase inhibitor therapy in men taking alpha blockers for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *PT.* 2011; 36(8): 493–50.
23. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Curr Urol Rep.* 2019; 20: 40. *Eur Urol.* 2010; 57: 123–31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035.

24. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2387–98. doi: 10.1056/NEJMoa030656.
25. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Curr Urol Rep.* 2019; 20: 40. *Eur Urol.* 2010; 57: 123–31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035.
26. Gul ZG, Kaplan SA. BPH: Why Do Patients Fail Medical Therapy? *Curr Urol Rep.* 2019; 20(7): 40. doi: 10.1007/s11934-019-0899-3. PMID: 31168725.
27. Sakr AMN, Fawzi AM, Youssef MK. Sildenafil in combination with tamsulosin versus tamsulosin monotherapy for management of male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A randomized, double-blind trial. *Eur. Urol. Suppl.* 2015; 14(2): 683.
28. Roehrborn CG, Casabé A, Glina S, et al. Treatment satisfaction and clinically meaningful symptom improvement in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: Secondary results from a 6-month, randomized, double-blind study comparing finasteride plus tadalafil with finasteride plus placebo. *Int. J. Urol.* 2015; 22(6): 582–587.
29. Thomas K, Oades G, Taylor-Hay C, et al. Acute urinary retention: what is the impact on patients' quality of life? *BJU Int.* 2005; 95(1): 72–76. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05254.x.
30. Белый Л.Е., Соловьев Д.А. Сочетанное применение ТВОС и α -адреноблокаторов в лечении острой задержки мочи при доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Диагностика и лечение наиболее распространенных заболеваний человека. [Belyj LE, Solov'ev DA. Combined use of TWOC and α -blockers in the treatment of acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. Diagnostics and treatment of the most common human diseases. (In Russ).] Доступно по ссылке: <http://econf.rae.ru/article/6536>.
31. Elhilali M, Vallancien G, Emberton M, et al. Management of acute urinary retention (AUR) in patients with BPH. A worldwide comparison. *Eur Urology.* 2004; 3(2): 59. doi: 10.1016/s1569-9056(04)90226-6.
32. Cindolo L, Pirozzi L, Fanizza C, et al. Drug adherence and clinical outcomes for patients under pharmacological therapy for lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: population-based cohort study. *Eur Urol.* 2015; 68: 418–25. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.006.
33. Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. The response to alpha blockade in benign prostatic hyperplasia is related to the percent area density of prostate smooth muscle. *Prostate.* 1992; 21: 297–307. doi: 10.1002/pros.2990210406.
34. Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y, et al. Expression of α 1-adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective α 1-adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008; 179: 1040–6. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.082.
35. Niu Y, Ge R, Hu L, et al. Reduced levels of 5- α reductase 2 in adult prostate tissue and implications for BPH therapy. *Prostate.* 2011. doi: 10.1002/pros.21348.
36. Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, et al. Age and obesity promote methylation and suppression of 5 α reductase 2: implications for personalized therapy of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2015; 194: 1031–7. doi: 10.1016/j.juro.2015.04.079.
37. Kang PM, Kim YJ, Seo WT, et al. Correlation between 5- α reductase type 2 protein expression and methylation of 5- α reductase type 2 promoter gene of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2018.
38. Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.* 2007; 100: 327–31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06910.x.
39. Albisinni S, Biaoou I, Marcelis Q, et al. New medical treatments for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia and future perspectives. *BMC Urol.* 2016; 16: 58. doi: 10.1186/s12894-016-0176-0.