

Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы

Профессор Е.В. Кульчавеня

ФГБУ НИИИТ Минздрава России, Новосибирск
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – часто встречающееся заболевание. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП), характерные для ДГПЖ, современная медицина объясняет не только и не столько механическим сдавлением уретры и раздражением альфа-адренорецепторов в шейке мочевого пузыря, сколько сопутствующим простатитом. Рядом работ показано, что не только выраженность СНМП, но и скорость прогрессии гиперплазии напрямую связана с воспалением паренхимы предстательной железы; ДГПЖ рассматривается как иммунный воспалительный процесс. Воспалительные изменения в предстательной железе найдены у 78,3% больных ДГПЖ, причем обнаружена достоверная корреляция между тяжестью симптомов и интенсивностью воспаления. Гетерогенность данных по результатам применения препаратов *Serenoa repens* обусловлена разными способами приготовления экстракта. Наиболее проверенным и дающим стабильно положительные результаты является Пермиксон – гексановый липидостероловый экстракт *Serenoa repens*. Терапевтический эффект этого препарата обусловлен его антиандрогенными, антипролиферативными, проапоптотическими и противовоспалительными свойствами. Пермиксон продемонстрировал эффективность в отношении ДГПЖ, сопоставимую с монотерапией тамсулозином и кратковременным курсом финастерида. Одновременный прием Пермиксона и тамсулозина выявил синергический эффект комбинированной терапии у больных ДГПЖ.

Ключевые слова: простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, фитотерапия, *Serenoa repens*, Пермиксон, лечение.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 30–35.

ABSTRACT

Possibilities of phytotherapy of prostate diseases
Kulchavenya E.V.

Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis
Novosibirsk State Medical University

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease. Modern medicine explains lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with BPH, not only and not so much by mechanical compression of the urethra and stimulation of alpha adrenoceptors in the neck of urinary bladder, but also by concomitant prostatitis. A number of works showed that not only the severity of LUTS, but also the rate of progression of hyperplasia are directly related to inflammation of the prostatic parenchyma; BPH is considered as an immune inflammatory process. Inflammatory changes in the prostate gland were found in 78.3% of patients with BPH, and a significant correlation was found between the severity of symptoms and the intensity of inflammation. The heterogeneity of the data on the results of the application of *Serenoa repens* is due to different ways of preparing the extract. The most reliable drug with stable positive results is Permixon – hexane lipidosterol extract of *Serenoa repens*. The therapeutic effect of this drug is due to its anti-androgenic, antiproliferative, pro-apoptotic and anti-inflammatory properties. The efficacy of Permixon in BPH treatment is comparable with monotherapy by tamsulosin and a short-term course of finasteride. Simultaneous administration of Permixon and tamsulosin showed a synergizing effect of combined therapy in patients with BPH.

Key words: prostatitis, benign prostatic hyperplasia, phytotherapy, *Serenoa repens*, Permixon, therapy.

For citation: Kulchavenya E.V. Possibilities of phytotherapy of prostate diseases // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 30–35.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП) являются одними из самых распространенных урологических заболеваний у мужчин. В крупном эпидемиологическом исследовании ни у одного мужчины моложе 30 лет не найдено признаков ДГПЖ; среди мужчин в возрасте 31–40 лет ДГПЖ диагностирована у 8%, в возрасте 50–60 лет – у каждого второго [1]. В 2015 г. в США было зарегистрировано 38,1 млн

больных ДГПЖ, из них 12,2 млн получали лечение по поводу ДГПЖ с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП). В их числе 54,8% пациентов лечились медикаментозно, 35% – пребывали в состоянии выжидательного наблюдения, 9,1% – после курса консервативного лечения перешли в режим наблюдения и 1,1% – были оперированы [1–2].

В 2014 г. в США на лечение больных ДГПЖ было потрачено 1,5 млрд долл. Экстракт *Serenoa repens* отпуска-

ется без рецепта, поэтому трудно точно оценить, как часто его назначали врачи, но в течение года, по отчетам аптек, 2,5 млн мужчин принимали этот препарат [3]. Во Франции пропорции медикаментов для лечения больных ДГПЖ распределились следующим образом: 12% – растительные препараты, 28% – альфа-блокаторы, 5% – ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Процедура экстракции растительных препаратов не стандартизирована, и экстракты одного и того же растения, полученные разными технологиями, могут разительно отличаться по своему действию [4].

В ряде работ показано, что не только выраженность СНМП, но и скорость прогрессии гиперплазии напрямую связана с воспалением паренхимы предстательной железы; ДГПЖ рассматривают как иммунный воспалительный процесс [5–7]. Данные последних лет позволяют отойти от механистической теории развития СНМП при ДГПЖ за счет сдавления и раздражения уретры; показана роль инфекции, воспаления и метаболического синдрома в формировании дизурии у больных ДГПЖ и ХП, в т. ч. туберкулезной этиологии [8–10].

Лечение

С появлением на рынке альфа-адреноблокаторов частота хирургических пособий по поводу ДГПЖ резко пошла вниз, однако после нескольких лет эйфории и оценки отдаленных результатов наступило некоторое разочарование, поскольку у многих пациентов монотерапия препаратами этой группы не давала желаемого эффекта. Наступила эра комбинированной терапии: альфа-блокаторы сочетали с ингибиторами 5-альфа-редуктазы и М-холинолитиками. Однако и после такого лечения оставался большой процент неудовлетворительных результатов. Для купирования никтурии рекомендовали дополнительно лечение десмопрессинем [11], нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Многие исследователи вернулись к фитотерапии [12], нередко в сочетании с антимиокардиновыми препаратами и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа [13]. Различные лекарственные растения применяли в лечении больных ХП и ДГПЖ, но наилучшие результаты показал экстракт вееролистной пальмы *Serenoa repens* (Пермиксон). Экстракты *Serenoa repens* в монотерапии и в комбинации с альфа-блокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы применяются в Европе и США более 30 лет. Анализируя предпочтения европейских врачей в лечении больных ДГПЖ, мы обнаружили, что терапией первого выбора является комбинация Пермиксона с альфа-блокаторами или монотерапия Пермиксоном [14].

Следует признать, что коокрановский метаанализ исследований по уменьшению симптоматики ДГПЖ не выявил преимуществ многих препаратов на основе *Serenoa repens* по сравнению с плацебо [15]. Однако авторы подчеркивают неоднородность изученных фитопрепаратов и отмечают, что наивысшую активность среди них показал Пермиксон (Permixon; Pierre Fabre Medicament, France). Следующим этапом было проведение систематического обзора и метаанализа баз Medline, Scopus, Web of Science. Обнаружено 12 рандомизированных контролируемых исследований. В семи из них Пермиксон сравнивали с плацебо, в двух – оценивали эффективность комбинации Пермиксон + тамсулозин, монотерапии тамсулозином и комбинации плацебо + тамсулозин. Еще в одном исследовании сопоставляли ре-

зультаты лечения Пермиксоном и финастеридом. Оказалось, что Пермиксон достоверно ($p=0,03$) снижал частоту ночных мочеиспусканий и увеличивал максимальную скорость потока мочи Q_{max} ($p<0,0001$) по сравнению с плацебо. При этом переносимость Пермиксона не отличалась от таковой в группе плацебо. Пермиксон продемонстрировал эффективность, сопоставимую с монотерапией тамсулозином и кратковременным курсом финастерида. Результаты лечения оценивали по Международной шкале симптомов простатита (International Prostate Symptom Score, IPSS). Одновременный прием Пермиксона и тамсулозина выявил синергический эффект этой комбинированной терапии СНМП. Синергический эффект Пермиксона с альфа-блокаторами отмечают и другие авторы [16]. Как и ожидалось, пациенты лучше переносили Пермиксон, который не вызывал типичной для тамсулозина ретроградной эякуляции и присущего финастериду снижения эректильной функции и либидо.

Авторы заключают, что прицельное изучение работ, посвященных не всей группе препаратов на основе *Serenoa repens*, а именно Пермиксону, доказало с высокой степенью достоверности его положительное влияние на никтuriю и Q_{max} у больных ДГПЖ, сопоставимое с действием тамсулозина и финастерида [17–18]. Вместе с тем при равной эффективности Пермиксон лишен побочных реакций, присущих этим препаратам [1]. Разнородность результатов применения экстрактов *Serenoa repens* обусловлена различием способов изготовления. Исследовались спиртовые экстракты, гексановые и углекислые, биологические активные добавки и лекарственные препараты. Как и следовало ожидать, результаты оказались несопоставимы, и преимущество гексанового экстракта было несомненным [19–20].

В экспериментальном исследовании на модели животных было показано, что Пермиксон предотвращает увеличение массы и объема предстательной железы у крыс и препятствует локальному повышению уровня гидроперекисей липидов и глутатионпероксидазной активности [21]. Пермиксон значительно уменьшает вес простаты и пролиферативный индекс, особенно в вентральной доле, у мышей. Кроме того, обнаружен достоверно значимый противовоспалительный эффект Пермиксона [22]. Противовоспалительный эффект Пермиксона демонстрируют экспериментальные данные, полученные на клеточной культуре карциномы простаты (рис. 1 и 2) [23].

Для подтверждения противовоспалительного действия Пермиксона провели международное двойное слепое исследование с параллельными группами, охватившее 206 пациентов с ДГПЖ и СНМП. Пациенты получали 320 мг Пермиксона или 0,4 мг тамсулозина ежедневно в течение 3-х месяцев. Биомаркеры воспаления снизились на 65,4% в группе Пермиксона и на 46,2% в группе тамсулозина. Пациенты с исходно выраженным воспалением предстательной железы, получавшие Пермиксон, показали более значимое уменьшение суммы баллов по шкале IPSS, чем те, кто принимал тамсулозин, результаты представлены на рисунке 3 [24].

Данные о противовоспалительном действии Пермиксона, полученные в экспериментальных исследованиях, послужили основанием для назначения этого препарата больным ХП [25]. Провели рандомизированное слепое исследование, в которое включили 44 пациента с абактериальным ХП (синдромом хронической тазовой боли). Первой группе пациентов назначили комплекс на основе альфа-липоевой кислоты, 2-й группе – по 320 мг экстракта *Serenoa repens* (Пермиксона) ежедневно в течение 12 нед. У всех пациентов к оконча-

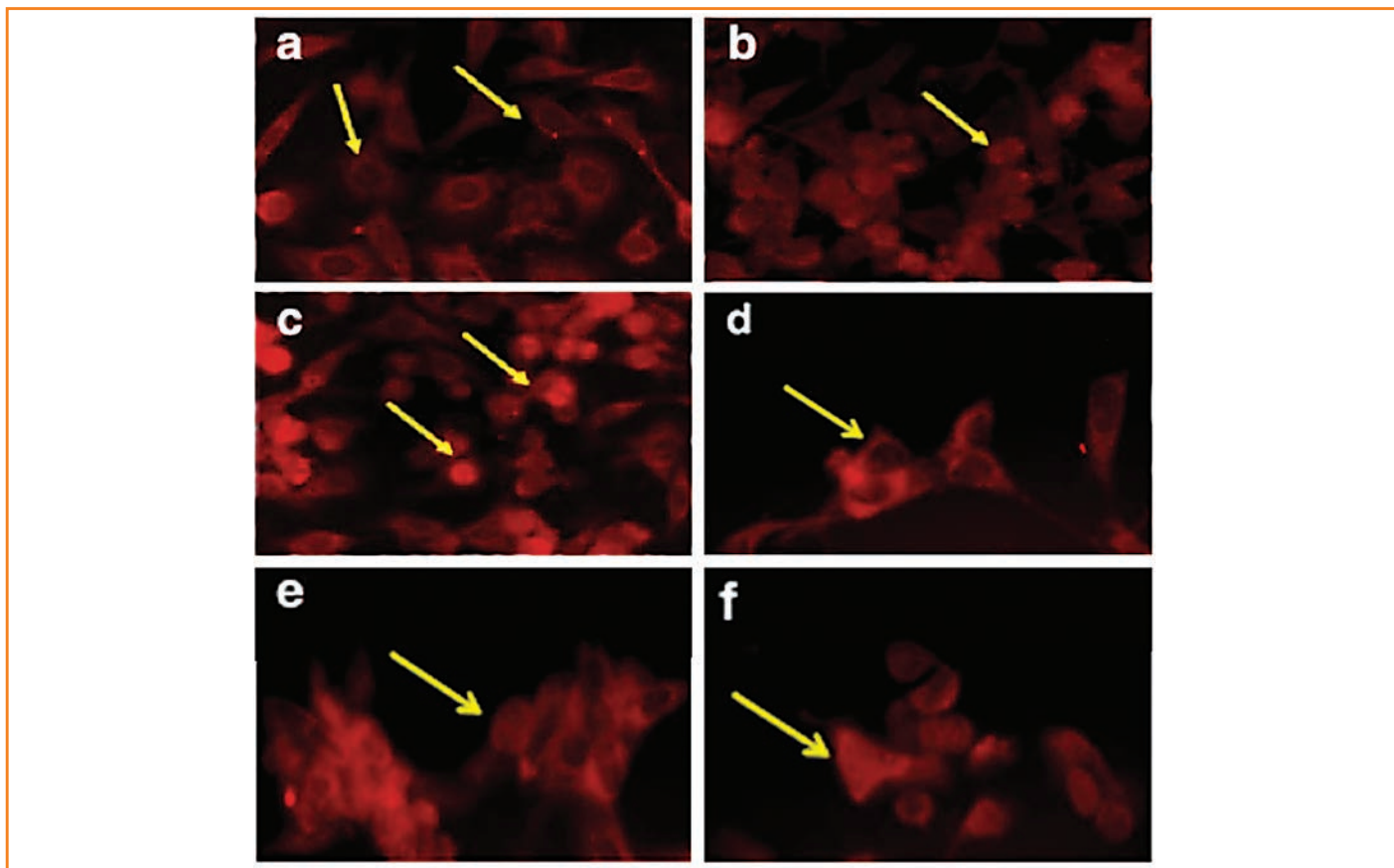


Рис. 1. Определение p65 NF-κB в PC3 (a, b, c) и LNCaP (d, e, f) клеточных линиях. Без лечения (a, d) 100% NF-κB определяется в цитоплазме клеток (показано стрелками). После применения экстракта *Serenoa repens* (44 мкг/мл): 24 часа (b, e) и 48 часов (c, f) инкубации привели к тому, что более 30% of NF-κB кумулировались в ядре клетки (указано стрелками) [23]

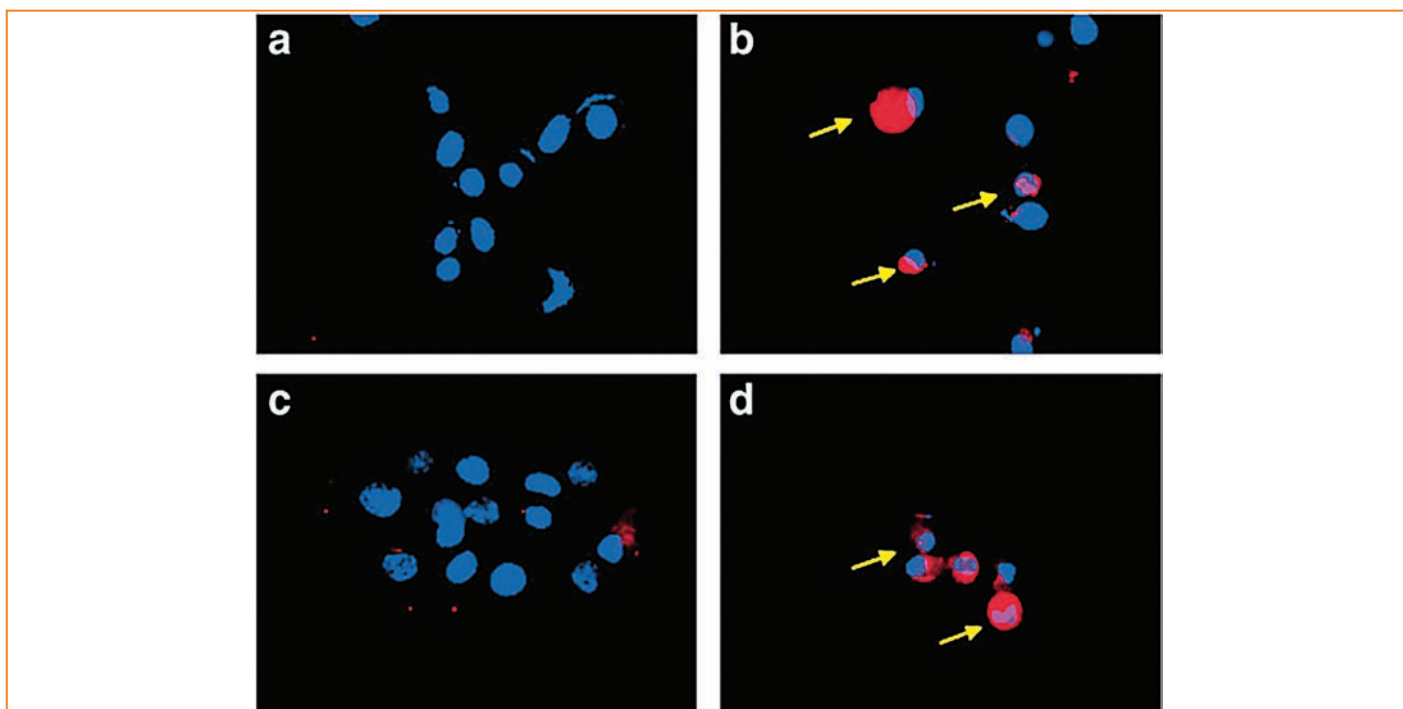


Рис. 2. Определение caspase-3 в апоптотических клетках. Иммуноцитохимия (иммунофлуоресценция) с антирасщепленной каспазой-3 путем неорганической маркировки родамина. Верхние панели PC3 не обработаны (a) и обработаны (b) экстрактом *Serenoa repens* в течение 16 часов. Нижние панели представляют собой линию первичных клеток, необработанную (c) и обработанную (d) Пермиксоном в течение 16 часов. Необработанные клетки не маркируются антирасщепленным антителом каспазы-3 и анти-IgG TRITC. Обработанные экстрактом *Serenoa repens* клетки показывают маркировку антирасщепленной каспазой-3 (указано стрелками) [23]

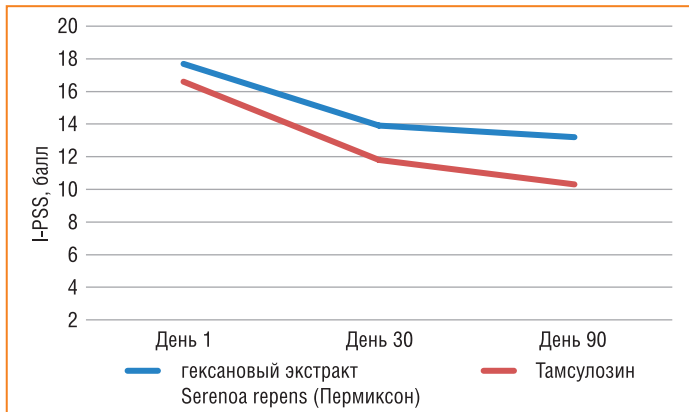


Рис. 3. IPSS симптомы у больных ДГПЖ в сочетании с ХП в 1-й, 30-й и 90-й дни терапии [24]

нию лечения отмечено существенное улучшение состояния, документированное оценкой самостоятельно заполненной шкалы симптомов NIH-CPSI [26].

Одним из самых масштабных исследований по изучению Пермиксона в нашей стране было многоцентровое исследование под руководством академика Н.А. Лопаткина [27]. Изучали эффективность и безопасность Пермиксона у больных абактериальным ХП по шкале симптомов NIH-CPSI, шкале оценки сексуальной функции SF-4, шкале оценки качества жизни QoL. Пациенты в течение 6 мес. принимали Пермиксон по 160 мг дважды в день, затем еще 6 мес. находились под динамическим наблюдением. Оказалось, что по всем изучаемым параметрам лечение было достоверно эффективным, более того, после отмены Пермиксона положительные изменения нарастали, хотя и в более медленном темпе. До начала терапии среднее число лейкоцитов в секрете простаты, полученном путем изгоняющего массажа, в среднем равнялось 24,4 клетки в поле зрения. Монотерапия Пермиксоном снизила этот показатель до 10,7 лейкоцитов (на 56,1%), а к окончанию периода наблюдения число лейкоцитов в среднем составило всего 7,9 – показатель здорового мужчины. Сексуальная функция в первые полгода существенно не менялась ни в сторону улучшения, ни в сторону ухудшения, чего можно было ожидать, учитывая антиандрогенные свойства препарата. Однако к 12-му месяцу во всех центрах зарегистрировали достоверное улучшение сексуальной функции по пятибалльной шкале SF-4, отражающей уровень либидо, эрекции, эякуляции и оргазма [27].

Изучали влияние Пермиксона на частоту интра- и послеоперационных осложнений у больных ДГПЖ. 144 пациента были рандомизированы в две группы. Пациенты одной группы в течение 2-х месяцев перед хирургическим вмешательством принимали Пермиксон, а пациенты группы сравнения не получали никакого предоперационного лечения. Оказалось, что неoadъювантная терапия Пермиксоном привела к существенному сокращению продолжительности операции (59,8 мин против 77,6 мин в группе сравнения, $p < 0,001$). Гемотрансфузия понадобилась каждому третьему пациенту в группе сравнения (38,3%), в то время как у пациентов, получивших до операции двухмесячный курс лечения Пермиксоном, показания к переливанию крови отсутствовали. Катетер находился в мочевом пузыре достоверно меньшее время в группе Пермиксона (64,9 часа), чем в группе сравнения (91,7 часа) [28].

Отмечено снижение баллов по шкале IPSS, улучшение параметров мочеиспускания, повышение качества жизни,

ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

Пермиксон

Липидостероловый экстракт плодов пальмы ползучей

ОТЛИЧАЕТСЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

БЕЗОПАСНОСТЬЮ И СОСТАВОМ

1 капсула
2 раза в день
не менее
3 месяцев



**Действует
при хроническом воспалении
предстательной железы**



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»; 119435, Москва, Саввинская наб., 15;
Тел. +7 495 789 9533 www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com
Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

а через год лечения – улучшение сексуальной функции у 130 больных ДГПЖ, принимавших Пермиксон по 160 мг дважды в день в течение двух лет [29]. Другие исследователи также настаивают на необходимости длительного приема препаратов экстракта *Serenoa repens* у больных ДГПЖ [30]. В то же время в лечении больных абактериальным ХП краткосрочные курсы лечения Пермиксоном также показали хорошую эффективность [31].

В течение года наблюдали 70 мужчин возраста 49–70 лет с симптомами ДГПЖ. Половина из них принимали экстракт *Serenoa repens* (Пермиксон), вторая половина никакого лечения не получала. С высокой степенью достоверности у мужчин первой группы снизилась интенсивность симптомов заболевания, оцениваемая по шкале IPSS, и улучшились урофлоуметрические показатели. Авторы заключают, что препарат на основе экстракта *Serenoa repens* действительно является эффективным лечебным средством [32].

Гетерогенность данных по результатам применения *Serenoa repens* обусловлена разными способами приготовления экстракта, разной концентрацией активного вещества. Именно поэтому Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology) с осторожностью дает рекомендации по применению фитопрепаратов у больных с СНМП. Наиболее проверенным, дающим стабильно положительные результаты является Пермиксон – гексановый липидостероловый экстракт *Serenoa repens*. Терапевтический эффект этого препарата обусловлен его антиандрогенными, антипролиферативными, проапоптотическими и противовоспалительными свойствами.

В исследовании A. Chiavaroli et al. [33] 190 больных ДГПЖ разделили на две равные по количеству группы. Пациенты первой группы получали монотерапию силодозином, пациенты второй группы в дополнение к силодозину получали экстракт *Serenoa repens*. Оценка результатов через год непрерывной терапии показала безусловное преимущество совместного приема альфа-блокатора и экстракта *Serenoa repens* у больных ДГПЖ. Такие же результаты получены в другом исследовании на примере 186 пациентов с ДГПЖ [34].

Сегодня нередко возникает вопрос об обоснованности применения в современной медицине столь древнего, прямо-таки античного метода лечения, как фитотерапия [4]. К сожалению, идеальной пилюли не существует, и приходится балансировать между потенциальной пользой и возможным вредом. Известно, что применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы у больных ДГПЖ высокоэффективно, но часто вызывает развитие сексуальной дисфункции, существенно понижающей качество жизни мужчины [35–37]. Вместе с тем гексановый экстракт *Serenoa repens* (Пермиксон), обладая антиандрогенным действием, оказывает сопоставимый с финастеридом эффект, но не угнетает половую функцию.

Ведущий специалист в современной простатологии профессор J.C. Nickel обнаружил хроническое воспаление простаты у 78,3% больных ДГПЖ, причем так же, как другие авторы, выявил достоверную корреляцию между тяжестью симптомов и интенсивностью воспаления [5]. Целью медикаментозной терапии является улучшение качества жизни пациентов, которого можно достичь, остановив прогрессирующее заболевание, воздействуя на хронический воспалительный процесс в простате. Особой группой препаратов, воздействующих на воспаление, являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В исследование [38] включили 46 пациентов, которые были рандомизированы в две группы.

Первая группа получала финастерид, вторая – финастерид + ингибиторы ЦОГ-2. Через 12 нед. была выявлена статистически значимая разница между группами по степени улучшения СМНП и Qmax, но результаты оказались нестойкими, и уже через 24 нед. различие стало незначимым.

Показано, что целекоксиб (100 мг) достоверно уменьшает частоту никтурии по сравнению с плацебо у больных ДГПЖ [39]. В метаанализе [40], включившем данные трех рандомизированных контролируемых исследований, оценивали действие НПВП, среди которых были два ингибитора ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) и теноксикам. Во всех исследованиях была отмечена положительная динамика по шкале IPSS и по Qmax, однако такой метод ограничивается развитием тяжелых осложнений, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Альтернативой может служить Пермиксон, который обладает комплексным действием, оказывая противовоспалительный эффект, избирательно проявляющийся на уровне предстательной железы. Местное противовоспалительное действие обусловлено влиянием липидостеролового экстракта *Serenoa repens* на основные медиаторы воспаления: он подавляет активность фосфолипазы A2, ЦОГ и липооксигеназы [41]. Показано, что при применении Пермиксона снижается число воспалительных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов) в простате [42]. Применение препарата снижает продукцию медиаторов воспаления, в частности продуктов каскада реакций арахидоновой кислоты, а также цитокинов, привлекающих воспалительные клетки и вызывающих мультипликацию клеток простаты [22, 24, 43–44.]. При этом препарат не оказывает влияния на уровень половых гормонов и простатоспецифического антигена в крови, не вызывает ухудшения половой функции, либидо, потенции.

Было проведено международное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование PERMIN [24] в параллельных группах с участием 4-х стран (Франция, Италия, Испания, Португалия) и 42 клинических центров: 206 мужчин с СНМП, связанными с ДГПЖ, ежедневно получали Пермиксон 320 мг перорально или тамсулозин 0,4 мг в течение 3-х месяцев. По количеству маркеров воспаления, которые выделяли из эпителиальных клеток предстательной железы в ее секрете, противовоспалительный эффект Пермиксона оказался на 46% сильнее, чем у тамсулозина.

Важно отметить, что за 30 лет применения препарата Пермиксон во Франции не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Профессор Грегори Роберт на XVII конгрессе Российского общества урологов в своем выступлении [41] подчеркивал: хроническое воспаление предстательной железы является ключевым компонентом патогенеза, симптомов и прогрессирования ДГПЖ. Для пациентов с наличием или риском развития воспаления необходим подбор безопасных противовоспалительных препаратов. Пермиксон – единственный препарат для лечения СНМП/ДГПЖ, который показал значительную противовоспалительную активность (*in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях) и может применяться в качестве первой линии терапии данной нозологии.

Литература

1. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation // Can J Urol. 2015. Vol. 22. Suppl. 1. P. 1–6.
2. Amerson D. Urolift for BPH: changing the game in BPH care, presentation at AACU State Advocacy Conference. Chicago. IL. Sept 18–19 2015.
3. Avins A.L., Bent S., Staccone S. et al. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract // Complement Ther Med. 2008. Vol. 16(3). P. 147–154. doi: 10.1016/j.ctim.2007.10.005

4. Pinggera G.M., Frauscher F. Do we really need herbal medicine in LUTS/BPH treatment in the 21st century? // *Expert Opin Drug Saf.* 2016. Vol. 15(12). P. 1573-1575.
5. Nickel J.C., Roehrborn C.G., Castro-Santamaria R. et al. 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. Vol. 196(5). P. 1493-1498. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.090
6. Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? // *Eur Urol.* 2007. Vol. 51(5). P. 1202-1216.
7. Gandaglia G., Zaffuto E., Fossati N. et al. The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases // *Curr Opin Urol.* 2017. Vol. 27(2). P. 99-106. doi: 10.1097/MOU.0000000000000369
8. Vignozzi L., Gacci M., Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome // *Nat Rev Urol.* 2016. Vol. 13(2). P. 108-119. doi: 10.1038/nrurol.2015.301
9. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А. и др. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций // *Туберкулез и болезни легких.* 2015. №2. С. 46-49 [Osadchij A.V., Kulchavenya E.V., Rejhrud T.A. i dr. Social'no-demograficheskaya harakteristika bol'nyh tuberkulezom legkih i vnelegochnyh lokalizacij // *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2015. №2. S. 46-49 (in Russian)].
10. Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости уропатогенов и динамика их чувствительности // *Урология.* 2015. №2. С. 13-16 [Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Nejmark A.I., Shevchenko S.Yu. Chastota vstrechaemosti uropatogenov i dinamika ih chuvstvitel'nosti // *Urologiya.* 2015. №2. S. 13-16 (in Russian)].
11. Miotla P., Dobruch J., Lipiński M. et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for patients with nocturia. // *Cent European J Urol.* 2017. Vol. 70(4). P. 388-393. doi: 10.5173/cej.2017.1563
12. Cai T., Tamanini L., Kulchavenya E. et al. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: what we need to know? // *Archivio Italiano di Urologia Andrologia.* 2017. Vol. 89(1). P. 1-6.
13. Ng K.K., Ng F.C. The use of antimuscarinics, phosphodiesterase type V inhibitors and phytotherapy for lower urinary tract symptoms in men. // *Asian J Urol.* 2017. Vol. 4(3). P. 191-194. doi: 10.1016/j.ajur.2017.05.002
14. Perry R., Milligan G., Anderson P. et al. Real-world use of Permixon® in benign prostatic hyperplasia-determining appropriate monotherapy and combination treatment // *Adv Ther.* 2012. Vol. 29(6). P. 538-550. doi: 10.1007/s12325-012-0024-x
15. Novara G., Giannarini G., Alcaraz A. et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Eur Urol Focus.* 2016. Vol. 2(5). P. 553-561. doi: 10.1016/j.euf.2016.04.002
16. Ooi S.L., Pak S.C. *Serenoa repens* for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Current Evidence and Its Clinical Implications in Naturopathic Medicine // *J Altern Complement Med.* 2017. Vol. 23(8). P. 599-606. doi: 10.1089/acm.2016.0302. Epub 2017 Apr 24.
17. Kageyama S., Beppu M., Ohnogi H. et al. Clinical Effects of Formulated Food of *Peucedanum japonicum* Extract and *Saw Palmetto* Extract in Male Patients with Lower Urinary Tract Symptoms // *Low Urin Tract Symptoms.* 2017. Vol. 4. doi: 10.1111/luts.12155
18. Ju X.B., Gu X.J., Zhang Z.Y. et al. Efficacy and safety of *Saw Palmetto* Extract Capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2015. Vol. 21(12). P. 1098-1101.
19. Kane C.J., Raheem O.A., Bent S., Avins A.L. What do I tell patients about saw palmetto for benign prostatic hyperplasia? // *Urol Clin North Am.* 2011. Vol. 38(3). P. 261-277. doi: 10.1016/j.ucl.2011.04.005. Review.
20. Görne R.C., Wegener T., Kelber O. et al. Randomized double-blind controlled clinical trials with herbal preparations of *Serenoa repens* fruits in treatment of lower urinary tract symptoms: An overview // *Wien Med Wochenschr.* 2017. Vol. 167(7-8). P. 177-182. doi: 10.1007/s10354-016-0526-2
21. Белостоцкая Л.И., Никитченко Ю.В., Гомон О.Н. и др. Влияние биологически активных веществ животного и растительного происхождения на прооксидантно-антиоксидантный баланс при экспериментальной гиперплазии предстательной железы у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2006. Т. 69. №4. С. 66-68 [Belostockaya L.I., Nikitchenko Yu.V., Gomon O.N. i dr. Vliyanie biologicheski aktivnyh veshchestv zhivotnogo i rastitel'nogo proiskhozhdeniya na prooksidantno-antioksidantnyj balans pri ehksperimental'noj giperplazii predstatel'noj zhelezy u krysv // *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2006. T. 69. №4. S. 66-68 (in Russian)].
22. Bernichtein S., Piga N., Camparo P. et al. Anti-inflammatory properties of Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) in a mouse model of prostate hyperplasia // *Prostate.* 2015. Vol. 75(7). P. 706-722. doi: 10.1002/pros.22953
23. Silvestri L., Cattarino S., Agliano A. et al. Effect of *Serenoa repens* (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma // *J Inflamm (Lond).* 2013. Vol. 10. P. 11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11
24. Latil A., Pétrissans M.T., Rouquet J. et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia // *Prostate.* 2015. Vol. 75(16). P. 1857-1867. doi: 10.1002/pros.23059. Epub 2015 Aug 26.
25. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Медведев А.М. Болезни предстательной железы. Первые результаты применения липидостеролового экстракта *Serenoa repens* у больных хроническим абактериальным простатитом // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. №7. С. 582-586 [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Medvedev A.M. Bolezni predstatel'noj zhelezy. Pervye rezul'taty primeneniya lipidosterolovogo ehkstrakta *Serenoa repens* u bol'nyh hronicheskim abakterial'nym prostatitom // *Consilium Medicum.* 2005. T. 7. №7. S. 582-586 (in Russian)].
26. Giannusso B., Di Mauro R., Bernardini R. The efficacy of an association of palmitoylethanolamide and alpha-lipoic acid in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized clinical trial // *Arch Ital Urol Androl.* 2017. Vol. 89(1). P. 17-21. doi: 10.4081/aiua.2017.1.17
27. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В. Результаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) у больных хроническим абактериальным простатитом // *Урология.* 2007. №7. С. 3-7 [Lopatkin N.A., Apolihin O.I., Sivkov A.V. Rezul'taty mul'ticentrovogo issledovaniya ehkstrakta *Serenoa repens* (Permixon) u bol'nyh hronicheskim abakterial'nym prostatitom // *Urologiya.* 2007. №7. S. 3-7 (in Russian)].
28. Anceschi R., Bisi M., Ghidini N. et al. *Serenoa repens* (Permixon®) reduces intra- and postoperative complications of surgical treatments of benign prostatic hyperplasia // *Minerva Urol Nefrol.* 2010. Vol. 62(3). P. 219-223.
29. Пытель Ю.А., Лопаткин Н.А., Горилковский Л.М. и др. Результаты долгосрочного применения пермиксона у больных с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей // *Урология.* 2004. №2. С. 3-7 [Pytel' Yu.A., Lopatkin N.A., Gorilovskij L.M. i dr. Rezul'taty dolgosrochnogo primeneniya permiksona u bol'nyh s simptomami narusheniya funkcii nizhnih mochevyh putej // *Urologiya.* 2004. №3. S. 3-7 (in Russian)].
30. Ткачук В.Н., Гребенкин А.Г. Оценка эффективности и безопасности длительного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы препаратами растительного происхождения // *Нефрология.* 2005. Т. 9. №1. С. 79-82 [Tkachuk V.N., Grebenkin A.G. Ocenka ehffektivnosti i bezopasnosti dlitel'nogo lecheniya bol'nyh dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy preparatami rastitel'nogo proiskhozhdeniya // *Nefrologiya.* 2005. T. 9. №1. S. 79-82 (in Russian)].
31. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Экстракты *Serenoa repens* в лечении аденомы предстательной железы и хронического абактериального простатита: результаты краткосрочных (3-месячных) курсов лечения // *Урология.* 2007. № 2. С. 80-82 [Alyayev Yu.G., Vinarov A.Z., Lokshin K.L., Spivak L.G. EHkstrakty *Serenoa repens* v lechenii adenomy predstatel'noj zhelezy i hronicheskogo abakterial'nogo prostatita: rezul'taty kratkosrochnyh (3-mesyachnyh) kursov lecheniya // *Urologiya.* 2007. № 2. S. 80-82 (in Russian)].
32. Saidi S., Stavridis S., Stankov O. et al. Effects of *Serenoa repens* Alcohol Extract on Benign Prostate Hyperplasia // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017. Vol. 38(2). P. 123-129. doi: 10.1515/prilozi-2017-0030
33. Chiavaroli A., Recinella L., Ferrante C. et al. *Crocus sativus*, *Serenoa repens* and *Pinus massoniana* extracts modulate inflammatory response in isolated rat prostate challenged with LPS // *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017. Vol. 31(3). P. 531-541.
34. Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. 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. Vol. 7(1). P. 15179. doi: 10.1038/s41598-017-15435-0
35. Traish A.M. Negative Impact of Testosterone Deficiency and 5α-Reductase Inhibitors Therapy on Metabolic and Sexual Function in Men. // *Adv Exp Med Biol.* 2017. Vol. 1043. P. 473-526. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_22
36. Gupta A.K., Carviel J., Gupta M.A., Shear N.H. Assessing dutasteride-associated sexual dysfunction using the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017. doi: 10.1111/jdv.14728
37. Jun J.E.J., Kinkade A., Tung A.C.H., Tejani A.M. 5α-Reductase Inhibitors for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Can J Hosp Pharm.* 2017. Vol. 70(2). P. 113-119.
38. Di Silverio, Bosman C., Salvatori M. et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) // *Eur Urol.* 2005. Vol. 47(1). P. 72-79.
39. Falahkhar S., Mokhtari G., Pourreza F. et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Urol.* 2008. Vol. 72(4). P. 813-816. doi: 10.1016/j.urology.2008.04.069
40. Kahokehr S., Vather R., Nixon A., Hill A.G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BJUJ.* 2013. Vol. 111(2). P. 304-311. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11559.x
41. Грегори П. Терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: в фокусе – воспаление (доклад на XVII конгрессе Российского общества урологов, Москва, 8-10 ноября 2017) // *PMЖ.* 2017. №27. С. 2003-2010. https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Terapiya_dobrokachestvennoj_giperplazii_predstatelynoy_ghelezy_v_fokuse_vospaleniedoklad_professora_Gregori_Roberta_v_ramkah_XVII_kongressa_Rossiyskogo_obschestva_urologov/#ixzz56EYu4m6D. [Gregori R. Terapiya dobrokachestvennoj giperplazii predstatel'noj zhelezy: v fokuse – vospalenie (doklad na XVII kongressa Rossijskogo obschestva urologov, Moskva, 8-10 noyabrya 2017) // *RMZh.* 2017. №27. S. 2003-2010. https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Terapiya_dobrokachestvennoj_giperplazii_predstatelynoy_ghelezy_v_fokuse_vospaleniedoklad_professora_Gregori_Roberta_v_ramkah_XVII_kongressa_Rossiyskogo_obschestva_urologov/#ixzz56EYu4m6D (in Russian)].
42. Vela Navarrete. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay // *Eur Urol.* 2003. Vol. 44(5). P. 549-555.
43. Pauber-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H., Braquet P. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997. Vol. 57(3). P. 299-304.
44. Latil A., Libon C., Templier M. et al. Hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro // *BJU Int.* 2012. Vol. 110(6). P. 301-307. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11144.x