

И.М. Ковалишин

## Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении сочетанных нарушений эрекции и мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлен анализ результатов исследований, посвященных применению ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии сочетанных нарушений эректильной функции и симптомов нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Наряду с патофизиологическим обоснованием эффектов этой группы препаратов в отношении симптомов нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы, проведен анализ результатов клинических и уродинамических исследований, позволяющих рассматривать ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа как эффективные перспективные препараты патогенетической фармакотерапии как эректильной дисфункции, так и симптомов нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Кроме того, оценены некоторые незректотгенные эффекты ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в клинической практике. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы продолжает оставаться одной из важнейших проблем современной урологии. Популяционные и клинические данные свидетельствуют об устойчивой и последовательной связи между симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией. Симптомы нижних мочевых путей являются очень важным предвестником и значимым фактором риска эректильной и эякуляторной дисфункции. Полагают, что частота сочетанных нарушений эректильной функции и симптомов нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в ближайшее время будет неуклонно нарастать, что негативно будет сказываться на качестве жизни мужчины в любом возрасте. Но особенно важной является перспектива одновременной нормализации половой функции и функции мочеиспускания у мужчин старших возрастных групп, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы с симптомами нижних мочевых путей, так как в настоящее время, кроме ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы, не существует других методов консервативной патогенетической фармакотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа вполне могут оказаться теми уникальными препаратами, которые позволят успешно решать задачи патогенетической терапии как эректильной дисфункции, так и симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

**Ключевые слова:** ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, эректильная дисфункция, симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, шкала оценки эректильной функции.

**Введение.** В настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) являются препаратами первой линии фармакотерапии эректильной дисфункции (ЭД), частота и степень выраженности которой имеют четко доказанный возраст-ассоциированный характер [1–5]. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) имеет доказанную связь с возрастом и характерные симптомы нижних мочевых путей (СНМП) [1–6]. В последние годы накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, который позволяет с высокой долей вероятности констатировать не только факт общности патогенеза этих самых распространенных урологических заболеваний у мужчин, но и необходимость комплексной диагностики и патогенетической терапии обоих заболеваний при их одновременной клинической манифестации [7–9]. В основе такого утверждения лежат результаты проведенных в последнее время больших эпидемиологических, экспериментальных, клинических и уродинамических исследований, продемонстрировавших патофизиологическую обоснованность и клиническую эффективность иФДЭ-5 в лечении не только ЭД, но и СНМП, обуслов-

ленных ДГПЖ, что особенно актуально для сохранения качества жизни мужчин старшего и пожилого возраста, у которых частота сочетанных нарушений эректильной функции и мочеиспускания вследствие ДГПЖ чрезвычайно высока [6, 7].

Эпидемиологические параллели между ЭД и СНМП, обусловленными ДГПЖ, в настоящее время представляются вполне логичными и достоверно доказанными. Основными эпидемиологическими особенностями нарушений эректильной функции и СНМП у мужчин, ассоциированных с ДГПЖ, являются:

- отсутствие достоверных эпидемиологических данных об истинной частоте обоих заболеваний в современной популяции мужчин;
- выраженный возраст-ассоциированный и соматогенно-зависимый характер обоих клинических вариантов заболеваний;
- неудовлетворительная ранняя диагностика как ЭД, так и ДГПЖ;
- тенденция к неуклонному прогрессированию обоих заболеваний при отсутствии своевременной диагностики и лечения;

– сочетание ЭД и СНМП, обусловленных ДГПЖ, у одного и того же пациента, частота и выраженность которых увеличивается с возрастом [1–8].

Опрос 780 дагестанских мужчин в возрасте 30–82 лет, проведенный в 2008 г. с использованием международного опросника IPSS-QL (международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) [9], выявил, что каждый пятый мужчина отмечает расстройства мочеиспускания, каждый третий имеет нарушения эрекции и каждый восьмой-девятый отмечает оба расстройства одновременно [4]. Аналогичные результаты анкетирования в Кельне 5000 мужчин в возрасте 30–80 лет показали, что сочетание ЭД и СНМП имело место у 72,2% опрошенных и только у 27,7% мужчин СНМП не сопровождалось нарушениями половой функции [10].

О. Demir et al. [13] показали, что ЭД была единственной переменной, найденной для независимого предиктора серьезных по степени выраженности СНМП. R. Rosen et al. [30] обнаружили, что выраженность СНМП достоверно связана с увеличенной частотой ЭД, эякуляторной дисфункцией и снижением сексуальной активности. Разнообразные аспекты сексуальной дисфункции (включая либидо, ЭД, оргазм, беспокойство из-за сексуальных проблем, и полное сексуальное удовлетворение) также достоверно коррелируют с выраженностью и частотой СНМП [20, 21].

S. Gravas и M.D. Melekos [16] обнаружили высокую частоту сочетания СНМП и ЭД у мужчин, которая увеличивается с возрастом. При этом было показано, что не все СНМП у мужчин ассоциируются с патологией предстательной железы, часть из них обусловлена заболеваниями мочевого пузыря, особенно, ирритативные СНМП. Добавление к стандартным препаратам ( $\alpha$ -1-адреноблокаторам и ингибиторам 5- $\alpha$ -редуктазы) иФДЭ-5 позволяет улучшить результаты лечения, которое остается таким же безопасным, как и стандартная терапия СНМП. Эти данные, по мнению авторов, позволяют сегодня пересмотреть стратегию начальной терапии СНМП у многих мужчин.

Таким образом, современные эпидемиологические данные свидетельствуют как об увеличивающейся частоте ЭД и СНМП, обусловленных ДГПЖ (особенно, в связи с возрастом и нарастанием соматической коморбидности), так и одновременной клинической манифестации указанных нарушений, что является клиническим подтверждением общности их патогенеза и единых механизмов прогрессирования.

Патофизиологические параллели между ЭД и СНМП, обусловленными ДГПЖ, достоверно связаны с пониманием многообразных функций основного сосудистого модулятора – оксида азота (NO) в органах мужской мочеполовой системы [15–19]. NO является важнейшим неадренергическим, нехолинергическим нейротрансмиттером человека, синтезирующимся из аминокислоты L-аргинина под влиянием специфических ферментов NO-синтаз (NOS), которые классифицируются в зависимости от их происхождения

(нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и иммунноклеточная (индуцибельная) NOS (iNOS)).

К настоящему времени описано 11 изоформ ФДЭ, из которых ФДЭ 4-го и 5-го типов являются превалирующими в органах мочеполовой системы. NO может быть также вовлечен в процессы ингибирования рефлексов спинного мозга и нейротрансмиссии в уретре, простате и мочевом пузыре [28].

По мнению G.T. Kedia. et al. [19], NO является фармакологической целью терапии СНМП у мужчин. В фибромускулярной строме, железистом эпителии и кровеносных сосудах транзитной зоны предстательной железы авторами выявлена обильная NO-зависимая иннервация, обеспечивающая нормальное функционирование мышечных элементов предстательной железы. Кроме того, в тканях предстательной железы была выявлена экспрессия NO-синтаз иФДЭ-5, а также циклический гуанин монофосфат связывающей протеин-киназы. Ими выдвинута гипотеза, что нарушение соотношения «NO/цГМФ» может играть важную роль в патофизиологии ДГПЖ, что объясняет эффективность лекарственных препаратов – донаторов NO иФДЭ-5 в терапии СНМП у мужчин.

F. Montorsi et al. [22] провели анализ публикаций за 1996–2003 гг, посвященных физиологии мужского уrogenитального тракта и обнаружили, что практически все исследователи подтверждают факт экспрессии ФДЭ различных типов в норме во всех органах уrogenитального тракта. Авторы продемонстрировали новую клиническую роль иФДЭ-5, включая профилактику и терапию ЭД после радикальной простатэктомии и лечение преждевременной эякуляции у больных на фоне терапии антидепрессантами. Кроме того, ими доказана потенциальная роль винпоцетина (иФДЭ-1) в лечении недержания мочи и силденафила в лечении преждевременной эякуляции и СНМП, а также болезни Пейрони, мочеточниковой колики, мужского и женского бесплодия.

H. Tinel et al. [33] обнаружили, что максимальная экспрессия монорибонуклеиновой кислоты иФДЭ-5 в мочевом пузыре выше, чем в уретре и предстательной железе. Ингибиторы ФДЭ-5 продемонстрировали дозозависимый миорелаксирующий эффект на изолированные ткани указанных органов. При этом варденафил оказывал более выраженный эффект, чем силденафил и тадалафил. В простате человека варденафил ингибировал клеточную пролиферацию более эффективно, чем другие иФДЭ-5. Кроме того, иФДЭ-5 достоверно улучшают релаксацию тканей нижних мочевых путей, ингибируют стромальную клеточную пролиферацию в предстательной железе и уменьшают выраженность ирритативных СНМП, обусловленных ДГПЖ in vivo.

S. Uckert et al. [35] на основании экспериментальных данных также показали, что иФДЭ-5 способны вызывать расслабление изолированной ткани предстательной железы на фоне повышения уровня монофосфата и цГМФ в ткани железы. Одним из возможных механизмов такого эффекта авторы рассматривают

опосредованный циклическими нуклеотид-медиаторами и NO процесс мышечного расслабления.

С позиции доказательной медицины S. Mouli et K. T. McVary [23] показали, что патогенетическая связь между СНМП и ЭД у мужчин может считаться вполне доказанной, а назначение иФДЭ-5 является одним из возможных методов терапии обоих заболеваний. Авторы рассматривают в качестве общих механизмов патогенеза СНМП и ЭД такие патологические состояния, как дефицит NO, автономную гиперактивность, повышенную активность клеточных ферментов ROK-киназ, атеросклероз. Ингибиторы ФДЭ 5-го типа рассматриваются или как перспективный метод терапии СНМП, и не только как дополнение к уже существующим методам фармакотерапии СНМП, обусловленных ДГПЖ, но и как самостоятельное первичное лечение.

В. Fibbi et al. [14] на основании иммуногистохимического исследования показали, что иФДЭ-5 локализуется преимущественно в эндотелии сосудов и мышечных волокнах мочевого пузыря, предстательной железы и уретры, но не в эпителии. При этом экспрессия мРНК иФДЭ-5 в мочевом пузыре выше, чем в простате или простатическом отделе уретры.

Müller et al. [24] считают, что нарушения функции мочевого пузыря и ДГПЖ являются наиболее характерными проявлениями возрастной эндокринологии мужчин со стороны мочевого тракта. В эксперименте авторы показали, что экспрессия иФДЭ-5 в мочевом пузыре и простате с возрастом уменьшается, а экспрессия протеин-киназы цГМФ в предстательной железе увеличивается. Все указанные нарушения протекают на фоне снижения секреции тестостерона клетками Лейдига. Поэтому можно предполагать андроген-зависимый механизм регуляции роста предстательной железы и функций мочевого пузыря.

A. Mogelli et al. [25] полагают, что экспрессия иФДЭ-5 типа в человеческой предстательной железе представлена преимущественно в эндотелии и гладких мышцах сосудов железы. Авторы выявили высокую активность эндотелия пузырно-простатических и пенильных артерий в отношении экспрессии иФДЭ-5, а также вазодилатирующие опосредованные NO механизмы влияния иФДЭ-5 на состояние пузырно-простатического кровообращения, аналогичные таковым в пенильных сосудах. Авторы сделали вывод, что использование ингибиторов ФДЭ-5 типа приводит к улучшению кислородной оксигенации тканей предстательной железы, что позволяет предположить их эффективность для лечения СНМП у мужчин.

По мнению S. Uckert et M. A. Kuczyk [34], единые патофизиологические механизмы иФДЭ-5 в различных органах мочевого тракта являются основой для использования иФДЭ-5 не только для терапии ЭД, но и СНМП у мужчин [34]. Наиболее важными биохимическими медиаторами реализации эффектов ингибиторов ФДЭ-5 типа на нижние мочевые пути, по их мнению, являются элементы циклической нуклеотид-пептидной системы, включающей в себя оксид азота NO, внутриклеточные и мембранные гуанил-циклазы,

семейство ферментов ФДЭ и протеин-киназу циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – цГМФ, и все они представлены в тканях нижних мочевых путей.

ЭД сегодня рассматривается не как локальное урологическое заболевание, а как полиэтиологический синдром. Согласно современной точке зрения, в ее основе лежит универсальный механизм повреждения под влиянием различных неблагоприятных факторов эндотелия сосудов, ведущий к эндотелиальной дисфункции, которая является хроническим заболеванием и без патогенетической терапии характеризуется неуклонным и нередко очень быстрым прогрессированием [1–5]. То же самое можно сказать и в отношении ДГПЖ – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое при отсутствии правильного и вовремя начатого медикаментозного лечения неизбежно сопровождается развитием осложнений, нередко приводящих пациента на операционный стол [5, 7]. Поэтому совершенно очевидно, что, являясь заболеваниями со сходными механизмами патогенеза, ЭД и СНМП, обусловленных ДГПЖ требуют во многом общих подходов к терапии, которая должна быть патогенетической.

По авторитетному мнению J. Kaminetsky [18], возраст является независимым фактором риска как ДГПЖ, так и ЭД. Он провел обзор данных базы Medline (1980–2006) по проблеме ДГПЖ и ЭД и сделал вывод, что используемые сегодня для терапии ДГПЖ  $\alpha$ -1-адреноблокаторы позволяют проводить симптоматическое лечение СНМП, обусловленных ДГПЖ, но половая функция улучшается лишь у ряда больных. Автор твердо убежден, что лечение СНМП должно одновременно улучшать и половую функцию мужчины. Поэтому только совместное использование  $\alpha$ -1-адреноблокаторов и иФДЭ-5 способно привести, по его мнению, к желаемому результату.

Клиническая оценка эффективности иФДЭ-5 при ЭД и СНМП, обусловленных ДГПЖ. С момента появления в 1998 г. первого ингибитора ФДЭ-5 типа – силденафила, и по настоящее время иФДЭ-5 являются признанными препаратами первой линии терапии нарушений эрекции. Однако, уже через 4 года после появления силденафила в 2002 г. K. Sairam et al. [31] опубликовали первые данные, свидетельствовавшие о значительном позитивном влиянии ингибиторов ФДЭ-5 типа не только на эректильную функцию, но на СНМП. Они наблюдали 112 пациентов, у которых оценивали эффект терапии СНМП силденафилом в течение 3 месяцев. Через 3 месяца у 6% мужчин было отмечено уменьшение баллов по шкале IPSS-QL с 20–35 до 8–19. При этом 60% пациентов с умеренными СНМП перешли в группу со слабо выраженной симптоматикой.

В дальнейшем было проведено еще несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность силденафила и тадалафила при лечении СНМП у мужчин. Так, J. P. Muchal et al [26] провели лечение силденафилом в дозе 100 мг ежедневно 48 больных в возрасте  $64 \pm 11$

лет с СНМП и ЭД. Через 3 месяца терапии симптоматика по шкале IPSS-QL уменьшилась в среднем на 4,6 балла (35%), а степень выраженности ЭД по шкале МИЭФ-5 улучшилась на 7 баллов [21]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании K. McVary et al [27] оценили эффективность 12-недельного приема силденафила в дозе 50 мг (первые 2 недели), а затем в дозе 100 мг (10 недель) ежедневно у 366 мужчин с СНМП и ЭД. Было установлено, что на фоне терапии в группе, принимавших силденафила отмечалось выраженное улучшение СНМП по шкале IPSS-QL (6,32 балла против 1,93 в группе плацебо), а также по шкале МИЭФ-5. Однако, клинически значимых положительных изменений со стороны максимальной объемной скорости мочеиспускания (МОСМ) авторы не выявили.

Впервые иФДЭ-5 как потенциальные испытываемые препараты для патогенетического лечения СНМП, обусловленных ДГПЖ описаны в Руководстве Европейского общества урологов в 2010 г. [28]. В настоящее время иФДЭ-5 лицензированы в Европе и нашей стране как средства лечения ЭД и первичной легочной гипертензии (силденафил и тадалафил), но эти препараты официально не зарегистрированы как препараты терапии СНМП у мужчин. Тем не менее, еще в 2007–2009 г. опубликованы результаты трех рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований эффективности иФДЭ-5 у больных с СНМП, в которых показано их положительное влияние на протекание СНМП, показатели урофлоуметрии (максимальная объемная скорость мочеиспускания, МОСМ) и объем остаточной мочи [19]. В этих исследованиях сравнивались эффекты иФДЭ-5 (силденафил или тадалафил) с/без одновременного назначения  $\alpha$ -1-адреноблокаторов (альфузозин или тамсулозин). Исследования проводились на малых группах пациентов длительностью 6–12 недель. Комбинация указанных препаратов улучшала симптоматику IPSS, увеличивала МОСМ и уменьшала объем остаточной мочи в большей степени, чем монотерапия каждым препаратом, хотя статистически достоверное различие получено только в одном из трех исследований.

S.J Grimsley. et al. [17] выдвинули гипотезу, что ингибиторы ФДЭ-5 типа за счет расслабления выводных протоков предстательной железы могут улучшать ее дренирование, что очень важно при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы, встречающихся как самостоятельная урологическая проблема, так и осложняющих течение ДГПЖ. Основой для такой гипотезы авторы считают наличие в ткани простаты NO-синтазы и иФДЭ-5, которые и реализуют механизмы мышечного расслабления в ткани железы. Однако, расслабление мышечных жомов предстательной железы, по мнению авторов, способно приводить к уретро-простатическому рефлюксу, что поддерживает хроническое воспаление в предстательной железе. Поэтому назначать иФДЭ-5 рекомендуется после купирования острой атаки обострения хронического простатита.

Эти данные представляются актуальными как с точки зрения известных трудностей стандартной терапии хронического простатита, которая практически носит симптоматический характер, так и с точки зрения эпидемиологических исследований, показывающих, что около 62% больных ДГПЖ оперируются на фоне нераспознанного хронического инфекционного простатита, что является одной из главных причин гнойно-воспалительных осложнений хирургического лечения ДГПЖ.

C.G. Stief et al. [32] включили в свое исследование 222 мужчин с СНМП, которые были разделены на две группы: одна получала варденафил в дозе 10 мг/сутки, другая – плацебо два раза в сутки. Возраст пациентов составил 45–64 года. Лечение продолжалось в течение 8 недель. После него уменьшение показателей IPSS составило 5,9 балла ( $p=0,0017$ ) по сравнению с 3,6 балла в группе плацебо ( $p=0,0081$ ). Результаты терапии ЭД и качество жизни также показали существенное улучшение. Однако изменения МОСМ и объема остаточной мочи были клинически незначимыми.

C. Zenzmaier et al. [36] показали, что назначение иФДЭ-5 (тадалафила) приводило к уменьшению пролиферации клеток стромы простаты и, в меньшей степени, базальных эпителиальных клеток, что было связано с угнетением активности трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1. Авторы сделали вывод, что ингибиторы ФДЭ-5 типа могут применяться для лечения ДГПЖ, так как ингибируют стромальную пролиферацию за счет блокирования клеточных TGF- $\beta$ 1.

Данные о высокой эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа при лечении сексуального дистресса у мужчин с метаболическими нарушениями (ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа) подтверждаются результатами пилотного исследования, проведенного в 2012 г. A. Aygea et al. [8]. Авторы провели лечение варденафилом по 10 мг/сутки у 20 мужчин с ожирением, но без андрогенного дефицита и нарушений эрекции и эякуляции. Средний возраст пациентов составил  $49 \pm 8$  лет. Через 4 недели терапии выяснилось, что мужчины с ожирением, получавшие варденафил по требованию, стали лучше контролировать эякуляторный рефлекс. Это позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования иФДЭ-5 не только при лечении ЭД и преждевременной эякуляции, но и для стабилизации эякуляторного контроля у мужчин без клинически значимых нарушений эякуляции.

R. Caremel et al. [12] указывают на перспективность комбинированной терапии иФДЭ-5 и ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы и/или  $\alpha$ -1-адреноблокаторами.

C. Zhao et al. [37] на 30 пациентах с ЭД и средне-выраженными СНМП, обусловленных ДНПЖ, подвергнутых ТУРП, показали, что назначение иФДЭ-5 (уденафила или тадалафила) приводит к более существенному повышению уровня цАМФ и цГМФ в ткани предстательной железы, чем в плазме крови. Это позволило авторам сделать вывод, что иФДЭ-5 могут быть использованы как при ЭД, так и при СНМП/ДГПЖ, в том числе, в рамках оперативного и комбинированного лечения ДГПЖ.

Безопасность применения тамсулозина в дозе 0,4 мг/сутки и комбинации «тамсулозин 0,4 мг/сутки + варденафил 10 мг/сутки» у 60 пациентов с СНМП, обусловленных ДГПЖ в течение 12 недель выявило статистически достоверные различия по следующим показателям: МОСМ (плацебо +0,07, варденафил +2,56;  $p=0,034$ ); ирритативная симптоматика (плацебо -1,67, варденафил -3,11;  $p=0,039$ ); эректильная функция (плацебо +0,06, варденафил +2,61;  $p=0,030$ ). Серьезных побочных эффектов не наблюдалось ни у одного из пациентов. Комбинированная терапия тамсулозином и варденафилом в течение 12 недель хорошо переносилась и была более эффективной в отношении СНМП, чем монотерапия тамсулозином [15]. S. Uckert et M. Oe1ke [34] показали, что использование иФДЭ-5 в терапии СНМП у мужчин вызывает стабилизацию синтеза NO в органах мочеполовой системы (посредством цГМФ), и именно этот факт позволяет говорить о новой клинической стратегии патогенетической терапии СНМП у мужчин.

Уродинамическая оценка эффективности иФДЭ-5 при лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ. В настоящее время работ по инструментальному исследованию уродинамики нижних мочевых путей на фоне приема иФДЭ-5 в доступной литературе мало. Одним из наиболее интересных можно назвать пилотное исследование M. Gacci et al. [15], которые оценили уродинамические параметры у 25 больных со спинальной травмой, получающих варденафил в дозе по 20 мг ежедневно, и в группе контроля без такого лечения. После назначения варденафила максимальное детрузорное давление достоверно повышалось у всех пациентов (59,3 см против 52,1 см H<sub>2</sub>O;  $p<0,001$ ). Максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря также достоверно увеличивалась (233,5 мл против 272 мл;  $p<0,001$ ). Таким образом, авторы отметили позитивные уродинамические эффекты варденафила практически на все наиболее важные параметры уродинамики нижних мочевых путей у больных со спинальной травмой.

Ссылаясь на результаты систематических обзоров и мета-анализов, M. Gacci et al. [15] утверждают, что несколько рандомизированных исследований показали эффективность иФДЭ-5 как в лечении СНМП, так и ЭД. Авторы провели анализ доступных ресурсов по данному вопросу, которые включали 107 статей, 12 из них явились мета-анализом. При этом в 7 статьях изучалась эффективность иФДЭ-5 в сравнении с плацебо (3214 мужчин) и еще в 5 статьях исследована эффективность комбинации иФДЭ-5 +  $\alpha$ -1-адреноблокаторы в сравнении с монотерапией  $\alpha$ -1-адреноблокаторами (216 мужчин). Медиана наблюдения составила 12 недель. Использование монотерапии иФДЭ-5 показало значимое улучшение индексов МИЭФ-5 (+5,5;  $p<0,0001$ ) и IPSS (-2,8;  $p<0,0001$ ), но не МОСМ (-0,00;  $p>0,1$ ) к концу исследований по сравнению с плацебо. Комбинация иФДЭ-5 +  $\alpha$ -1-адреноблокаторы продемонстрировала улучшение по шкале МИЭФ-5 (+3,6;  $p<0,0001$ ), IPSS (-1,8;  $p=0,05$ ) и МОСМ (+1,5;  $p<0,0001$ ) к концу исследования по сравнению с монотерапией

$\alpha$ -1-адреноблокаторами. Это свидетельствует об эффективности терапии иФДЭ-5 СНМП, обусловленных ДГПЖ как при наличии, так и при отсутствии ЭД.

Согласно данным D. Behr-Roussel et al. [11], варденафил улучшает уродинамические параметры у больных с гиперактивностью детрузора. Авторы выдвинули гипотезу, что возможным механизмом такого эффекта варденафила может быть блокирование избыточной нервной проводимости мочевого пузыря, характерной для данного заболевания. В эксперименте на лабораторных животных они показали, что назначение варденафила в дозе 1 мг/кг приводило к существенному повышению емкости мочевого пузыря на фоне стабилизации показателей его нервной проводимости [11]. В проведенном C.G. Stief et al. [32] крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие мужчины 45–64 лет с СНМП, обусловленных ДГПЖ (IPSS > 12), которые были разделены на две группы: первая получала варденафил в дозе 10 мг ежедневно, вторая – плацебо. Эффективность терапии ДГПЖ оценивалась по шкале IPSS, МОСМ, количеству остаточной мочи после мочеиспускания. Эффективность терапии ЭД оценивалась по шкале МИЭФ-5. Через 8 недель лечения достигнуто существенное улучшение общей выраженности СНМП в группе, принимавшей варденафила, по сравнению с группой плацебо (-5,9 и -3,6 соответственно;  $p=0,0013$ ). Кроме того, в этой же группе получены достоверно лучшие результаты и по другим параметрам в сравнении с группой плацебо: ирритативные СНМП ( $p=0,0017$  и  $p=0,0081$  соответственно), ЭД ( $p=0,0001$ ), и качество жизни QoL ( $p<0,0001$ ). МОСМ и остаточная моча существенно не изменились в ходе лечения, хотя базальный объем мочеиспускания стал нормальным. Авторы сделали вывод, что варденафил существенно улучшает СНМП, ЭД и качество жизни мужчин и может быть перспективным методом терапии СНМП, обусловленных ДГПЖ.

H. Porst. et al. [29] полагают, что иФДЭ-5 оказывают существенный положительный эффект на СНМП, не связанные с органической инфравезикальной обструкцией. По мнению авторов, причинная связь между СНМП и ДГПЖ не носит абсолютного характера, так как СНМП могут быть симптомами нарушения функции мочевого пузыря независимо от размеров предстательной железы. При этом иФДЭ-5 (в частности, варденафил) оказывают свой эффект на СНМП именно за счет более выраженного влияния на детрузор, чем на предстательную железу.

Использование иФДЭ-5 для лечения первичной легочной гипертензии (силденафил) и заболеваний сердца у мужчин уже регламентировано соответствующими Европейскими рекомендациями. Есть данные об эффективности иФДЭ-5 при лечении заболеваний печени, так как у них выявлен положительный сосудистый эффект на портальное кровообращение [14–17]. Имеющиеся в зарубежной и отечественной литературе данные позволяют говорить о формировании еще одного стратегического направления клинического

применения иФДЭ-5, основанного на их эффекте усиливать кровообращение во всех органах мочеполовой системы. Речь идет об улучшении визуализации опухолей, для которых в целом характерен феномен гиперваскуляризации. Так, у пациентов с уровнем общего простатспецифического антигена крови более 4 нг/мл и отрицательными результатами пальцевого ректального исследования простаты и трансректального ультразвукового исследования была показана способность варденафила усиливать простатический кровоток в опухолевых узлах предстательной железы при проведении контрастной трансректальной ультразвуковой доплерографии. Варденафил назначался в дозе 20 мг однократно за час до исследования. После исследования все больные подвергались стандартной пункционной биопсии из 12 точек плюс одна дополнительно из зоны наибольшей васкуляризации очага в предстательной железе. Рак простаты после биопсии был выявлен у 44 (29,3%) пациентов. Частота контрастирования подозрительных на рак узлов в простате при предварительном приеме варденафила составила 38%, а при простом контрастировании – только 28,5%). Таким образом, варденафил способен усиливать визуализацию гиперваскулярных очагов в простате за счет своего вазодилатирующего эффекта, следовательно может способствовать улучшению диагностики латентного рака предстательной железы.

**Заключение.** В современной урологической практике иФДЭ-5 зарекомендовали себя как эффективные препараты с патогенетическим механизмом действия, достоверно улучшающие течение и замедляющие прогрессирование эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе современной концепции ЭД. С учетом новейших данных клинической фармакологии и физиологии, эти препараты имеют точкой приложения своих фармакологических эффектов динамическую систему «НО-синтазы иФДЭ-5», ключевая роль которой в обеспечении нормального функционирования всех органов мочеполовой системы у мужчин достоверно доказана. Это позволяет клиницистам находить новые сферы применения иФДЭ-5, наиболее перспективной и социально значимой из которых являются сочетанные нарушения эрекции у больных с СНМП, обусловленных ДГПЖ.

Эпидемиологические исследования и современные тенденции мужского здоровья позволяют предположить, что частота таких сочетанных нарушений мочеполовой системы в ближайшее время будет неуклонно нарастать, что негативно будет сказываться на качестве жизни мужчины в любом возрасте. Но особенно важной является перспектива одновременной нормализации половой функции и функции мочеиспускания у мужчин старших возрастных групп, страдающих ДГПЖ с СНМП, так как в настоящее время, кроме ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы, не существует других методов консервативной патогенетической фармакотерапии ДГПЖ. Ингибиторы ФДЭ 5-го типа

вполне могут оказаться теми уникальными препаратами, которые позволят успешно решать задачи патогенетической терапии как ЭД, так и СНМП, обусловленных ДГПЖ. Необходимо продолжать клинические исследования эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа при различных урологических заболеваниях, так как на фоне оценки уже их известных эффектов вполне можно обнаружить другие неизвестные пока незректотогенные эффекты, что может стать прочным базисом для развития патогенетической фармакотерапии в урологии уже в скором будущем.

### Литература

1. Аляев, Ю.Г. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, М.Е. Чалый. – М.: Литтера, 2006. – 188 с.
2. Верткин, А.Л. Не просто простата: проблемы доброкачественного гиперплазии предстательной железы у пожилых / А.Л. Верткин [и др.] // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 50–55.
3. Калинин, С.Ю. Практическая андрология / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков. – М.: Практ. мед., 2009. – 400 с.
4. Коган, М.И. Взаимосвязь эректильной дисфункции и симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин (Дагестанское исследование) / М.И. Коган, Р.Т. Савзиханов // Мат. IV Всероссийск. конгр. «Мужское здоровье». – М., 2008. – С. 164–165.
5. Лопаткин, Н.А. Урология. Национальное руководство / Н.А. Лопаткин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
6. Тиктинский, О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, В.В. Михайличенко. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 576 с.
7. Ханно, Ф.М. Руководство по клинической урологии / Ф.М. Ханно, С.Б. Малкович, А.Дж. Вейн; пер. с англ. // под ред. Ю.Г. Аляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 543 с.
8. Aversa, A. A pilot study to evaluate the effects of vardenafil on sexual distress in men with obesity / A. Aversa [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2012. – № 24 (3). – P. 122–125.
9. Barry, M.J. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association / M.J. Barry // J. Uro. – 1992. – № 148 (5). – P. 1549–1557.
10. Braun, M.H. LUTS and ED: co-morbidity or typical «aging-male» symptoms? Results of «Cologne Male Survey» / M.H. Braun, F. Sommer, G. Haupt // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 44. – № 7. – P. 588–594.
11. Behr-Roussel, D. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized, decerebrate, spinal cord— injured rats / D. Behr-Roussel [et al.] // Eur. Urol. – 2011. – № 59 (2). – P. 272–279.
12. Caremel, R. Treatment of the lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia by phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review article / R. Caremel, S. Oger-Roussel, D. Behr-Roussel // Prog. Urol. – 2010. – № 20 (9). – P. 616–626.
13. Demir, O. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome / O. Demir, K. Akgul, Z. Akar // Aging Male. – 2009. – № 12. – P. 29–34.
14. Fibbi, B. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract / B. Fibbi [et al.] // J. Sex Med. – 2010. – № 7 (1). – Pt. 1. – P. 59–69.
15. Gacci, M. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study / M. Gacci [et al.] // J. Urol. – 2007. – № 178 (5). – P. 2040–2043.
16. Gravas, S. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? / S. Gravas, M.D. Melekos // Curr. Opin Urol. – 2009. – № 19 (1). – P. 49–54.
17. Grimsley, S.J. Mechanism of Phosphodiesterase 5 inhibitor relief of prostatitis symptoms / S.J. Grimsley, M.H. Khan, G.E. Jones // Med. Hypotheses. – 2007. – № 69 (1). – P. 25–26.

18. Kaminetsky, J. Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management / J. Kaminetsky // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – № 22 (12). – P. 2497–2506.
19. Kedia, G.T. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms / G.T. Kedia [et al.] // World J. Urol. – 2008. – № 26 (6). – P. 603–609.
20. McVary, K.T. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology / K.T. McVary // BJU Int. – 2006. – Suppl. 2. – № 97. – P. 23–28.
21. McVary, K.T. The association of lower urinary tract symptoms (LUTS) with sexual function in men participating in a clinical trial of medical therapy for benign prostatic hyperplasia / K.T. McVary, O.M. Bautista, J. Kusek // J. Urol. – 2003. – Suppl. – № 169. – P. 322
22. Montorsi, F. Review of phosphodiesterases in the urogenital system: new directions for therapeutic intervention / F. Montorsi, J. Corbin, S. Phillips // J. Sex. Med. – 2004. – № 1 (3). – P. 322–336.
23. Mouli, S. PDE5 inhibitors for LUTS / S. Mouli, K.T. McVary // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2009. – № 12 (4). – P. 316–324.
24. Müller, D. Cyclic GMP signaling in rat urinary bladder, prostate, and epididymis: tissue—specific changes with aging and in response to Leydig cell depletion / D. Müller, A.K. Mukhopadhyay, M.S. Davidoff // Reproduction. – 2011. – № 142 (2). – P. 333–343.
25. Morelli, A. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats / A. Morelli [et al.] // J. Sex. Med. – 2011. – № 8 (10). – P. 2746–2760.
26. Muchal, J.P. Assessment of the impact of sildenafil citrate on LUTS in men with erectile dysfunction / J.P. Muchal [et al.] // J. Sex. Med. – 2006. – Vol. 3. – № 34. – P. 662–667.
27. Mc Vary, K.T. Sildenafil citrate improves erectile dysfunction and urinary symptoms in the men with ED and LUTS associated with BPH: a randomized, double-blind trial / K.T. Mc Vary [et al.] // J. Urol. – 2007. – Vol. 177. – № 3. – P. 1071–1077.
28. Oelke, M. Guideline on Management of Male Low Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) / M. Oelke et al // J. N'Dow, J. Nordling, J.J. de la Rosette. – EAU, 2012. – 74 p.
29. Porst, H. Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / H. Porst, P.Sandner, E. Ulbrich // Curr. Urol. Rep. – 2008. – № 9(4). – P. 295–301.
30. Rosen, R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) / R. Rosen, J. Altwein, P. Boyle // Eur. Urol. – 2003. – № 44. – P. 637–649.
31. Sairam, K. Sildenafil influences LUTS / K. Sairam [et al.] // BJU Int. – 2002. – Vol. 90. – № 7. – P. 836–839.
32. Stief, C.G. 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 / C.G. Stief [et al.] // Eur. Urol. – 2008. – № 53 (6). – P. 1236–1244.
33. Tinel, H. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms / H. Tinel [et al.] // BJU Int. – 2006. – № 98 (6). – P. 1259–1263.
34. Uckert, S. Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract / S. Uckert, M.A. Kuczyk // Handb. Exp. Pharmacol. – 2011. – № 202. – P. 527–542.
35. Uckert, S. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction / S. Uckert, M. Oelke // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – № 72 (2). – P. 197–204.
36. Zenzmaier, C. Attenuated proliferation and trans-differentiation of prostatic stromal cells indicate suitability of phosphodiesterase type 5 inhibitors for prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia / C. Zenzmaier [et al.] // Endocrinology. – 2010. – № 151 (8). – P. 3975–3984.
37. Zhao, C. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia / C. Zhao [et al.] // BJU Int. – 2011. – № 107 (12). – P. 1943–1947.

I.M. Kovalishin

### **Inhibitors of phosphodiesterase type-5 in the treatment of erectile dysfunction and concomitant urination in patients with benign prostatic hyperplasia**

**Abstract.** *The analysis of the results of studies on the use of inhibitors of phosphodiesterase type 5 therapy combined erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. Along with the pathophysiological rationale for the effects of this group of drugs in relation to lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia, the analysis of the results of clinical and urodynamic studies to consider the phosphodiesterase type 5 as an effective long-term preparations pathogenetic pharmacotherapy of both erectile dysfunction and symptoms of lower urinary tract due to benign prostatic hyperplasia. Furthermore, some non-erectogenic estimated effects of inhibitors of phosphodiesterase type 5 in clinical practice are shown. Benign prostatic hyperplasia is still one of the most important problems of modern urology. Population-based and clinical data suggest a stable and consistent relationship between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Lower urinary tract symptoms are a harbinger of very important and significant risk factor for erectile and ejaculatory dysfunction. It is believed that the incidence of associated erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia in the near future will steadily increase, which negatively will affect the quality of life of men at any age. But the most important is the prospect of simultaneous normalization of sexual function and bladder function in men of older age groups suffering from benign prostatic hyperplasia with lower urinary tract symptoms, as at present, in addition to an inhibitor of 5- $\alpha$ -reductase, there are other methods of conservative pathogenetic pharmacotherapy benign prostatic hyperplasia. Inhibitors of phosphodiesterase type 5 may well be those unique product that will successfully meet the challenges of pathogenetic therapy as erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia.*

**Key words:** *inhibitors of phosphodiesterase type 5, erectile dysfunction, lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, erectile function assessment scale.*

Контактный телефон: 8-921-961-73-96; e-mail: ikovalishin52@gmail.com