

© И. А. Тюзиков, 2012
УДК 0000000000000000000000

И. А. Тюзиков
канд. мед. наук

Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс, Ярославль

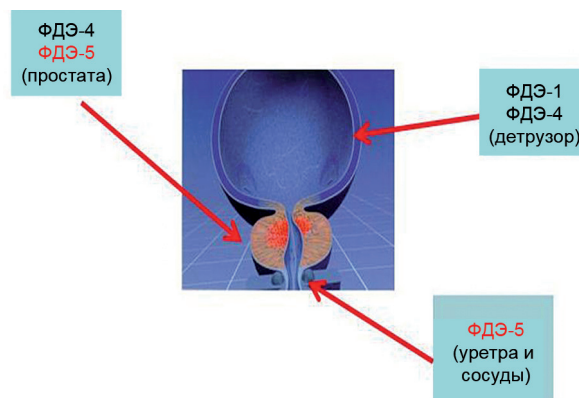
Ингибиторы ФДЭ-5 типа в лечении симптомов нижних мочевых путей / доброкачественной гиперплазии предстательной железы: патофизиологическое обоснование и клиническая эффективность (литературный обзор)

В литературном обзоре представлен анализ результатов современных исследований, посвященных клиническому применению ингибиторов ФДЭ-5 типа в терапии симптомов нижних мочевых путей у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Подробно описаны известные точки приложения патофизиологических механизмов данной группы препаратов в мужском урогенитальном тракте, а также освещены результаты наиболее значимых клинических исследований эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Имеющиеся данные позволяют рассматривать ингибиторы ФДЭ-5 типа как эффективные перспективные препараты патогенетической фармакотерапии не только эректильной дисфункции, но и симптомов нижних мочевых путей вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так как их сочетание чаще всего встречается в клинической практике у мужчин среднего и, особенно, старшего возраста.

Ключевые слова: ингибиторы ФДЭ-5 типа, симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение

В настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 типа являются признанными патогенетическими препаратами первой линии фармакотерапии эректильной дисфункции (ЭД), частота и степень выраженности которой имеют четко доказанный возрастассоциированный характер [1–4]. Одновременно с возрастом повышается частота и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), которая проявляется разными симптомами нижних мочевых путей (СНМП), существенно снижающих качество жизни пациентов [1–4]. Можно констатировать с высокой долей вероятности, что оба заболевания имеют общие механизмы патогенеза, что послужило основой для использования ингибиторов ФДЭ-5 типа для терапии СНМП/ДГПЖ [5–8].

По мнению J. Kaminetsky (2006), возраст является независимым фактором риска как ДГПЖ, так и ЭД [7]. Он провел обзор данных базы Medline (1980–2006) по проблеме ДГПЖ



Локализация локусов экспрессии гена ФДЭ-5 типа в пузырно-простатическом комплексе у мужчин (адаптировано по [14])

Игорь Адамович Тюзиков
e-mail: phoenix-67@list.ru

и ЭД и сделал вывод, что используемые сегодня для терапии ДГПЖ α_1 -адреноблокаторы позволяют проводить симптоматическое лечение СНМП/ДГПЖ, но половая функция улучшается лишь у ряда больных [7]. Автор твердо убежден, что лечение СНМП должно одновременно улучшать и половую функцию мужчины. Поэтому только совместное использование α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов ФДЭ-5 типа способно привести, по его мнению, к желаемому результату [7].

Эпидемиологическая общность ЭД и СНМП/ДГПЖ

Подтверждением патогенетической общности ЭД и СНМП/ДГПЖ служат результаты многочисленных эпидемиологических исследований, показавших высокую частоту их сочетания у мужчин среднего и, особенно, старшего возраста, что еще раз подчеркивает факт возрастасоцированного характера обоих заболеваний [9–13]. По результатам проведенного в 2008 г. в России Дагестанского исследования, основанного на опросе 780 мужчин 30–82 лет по опроснику IPSS-QL и МИЭФ-5, каждый пятый мужчина в нашей стране отмечает расстройства мочеиспускания, каждый третий имеет нарушения эрекции и каждый восьмой-девятый отмечает оба расстройства одновременно [9]. Результаты анкетирования 5 000 мужчин 30–80 лет в Кельне также выявили, 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 и соавт. (2009) показали, что ЭД была единственной переменной, найденной для независимого предиктора серьезных по степени выраженности СНМП [11]. R. Rosen и соавт. (2003) обнаружили, что выраженность СНМП достоверно связана с увеличенной частотой ЭД, эякуляторной дисфункцией и снижением сексуальной активности [12].

S. Gravas и M. D. Melekos (2009) также обнаружили высокую частоту сочетания СНМП и ЭД у мужчин, которая увеличивается с возрастом [13]. Они показали, что не все СНМП у мужчин ассоциируются с патологией предстательной железы, часть из них обусловлена заболеваниями мочевого пузыря, особенно ирритативные СНМП, а добавление к стандартным α_1 -адреноблокаторам и ингибиторам 5- α -редуктазы еще и ингибиторов ФДЭ-5 типа 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 с ДГПЖ [13].

Патофизиологические механизмы влияния ингибиторов ФДЭ-5 типа на СНМП/ДГПЖ

Они достоверно связаны с пониманием многообразных функций основного сосудистого модулятора — оксида азота (*NO*) — в органах мужской мочеполовой системы [14–19]. *NO* является важнейшим неадренергическим, холинергическим 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)*) [14, 15]. К настоящему времени описано 11 изоформ ФДЭ, из которых ФДЭ-4 и ФДЭ-5 типов являются преобладающими в органах мочеполовой системы [14, 15].

По мнению G. T. Kedia и соавт. (2008), *NO* является фармакологической целью терапии СНМП у мужчин [14]. В фибромускулярной строме, железистом эпителии и кровеносных сосудах транзиторной зоны предстательной железы авторами выявлена обильная *NO*-зависимая иннервация, обеспечивающая нормальное функционирование мышечных элементов предстательной железы [14].

Кроме того, в тканях предстательной железы была выявлена экспрессия *NO*-синтаз и ФДЭ-5 типа, а также цГМФ-связывающей протеинкиназы, поэтому выдвинута гипотеза, что нарушение соотношения *NO*/цГМФ может играть важную роль в патофизиологии ДГПЖ, что объясняет эффективность лекарственных препаратов-донаторов *NO* и ингибиторов ФДЭ-5 типа в терапии СНМП у мужчин [14] (*рисунки*).

F. Montorsi и соавт. (2004) провели анализ публикаций за период 1996–2003 гг., посвященных физиологии мужского уrogenитального тракта, и обнаружили, что практически все исследователи подтверждают факт экспрессии ФДЭ разных типов в норме во всех органах уrogenитального тракта [15]. Авторы обзора ссылаются на проведенные плацебо-контролируемые двойные слепые исследования, которые продемонстрировали новую клиническую роль ингибиторов ФДЭ-5 типа, включая профилактику, терапию ЭД после радикальной простатэктомии и лечение преждевременной эякуляции у больных на фоне терапии антидепрессантами [15]. В одном открытом исследовании доказа-

на потенциальная роль винпоцетина (ингибитор ФДЭ-1 типа) в лечении недержания мочи и силденафила в лечении преждевременной эякуляции и СНМП. Потенциальной целью терапии ингибиторами ФДЭ, по мнению F. Montorsi и соавт. (2004), могут быть также болезнь Пейрони, мочеочниковая колика, мужское и женское бесплодие [15].

При изучении экспрессии мРНК ФДЭ-5 типа в тканях уrogenитального тракта H. Tinel и соавт. (2006) обнаружили, что их максимальная экспрессия имела в мочевом пузыре по сравнению с уретрой и предстательной железой [16]. Ингибиторы ФДЭ-5 типа продемонстрировали дозозависимый миорелаксирующий эффект на изолированные ткани указанных органов. При этом варденафил оказывал более выраженный эффект, чем силденафил и тадалафил. В простате мужчин варденафил ингибировал клеточную пролиферацию более эффективно, чем другие ингибиторы ФДЭ-5 типа. В модели доброкачественной инфравезикальной обструкции выявлено снижение объем-независимой контрактильности после болюсного внутривенного введения экспериментальным животным силденафила или варденафила в дозе 3 мг/кг [16]. Результаты исследования показали, что ингибиторы ФДЭ-5 типа достоверно улучшают релаксацию тканей нижних мочевых путей, ингибируют стромальную клеточную пролиферацию в предстательной железе и уменьшают выраженность ирритативных СНМП/ДГПЖ *in vivo* [16].

S. Uckert и соавт. (2008) на основании экспериментальных данных также показали, что ингибиторы ФДЭ-5 типа способны вызывать расслабление изолированной ткани предстательной железы на фоне повышения уровня монофосфата и цГМФ в ткани железы [17]. Одним из возможных механизмов такого эффекта авторы рассматривают опосредованный циклическими нуклеотид-медиаторами и NO процесс мышечного расслабления [17].

S. Mouli. и K. T. McVary (2009) на основании проведенного обзора литературы за 1990–2009 г. показали, что патогенетическая связь между СНМП и ЭД у мужчин может считаться вполне доказанной, а назначение ингибиторов ФДЭ-5 типа является одним из возможных методов терапии обоих заболеваний, что доказано в больших клинических исследованиях с позиции доказательной медицины [18]. 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 [18]. Ингибиторы ФДЭ-5 типа рассматриваются как перспективный метод терапии СНМП, и не только как дополнение к уже существующим методам фармакотерапии СНМП/ДГПЖ, но и как самостоятельный первичный метод лечения [18]. NO может быть также вовлечен в процессы ингибирования рефлексов спинного мозга и нейротрансмиссии в уретре, простате и мочевом пузыре [19].

V. Fibbi и соавт. (2010) на основании иммуногистохимических методов исследования показали, что ФДЭ-5 типа локализуется, преимущественно, в эндотелии сосудов и мышечных волокнах мочевого пузыря, предстательной железы и уретры, но не в эпителии [20]. При этом экспрессия мРНК ФДЭ-5 типа в мочевом пузыре была выше, чем в простате или простатическом отделе уретры [20].

D. Müller и соавт. (2011) считают, что нарушения функции мочевого пузыря и ДГПЖ являются наиболее характерными проявлениями возрастной эндокринологии у мужчин со стороны мочеполового тракта [21]. В экспериментальном исследовании авторов показано, что экспрессия ФДЭ-5 типа в мочевом пузыре и простате уменьшается с возрастом, а экспрессия протеин-киназы цГМФ в предстательной железе увеличивается с возрастом [21]. Все указанные нарушения протекают на фоне снижения секреции тестостерона клетками Лейдига. Поэтому можно предполагать андрогензависимый механизм регуляции роста предстательной железы и функций мочевого пузыря [21].

A. Morelli и соавт. (2011) полагают, что экспрессия ФДЭ-5 типа в человеческой предстательной железе представлена, преимущественно, в эндотелии и гладких мышцах сосудов железы [22]. Авторы исследовали локализацию ФДЭ-5 типа в тканях предстательной железы и мочевого пузыря, а также в эксперименте на крысах с моделью ишемии и гипоксии пенильно-пузырно-простатического комплекса, оценили влияние тадалафила на простатическую оксигенацию. В ходе исследования выявлена высокая активность эндотелия пузырно-простатических и пенильных артерий в отношении экспрессии ФДЭ-5 типа. Выявлены вазодилатирующие опосредованные NO механизмы влияния ингибиторов ФДЭ-5 типа на состояние пузырно-простатического кровообращения, аналогичные таковым в пенильных сосудах [22]. 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 [22].

По мнению S. Uckert и M. A. Kuczyk (2011), единые патофизиологические механизмы ФДЭ-5 типа в разных органах мочеполовой системы являются основой для использования ингибиторов ФДЭ-5 типа не только для терапии ЭД, но и СНМП у мужчин [23]. Наиболее важными биохимическими медиаторами реализации эффектов ингибиторов ФДЭ-5 типа на нижние мочевые пути, по их мнению, являются элементы циклической нуклеотид-пептидной системы, включающей NO, внутриклеточные и мембранные гуанил-циклазы, семейство ферментов ФДЭ и протеин-киназу цАМФ-цГМФ, и все они представлены в тканях нижних мочевых путей [23].

Клиническая эффективность ингибиторов ФДЭ-5 типа при СНМП/ДГПЖ

Уже через четыре года после появления силденафила в 2002 г. K. Sairam и соавт. опубликовали первые данные, свидетельствовавшие о значительном позитивном влиянии ингибиторов ФДЭ-5 типа не только на эректильную функцию, но на СНМП [24]. Они наблюдали 112 пациентов, у которых оценивали эффект терапии СНМП силденафилом в течение 3 мес. Через 3 мес 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 [24].

В дальнейшем было проведено еще несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность силденафила и тадалафила при лечении СНМП у мужчин [25–27].

J. P. Michal и соавт. (2006) провели лечение силденафилом в дозе 100 мг ежедневно 48 больных (средний возраст 64±11 лет) с СНМП и ЭД [25]. Через 3 мес 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 [25].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании K. McVary и соавт. (2007) оценили эффективность 12-недельного приема силденафила в дозе 50 мг (первые 2 нед), а затем в дозе 100 мг (10 нед) ежедневно у 366 мужчин с СНМП и ЭД [26]. На

фоне терапии в группе силденафила отмечали 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 [26].

H. Porst и соавт. (2008) полагают, что ингибиторы ФДЭ-5 типа оказывают существенный положительный эффект на СНМП, не связанные с органической инфравезикальной обструкцией [27]. 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. Авторы полагают, что ингибиторы ФДЭ-5 типа оказывают свой эффект на СНМП именно за счет более выраженного влияния на детрузор, чем на предстательную железу [27].

Надо отметить, что впервые ингибиторы ФДЭ-5 типа как потенциальные испытываемые препараты для патогенетического лечения СНМП/ДГПЖ описаны в Руководстве Европейского общества урологов в 2010 г. [28]. В настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 типа 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 [28].

Тем не менее, еще в 2007–2009 гг. опубликованы результаты трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа у больных с СНМП, в которых показано их положительное влияние на симптоматику СНМП (IPSS), показатели урофлоуметрии (МОСМ) и объем остаточной мочи [29–31]. В этих исследованиях сравнивали эффекты ингибиторов ФДЭ-5 типа (силденафил или тадалафил) с/без одновременного назначения α_1 -адреноблокаторов (альфузозин или тамсулозин). Исследования проводили на малых группах пациентов длительностью 6–12 нед. 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 [29–31].

В исследованиях K. K. Kang и соавт. (2007) показана эффективность селективного ингиби-

тора ФДЭ-5 типа DA-8159 при лечении ДГПЖ как *in vitro*, так *in vivo* [32]. Исследована контрактильность мышечных элементов простаты в эксперименте, которая в присутствии препарата характеризовалась тенденцией к более выраженной релаксации мышц предстательной железы [32].

S. J. Grimsley и соавт. (2007) 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 [33]. Основой для такой гипотезы авторы считают наличие в ткани простаты NO-синтазы и ФДЭ-5 типа, 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 ингибиторы ФДЭ-5 типа рекомендуется после купирования острой атаки обострения хронического простатита [33].

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, по мнению J. C. Nickel и соавт. (2002), является одной из главных причин гнойно-воспалительных осложнений хирургического лечения ДГПЖ [34].

Данные о высокой эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа при лечении сексуального дистресса у мужчин с метаболическими нарушениями (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа) подтверждаются результатами недавнего пилотного исследования, проведенного в 2012 г. итальянскими учеными [35].

A. Aversa и соавт. (2012) провели лечение варденафилом 10 мг/сут по требованию у 20 мужчин (средний возраст 49 ± 8 лет) с ожирением, но без андрогенного дефицита и нарушений эрекции и эякуляции [35]. Авторы доказали достоверную связь между выраженностью ожирения и временем интравагинальной за-

держки семяизвержения ($r=0,37$, $p<0,001$). При сравнении результатов терапии в течение 4 нед с результатами группы плацебо выяснилось, что мужчины с ожирением, получавшие варденафил по требованию, стали лучше контролировать эякуляторный рефлекс, что позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования ингибиторов ФДЭ-5 типа не только при лечении ЭД и преждевременной эякуляции, но и для стабилизации эякуляторного контроля у мужчин без клинически значимых нарушений эякуляции. Иными словами, речь идет о профилактическом эффекте ингибиторов ФДЭ-5 типа (в частности, варденафила) на эякуляторную составляющую мужского копулятивного цикла [35].

N. A. Tamimi и соавт. (2010) для оценки эффективности и безопасности ингибитора ФДЭ-5 типа UK-369,003 для лечения СНМП/ДГПЖ у мужчин с/без ЭД провели мультицентровое исследование в параллельных группах больных в 45 центрах США, Европы и Австралии [36]. Обследованы 418 мужчин старше 40 лет с диагнозом ДГПЖ (сумма баллов по шкале IPSS-QL > 13 , МОСМ 5–15 мл/с, объем остаточной мочи > 150 мл), которые были стратифицированы в две группы в зависимости от наличия или отсутствия ЭД и далее рандомизированы в семь групп в зависимости от вариантов терапии (UK-369,003 по 10, 25, 50 или 100 мг/сут, UK-369,003 по 40 мг/сут, тамсулозин по 0,4 мг/сут или плацебо). Лечение проводили 12 нед. Результаты исследования показали, что наиболее значимое улучшение по симптоматике IPSS произошло в группе, получавшей препарат UK-369,003 в дозе 40 и 100 мг/сут, чем в группе плацебо. Эффективность терапии, таким образом, повышалась при увеличении дозы препарата. При этом МОСМ увеличилась на 2,1 мл/с по сравнению с 0,84 мл/с в группе плацебо [36].

R. Caremel и соавт. (2010) при анализе баз данных MEDLINE продемонстрирована эффективность ингибиторов ФДЭ-5 типа при лечении ЭД у мужчин с ДГПЖ [37]. Однако ингибиторы ФДЭ-5 типа оказались достаточно эффективными и в качестве монотерапии СНМП/ДГПЖ. Вместе с тем, научный интерес представляют исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии ингибиторами ФДЭ-5 типа и ингибиторами 5- α -редуктазы и/или α_1 -адреноблокаторами, по которым практически нет доказательной базы [37]. Первые

клинические исследования показывают безусловную перспективность такого подхода к патогенетической терапии ЭД у больных с СНМП/ДГПЖ [37].

Используя ингибиторы ФДЭ-5 типа в терапии СНМП у мужчин, S. Uckert и M. Oelke (2011) показали, что использование ингибиторов ФДЭ-5 типа 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 [38].

В современной урологической практике ингибиторы ФДЭ-5 типа зарекомендовали себя как эффективные препараты с патогенетическим механизмом действия, достоверно улучшающие течение и замедляющие прогрессирование эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе эректильной дисфункции. С учетом новейших данных клинической фармакологии и физиологии, эти препараты имеют точкой приложения своих фармакологических эффектов динамическую систему NO—NO-синтазы—ФДЭ-5 типа, ключевая роль которой в обеспечении нормального функционирования всех органов мочеполо-

вой системы у мужчин достоверно доказана. Это позволяет клиницистам находить новые сферы применения ингибиторов ФДЭ-5 типа, наиболее перспективной и социально значимой из которых являются СНМП/ДГПЖ.

Эпидемиологические исследования и современные тенденции мужского здоровья позволяют предположить, что частота таких нарушений мочеполовой системы в ближайшее время будет неуклонно возрастать, что негативно будет сказываться на качестве жизни мужчины в любом возрасте. Ингибиторы ФДЭ-5 типа вполне могут оказаться теми уникальными препаратами, которые позволят успешно решать задачи патогенетической терапии СНМП/ДГПЖ, наряду с патогенетическим эффектом, который оказывают ингибиторы 5- α -редуктазы.

Необходимо продолжать клинические исследования эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа при разных урологических заболеваниях, так как на фоне оценки уже известных результатов вполне можно обнаружить другие неизвестные пока неэректогенные эффекты этих препаратов, что может стать прочным базисом для развития патогенетической фармакотерапии в урологии уже в скором будущем.

Литература

1. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Чалый М. Е. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин. М.: Литера, 2006.
2. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. М.: Практич. медицина, 2009.
3. Ханно Ф. М., Малкович С. Б., Вейн А. Дж. Руководство по клинической урологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Урология. Национальное руководство / Под ред. Н. А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. Верткин А. Л., Родюкова И. С., Галкин И. В., Аринина Е. Н. Не просто простата: проблемы доброкачественного гиперплазии предстательной железы у пожилых // Фарматека. 2009. № 9. С. 50–55.
6. Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D. G. Metabolic Syndrome and Urological Diseases // Rev. Urol. 2010. № 12(4). P. 157–180.
7. Kaminetsky J. Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management // Curr. Med. Res. Opin. 2006. № 22(12). P. 2497–2506.
8. Yassin A. A., El-Sakka A. I., Saad F. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone // Andrologia. 2008. № 40. P. 259–264.
9. Коган М. И., Савзиханов Р. Т. Взаимосвязь эректильной дисфункции и симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин (Дагестанское исследование) // В сб.: Материалы IV Всерос. конгресса «Мужское здоровье». М., 2008. С. 164–165.
10. Braun M. H., Sommer F., Haupt G. LUTS and ED: comorbidity or typical «aging-male» symptoms? Results of «Cologne Male Survey» // Europ. Urol. 2003. Vol. 44. № 7. P. 588–594.
11. Demir O., Akgul K., Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome // Aging Male. 2009. № 12. P. 29–34.
12. Rosen R., Altwein J., Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) // Europ. Urol. 2003. № 44. P. 637–649.
13. Gravas S., Melekos M. D. Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms guide our choice of treatment? // Curr. Opin Urol. 2009. № 19(1). P. 49–54.
14. Kedia G. T., Uckert S., Jonas U. et al. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms // Wld J. Urol. 2008. № 26(6). P. 603–609.
15. Montorsi F., Corbin J., Phillips S. Review of phosphodiesterases in the urogenital system: new directions for therapeutic intervention // J. sex. Med. 2004. № 1(3). P. 322–336.
16. Tinel H., Stelte-Ludwig B., Hütter J., Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms // Brit. J. Urol. Int. 2006. № 98(6). P. 1259–1263.

17. Uckert S., Sormes M., Kedia G. et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue // *Urology*. 2008. № 71(3). P. 526–530.
18. Mouli S., McVary K. T. PDE5 inhibitors for LUTS // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009. № 12(4). P. 316–324.
19. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. Guideline on Management of Male Low Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) EAU, 2012.
20. Fibbi B., Morelli A., Vignozzi L. et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract // *J. sex. Med.* 2010. № 7(1). Pt. 1. P. 59–69.
21. Müller D., Mukhopadhyay A. K., Davidoff M. S. Cyclic GMP signaling in rat urinary bladder, prostate, and epididymis: tissue-specific changes with aging and in response to Leydig cell depletion // *Reproduction*. 2011. № 142(2). P. 333–343.
22. Morelli A., Sarchielli E., Comeglio P. 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 // *J. sex. Med.* 2011. № 8(10). P. 2746–2760.
23. Uckert S., Kuczyk M. A. Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2011. № 202. P. 527–542.
24. Sairam K., Kulinskaya E., Mc-Nicholas T. A. et al. Sildenafil influences LUTS // *Brit. J. Urol. Int.* 2002. Vol. 90. № 7. P. 836–839.
25. Muchal J. P., Guhring P., Parker M., Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on LUTS in men with erectile dysfunction // *J. sex. Med.* 2006. Vol. 3. № 34. P. 662–667.
26. Mc Vary K. T., Monning W., Camps J. L. Sildenafil citrate improves erectile dysfunction and urinary symptoms in the men with ED and LUTS associated with BPH: a randomized, double-blind trial // *J. Urol.* 2007. Vol. 177. № 3. P. 1071–1077.
27. Porst H., Sandner P., Ulbrich E. Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *Curr. Urol. Rep.* 2008. № 9(4). P. 295–301.
28. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. Guidelines on Management of Benign Prostatic Hyperplasia. EAU, 2010.
29. Kaplan S. A., Gonzales R. R., Te A. E. Combination of alfusosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating LUTS and ED // *Europ. J. Urol.* 2007. № 5(6). P. 1717–1723.
30. Bechara A., Romano S., Casabe A. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot Study // *J. sex. Med.* 2008. № 5(9). P. 2170–2178.
31. Liquori G., Trombetta C., De Giorgi G. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfusosin: an integrated approach to the management of patients with LUTS and ED // *J. sex. Med.* 2009. № 6(2). P. 544–552.
32. Kang K. K., Kim J. M., Yu J. Y. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibitor on the contractility of prostate tissues and urethral pressure responses in a rat model of benign prostate hyperplasia // *Int. J. Urol.* 2007. № 14(10). P. 946–951.
33. Grimsley S. J., Khan M. H., Jones G. E. Mechanism of Phosphodiesterase 5 inhibitor relief of prostatitis symptoms // *Med. Hypotheses*. 2007. № 69(1). P. 25–26.
34. Nickel J.C. The Prostatitis Manual. Oxford: Blandon Medical Publishing, 2002. P. 26–55.
35. Aversa A., Francomano D., Bruzziches R. A pilot study to evaluate the effects of vardenafil on sexual distress in men with obesity // *Int. J. Impot. Res.* 2012. № 24(3). P. 122–125.
36. Tamimi N. A., Mincik I., Haughie S. A placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor UK-369,003 for the treatment of men with lower urinary tract symptoms associated with clinical benign prostatic hyperplasia // *Brit. J. Urol. Int.* 2010. № 106(5). P. 674–680.
37. Caremel R., Oger-Roussel S., Behr-Roussel D. Treatment of the lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia by phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review article // *Prog. Urol.* 2010. № 20(9). P. 616–626.
38. Uckert S., Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2011. № 72(2). P. 197–204.

I. A. Tyuzikov

Medical Center of Diagnostics and Prevention-plus, Yaroslavl

PDE-5 type inhibitors in treatment low urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: pathophysiological substantiation and clinical efficiency (the literary review)

The analysis of results of the modern researches devoted to PDE-5 type inhibitors clinical application in therapy of low urinary tract symptoms at benign prostatic hyperplasia patients is submitted in the literary review. Known points of the appendix pathophysiological mechanisms of the given drug group in man's urogenital tract are described in detail, and also results of the most significant clinical researches of PDE-5 type inhibitors efficiency in benign prostatic hyperplasia patients are shined. The available data allows to consider PDE-5 type inhibitors as effective perspective preparations of pathogenetic pharmacotherapy not only erectile dysfunction, but also of low urinary tract symptoms at benign prostatic hyperplasia patients, as their combination most often meets in clinical practice at men of an average and especially advanced age.

Key words: PDE-5 type inhibitors, low urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, treatment