

# ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА

Аденома предстательной железы – полиэтиологичное заболевание, проявляющееся увеличением размеров предстательной железы и нарушением мочеиспускания. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) достаточно широко распространена, многие исследователи говорят о неизбежности этого состояния у мужчин, тем не менее увеличение предстательной железы не всегда проявляется клинически. Большинство пациентов, страдающих ДГПЖ, долгое время ничего не беспокоит. В зависимости от выраженности клинических проявлений пациентам может быть предложено динамическое наблюдение, медикаментозная терапия или оперативное лечение. Анализ существующей литературы показал возможность эффективного применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) не только при лечении эректильной дисфункции (ЭД), но и в терапии симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Единственным препаратом из группы ингибиторов ФДЭ-5, зарегистрированных для лечения СНМП при ДГПЖ, является тадалафил, применение которого в равных долях проявляется снижением выраженности умеренных и тяжелых симптомов накопления и опорожнения у мужчин как с эректильной дисфункцией, так и без нее.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лечение, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, симптомы нижних мочевых путей, тадалафил.

A.O. VASILIEV, A.V. GOVOROV, G.R. KASYAN, MD, Prof., D.Y. PUSHKAR, MD, Prof.  
 Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University of the Ministry of Health of Russia  
**BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: A POSSIBILITY TO USE TYPE 5 PHOSPHOESTERASE INHIBITORS**

Prostate adenoma is a polygenic disease manifested by enlargement of the prostate gland and impaired urination. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is quite common, many researchers say about the inevitability of this condition in men, however, prostate enlargement is not always evident clinically. The majority of patients suffering from BPH have no complaints for a long time. Depending on severity of clinical manifestations, patients may be offered dynamic follow-up, medical therapy or surgical treatment. Analysis of the existing literature has shown a possibility of effective use of Type 5 phosphodiesterase inhibitors (PDE-5) not only in the treatment of erectile dysfunction (ED) but also in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in patients with benign prostatic hyperplasia. The only drug of the PDE-5 inhibitors group registered for treatment of LUTS in BPH is tadalafil use of which in equal shares is manifested by reduced severity of moderate and severe symptoms of accumulation and discharge in men with erectile dysfunction and not affected by it.

**Keywords:** benign prostatic hyperplasia, treatment, Type 5 phosphodiesterase inhibitors, lower urinary tract symptoms, tadalafil.

## ВВЕДЕНИЕ

Расстройства мочеиспускания при ДГПЖ могут быть разделены на три категории:

1. *симптомы нарушения мочеиспускания фазы накопления, проявляющиеся:*
  - увеличением частоты мочеиспусканий;
  - императивными позывами;
  - необходимостью мочиться в ночные часы (ноктурия);
  - инконтиненцией.
2. *симптомы нарушения мочеиспускания фазы опорожнения, проявляющиеся:*
  - необходимостью натуживаться в начале мочеиспускания;
  - вялой/прерывистой струей мочи;
  - разбрызгиванием струи мочи;
  - задержкой начала мочеиспускания;

- капельным окончанием мочеиспускания.
3. *постмиктурические симптомы, проявляющиеся:*
    - ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря;
    - подкапыванием мочи после мочеиспускания.
- Перечисленные симптомы не являются строго специфичными для гиперплазии простаты и могут встречаться при многих других заболеваниях (рис. 1).
- Перед назначением лечения важно определить степень тяжести симптомов. В зависимости от значений суммарного балла Международного индекса симптомов при заболевании простаты (шкала IPSS – International Prostate Symptom Score) все симптомы при ДГПЖ могут быть классифицированы на:
- легкие – от 0 до 7 баллов;
  - умеренные от 8 до 19 баллов;
  - выраженные от 20 до 35 баллов.

**Рисунок 1.** Причины симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [1]



Пациентам с незначительной симптоматикой может быть предложено **динамическое наблюдение**, включающее рекомендации по изменению образа жизни или поведенческую терапию (уменьшение потребления жидкости перед сном, режим мочеиспускания, коррекцию сопутствующей медикаментозной терапии и т. д.), контроль анализов крови и мочи, простат-специфического антигена (ПСА), проведение ультразвукового исследования (УЗИ) и урофлоуметрии каждые 6–12 месяцев.

**Пациентам с начальными проявлениями нарушения мочеиспускания, относительными и абсолютными противопоказаниями к оперативному лечению, а также пациентам, отказавшимся от оперативного лечения, показано проведение медикаментозной терапии**

Пациентам с начальными проявлениями нарушения мочеиспускания, относительными и абсолютными противопоказаниями к оперативному лечению, а также пациентам, отказавшимся от оперативного лечения, показано проведение **медикаментозной терапии**. Причем, учитывая прогрессирующий характер гиперплазии, медикаментозную терапию следует проводить длительный период времени. Перечень лекарственных препаратов для медикаментозной терапии СНМП у пациентов с ДГПЖ представлен в *таблице 1* [1].

**Оперативное лечение** показано пациентам с выраженной симптоматикой, вовлечением в процесс верхних мочевых путей, у которых имеются противопоказания к назначению медикаментозной терапии, или последняя не дает желаемого эффекта. Цель любого оперативного лечения при ДГПЖ – устранение обструкции на уровне простатического отдела мочеиспускательного канала.

Современное развитие медицинских технологий способствует раннему выявлению ДГПЖ и, как следствие, раннему началу медикаментозной терапии, а при необхо-

димости – оперативному лечению (*рис. 2*), что позволяет избежать серьезных осложнений.

Согласно Guidelines Европейской Ассоциации урологов 2016 г., из всех селективных пероральных ингибиторов ФДЭ-5, прошедших клинические испытания в группе мужчин с СНМП, только тадалафил (5 мг однократно) был рекомендован для лечения СНМП у мужчин.

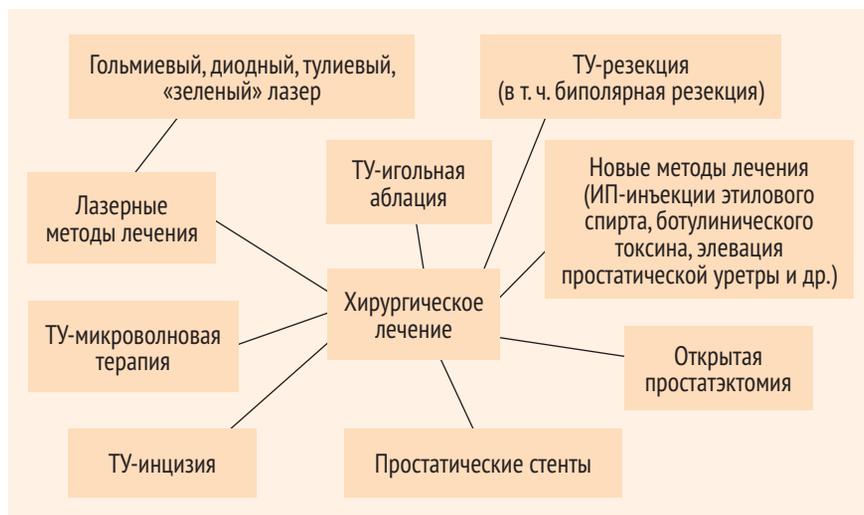
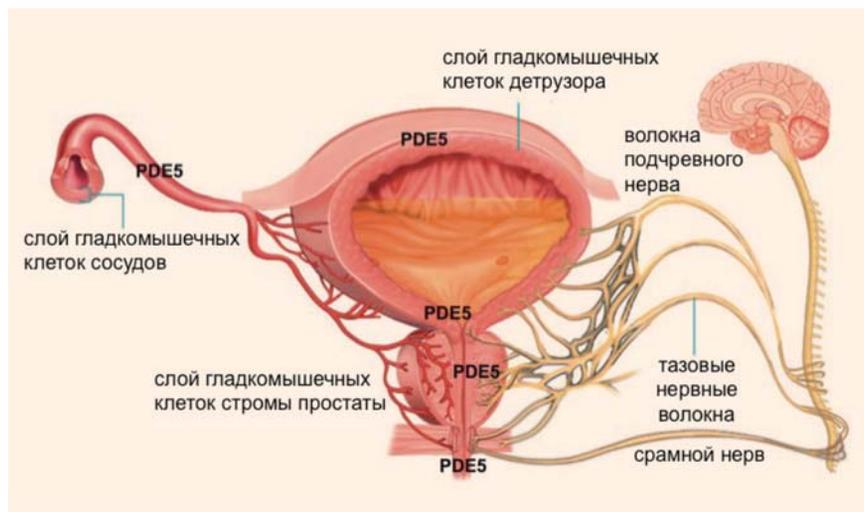
**Цель исследования.** Провести обзор существующих данных по оценке эффективности использования препарата тадалафил в клинической практике у пациентов с СНМП.

**Материалы и методы.** Были проанализированы источники в англоязычной литературе, поиск которых проводился по базам данных Cochrane Library's, Medline (PubMed, BioMedNet), Scopus и Biosis, используя ключевые слова «tadalafil», «tadalafil BPH», «lower urinary tract symptoms», «tadalafil LUTS», «Phosphodiesterase 5 inhibitors», «benign prostatic hyperplasia».

**Результаты и обсуждение.** Силденафил был первым эффективным средством для лечения ЭД. В настоящее время существует шесть доступных ингибиторов ФДЭ-5: силденафил (Виагра, Pfizer, New York, USA), варденафил

**Таблица 1.** Лекарственная терапия СНМП у пациентов с ДГПЖ

Фармакологическая группа	Лекарственный препарат
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Антагонисты <math>\alpha_1</math>-адренорецепторов (<math>\alpha_1</math>-блокаторы)</li> <li>+ <math>\alpha_1</math>-адренорецепторов (<math>\alpha_1</math>-блокаторы)</li> </ul>	Альфузозин Доксазозин Тамсулозин Теразозин
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Ингибиторы <math>5\alpha</math>-редуктазы</li> <li>+ <math>5\alpha</math>-редуктазы</li> </ul>	Дутастерид Финастерид
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Антагонисты мускариновых рецепторов</li> </ul>	Дарифенацин Фезотеродин Оксибутинин Проливирин Солифенацин Толтеродин Троспия хлорид
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	Тадалафил* Силденафил Варденафил
Растительные препараты	<i>Cucurbita pepo</i> (семена тыквы) <i>Hypoxis rooperi</i> (южноафриканское растение) <i>Pygeum africanum</i> (кора африканского сливового дерева) <i>Secale cereale</i> (ржаная пыльца) <i>Serehoa repens</i> (плоды американской карликовой пальмы) <i>Urtica dioica</i> (корень крапивы двудомной)
Десмопрессин – аналог вазопрессина	Десмопрессин
Агонисты $\beta_3$ -адренорецепторов	Мирабегрон
<p>Возможна комбинация <math>\alpha_1</math>-блокаторов с ингибиторами <math>5\alpha</math>-редуктазы и антагонистами мускариновых рецепторов. * Тадалафил 5 мг является единственным лицензированным препаратом из данной группы для лечения пациентов с СНМП.</p>	

**Рисунок 2.** Варианты оперативного лечения гиперплазии предстательной железы**Рисунок 3.** Расположение ФДЭ-5 в нижних отделах мочевых путей [3]

(Левитра, Staxyn, Bayer, West Haven, CT, USA), тадалафил (Сиалис; Lilly, Indianapolis, USA), аванафил (Стендра; VIVUS Inc., CA, USA), уденафил (Зидена; Dong-A PharmTech, South Korea) и mirodenafil (Мвикс; SK Chemical, South Korea), (табл. 2). Несколько ингибиторов ФДЭ-5 находятся

в стадии разработки, в том числе JNJ-10280205, JNJ-10287069, lodenafil и SLX-2101 [2].

К терапии первой линии при лечении пациентов с СНМП/ДГПЖ относят препараты из группы альфа1-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы или их комбинацию. В 2011 г. FDA (Food and Drug Administration, United States) одобрила в качестве терапии пациентов с СНМП и/или ДГПЖ применение тадалафила 5 мг 1 раз в сутки [3, 4]. В Guidelines EAU 2016 г. отмечено, что ежедневное применение тадалафила в дозе 5 мг рекомендовано для терапии СНМП, и что препарат имеет схожую эффективность с альфа1-адреноблокаторами [1].

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 основан на увеличении внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры детрузора, предстательной железы и уретры (рис. 3) [5]. Кроме того, применение ингибиторов ФДЭ-5 может увеличивать кровоснабжение и оксигенацию нижних отделов мочевых путей [6], а также уменьшать хроническое воспаление в предстательной железе и мочевом пузыре [7].

Проведенный анализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) [8] показал, что применение ингибиторов ФДЭ-5 приводит к значительному снижению выраженности сопутствующих СНМП, суммы баллов по шкале IPSS, а также повышению качества жизни и суммарного балла Международного индекса эректильной функции (шкала IIEF – International Index of Erectile Function) (табл. 3).

**Таблица 2.** Фармакокинетические свойства доступных препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5 [1, 5]

Препарат	Дозировка, мг	Рекомендуемая суточная доза, мг	$t_{max}$ , мин	$t_{1/2}$	Эффективность, %	Побочные эффекты
Тадалафил	2,5, 5, 10 и 20	1 x 2,5–20	120	17,5	>65	Гиперемия, боль в спине, миалгия
Силденафил	25, 50 и 100	1 x 25–100	30–60	4–8	>65	Головная боль, гиперемия, диспепсия
Варденафил	2,5, 5, 10 и 20	2 x 10	30–60	4–8	>65	Головная боль, гиперемия, диспепсия
Уденафил	100 и 200	1 x 200	60–90	11–13	>65	Гиперемия, заложенность носа, головная боль
Мироденафил	50 и 100	1 x 100	75	2,5	>65	Гиперемия, головная боль, тошнота, покраснение глаз
Аванафил	50 и 100	2 x 100	30–45	3–5	>65	Головная боль, гиперемия, заложенность носа, назофарингит, боль в спине

Проведенный в 2014 г. X. Wang и соавт. [15] метаанализ, включавший 64 РКИ (28 196 участников), показал, что среди существующих медикаментозных препаратов для лечения СНМП у мужчин именно комбинация альфа1-адреноблокаторов с ингибиторами ФДЭ-5 обеспечивает максимальную эффективность в снижении общего балла IPSS, симптомов накопления и опорожнения, а также повышения максимальной скорости мочеиспускания (рис. 4). Потенциально возможные механизмы действия ингибиторов ФДЭ-5 в лечении СНМП/ДГПЖ показаны на рисунке 5 [2].

Первое исследование по оценке клинической эффективности ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил) в группе мужчин с СНМП, ДГПЖ и ЭД было проведено К. Sairam и соавт. [16] в 2002 г. Спустя 3 месяца после лечения авторами было отмечено снижение суммарного балла по шкале IPSS и увеличение суммарного балла по шкале IIEF. С тех пор эффективность ингибиторов ФДЭ-5 была широко исследована, в частности, у лекарственного препарата тадалафил, различные дозировки которого (2,5; 5; 10 и 20 мг) были также оценены во многих РКИ. Проведенное М. Oelke и соавт. [17] РКИ показало, что в группе больных с СНМП/ДГПЖ, принимавших тадалафил (5 мг ежедневно), удовлетворенность лечением была выше по сравнению с группой больных, ежедневно принимавших тамсулозин (0,4 мг) или плацебо.

Большинство исследований показали, что применение ингибиторов ФДЭ-5 приводит к снижению общего суммарного балла IPSS, симптомов накопления и опорожнения не только в группе больных с СНМП/ДГПЖ, но также в группе больных, перенесших оперативное лечение по поводу рака предстательной железы, являясь в данном случае терапией первой линии [18–20].

## ВЫВОДЫ

Тадалафил 5 мг является единственным одобренным лекарственным препаратом для лечения СНМП у мужчин как с ЭД, так и без нарушения эректильной функции. Сочетанное

**Таблица 3. Эффективность тадалафила 2,5; 5; 10 и 20 мг при СНМП**

Автор, год	Длительность (нед.)	Препарат, дозировка	Число пациентов	IPSS (%)	Q <sub>max</sub> (мл/сек)	PVR	УД
McVary и соавт. (2007) [9]	12	Плацебо	143	-1,7 (-9,3%)	+0,9	-2,6	1b
		Тадалафил 1 × 5–20 мг/день	138	-3,8 (-21,7%)*	+0,5	+1,4	
Roehrborn и соавт. (2008) [10]	12	Плацебо	211	-2,3 (-13,3%)	+1,2	+4,81	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	208	-3,9 (-22,2%)*	+1,4	+12,1	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	212	-4,9 (-28,2%)*	+1,6	+6,6	
		Тадалафил 1 × 10 мг/день	216	-5,2 (-29,1%)*	+1,6	+10,6	
		Тадалафил 1 × 20 мг/день	209	-5,2 (-30,5%)*	+2,0	-4	
Porst и соавт. (2009) [11]&	12	Плацебо	115	-2,1	+1,9	-6,8	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	113	-3,6*	+1,4	+8,6*	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	117	-4,2*	+1,7	-1,8	
		Тадалафил 1 × 10 мг/день	120	-4,7*	+1,3	+3,8	
		Тадалафил 1 × 20 мг/день	116	-4,7*	+2,0	-14,0	
Egerdie и соавт. (2012) [12]&	12	Плацебо	200	-3,8 (-20,9%)	+1,2	-3,0	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	198	-4,6 (-25,3%)	+1,7*	-8,4	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	208	-6,1* (-33,0%)	+1,6	-2,0	
Yokoyama и соавт. (2012) [13]&	12	Плацебо	154	-3,0 (-17,9%)	+2,2	-1,2	1b
		Тадалафил 1 × 2,5 мг/день	151	-4,8* (-28,9%)	+1,6	-0,1	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	155	-4,7* (-27,3%)	+1,3	-2,9	
Oelke и соавт. (2012) [14]&	12	Плацебо	172	-4,2 (-24,1%)	+1,2	-1,2	1b
		Тамсулозин 1 × 0,4 мг/день	168	-5,7* (-33,9%)	+2,2*	-10,2	
		Тадалафил 1 × 5 мг/день	171	-6,3* (-36,6%)	+2,4*	-4,6	
Gacci и соавт. (2012) [8]	6–12	Плацебо	964				1a
		иФДЭ-5 (любой)	2 250	Δ -2,8*	0,0	-α	
		α <sub>1</sub> -блокатор	107				
		α <sub>1</sub> -блокатор + иФДЭ	109	Δ -1,8**	Δ +1,5**		

& В исследование включали пациентов с эректильной дисфункцией и сопутствующими СНМП;

\* статистически значимо по сравнению с плацебо (p < 0,05); статистически значимо по сравнению с исходным значением (p < 0,05); \*\* статистически значимо по сравнению с α-блокатором (p < 0,05).

Q<sub>max</sub> – максимальная скорость мочеиспускания, оцененная при урофлоуметрии; PVR (post-void residual) – объем остаточной мочи; УД – уровень доказательности.

