

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.

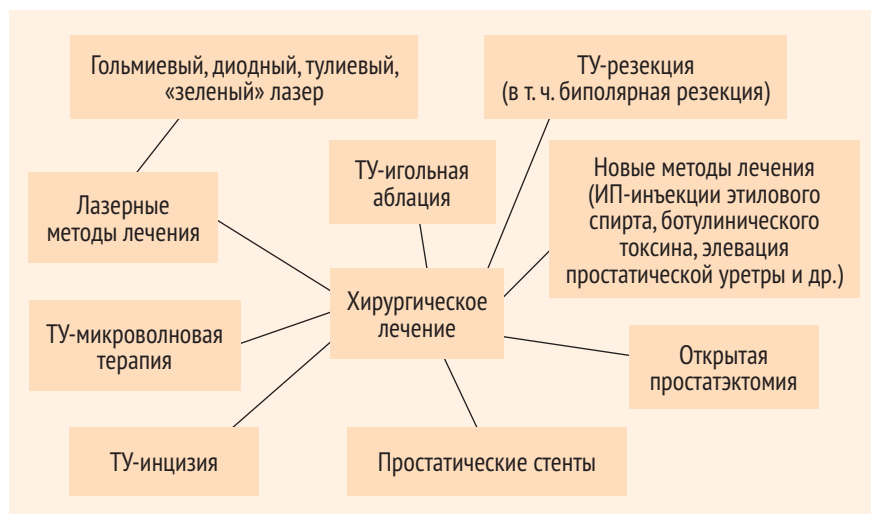
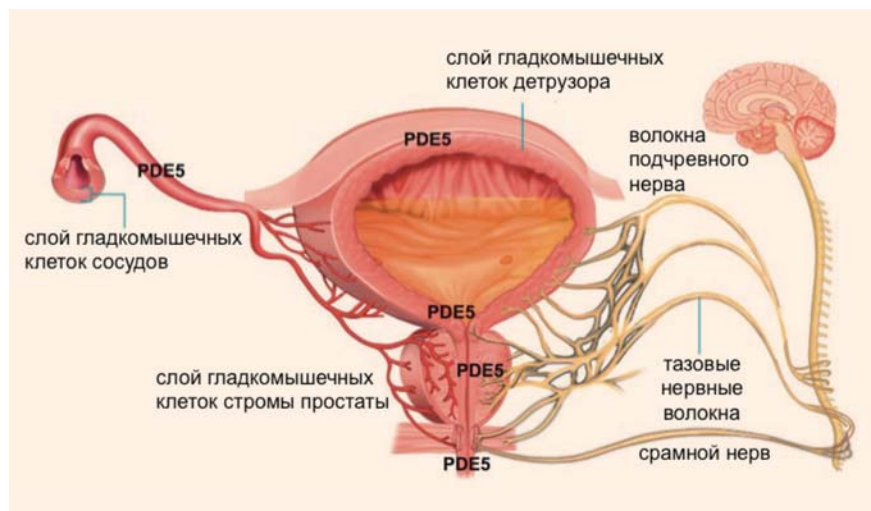
Цель исследования. Провести обзор существующих данных по оценке эффективности использования препарата тадалафил в клинической практике у пациентов с СНМП.

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"> → Антагонисты α_1-адренорецепторов (α_1-блокаторы) + α_1-блокаторы 	Альфузозин Доксазозин Тамсулозин Теразозин
<ul style="list-style-type: none"> → Ингибиторы 5α-редуктазы + 5α-редуктазы 	Дутастерид Финастерид
<ul style="list-style-type: none"> → Антагонисты мускариновых рецепторов 	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 β_3 -адренорецепторов	Мирабегрон
<p>Возможна комбинация α_1-блокаторов с ингибиторами 5α-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

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

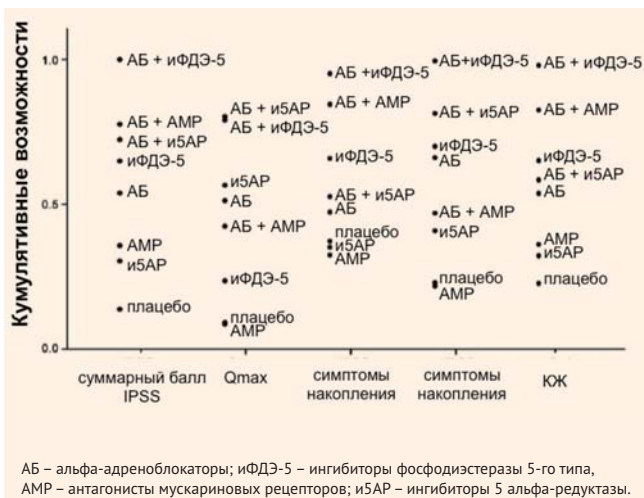
Автор, год	Длительность (нед.)	Препарат, дозировка	Число пациентов	IPSS (%)	Q _{max} (мл/сек)	PVR	УД
McVary и соавт. (2007) [9]	12	Плацебо	143	-1,7 (-9,3%)	+0,9	-2,6	1b
		Тадалафил 1 × 5–20 мг/день	138	-3,8 (-21,7%)*	+0,5	+1,4	
Roehrborn и соавт. (2008) [10]	12	Плацебо	211	-2,3 (-13,3%)	+1,2	+4,81	1b
		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 ₁ -блокатор	107				
		α ₁ -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_{max} – максимальная скорость мочеиспускания, оцененная при урофлоуметрии; PVR (post-void residual) – объем остаточной мочи; УД – уровень доказательности.

Рисунок 4. Влияние совместного применения различных видов пероральных лекарственных средств на максимальную скорость мочеиспускания (Q_{max}), качество жизни (КЖ) и симптомы накопления и опорожнения



применение ингибиторов ФДЭ-5 с альфа-блокаторами является эффективным средством для пациентов с СНМП/ДППЖ. Таким образом, пациенты, имеющие в анамнезе и СНМП, и ЭД, могут получить максимальную выгоду от применения тадалафила [21]. Проводимые в настоящее время различные фазы доклинических и клинических исследований оценивают возможное применение ингибиторов ФДЭ-5

при других заболеваниях, таких как приапизм, преждевременная эякуляция, болезнь Пейрони, гиперактивный мочевой пузырь, женские сексуальные дисфункции и др.



Рисунок 5. Механизмы действия лекарственных препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5



ЛИТЕРАТУРА

- European Association of Urology [internet]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2016.pdf>.
- Zhang WH, Zhang XH. Clinical and preclinical treatment of urologic diseases with phosphodiesterase isoenzymes 5 inhibitors: an update Asian. *J Androl*, 2015 Nov 27. doi: 10.4103/1008-682X.167721. [Epub ahead of print].
- Lowe G, Costabile RA. 10-Year analysis of adverse event reports to the Food and Drug Administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors. *J Sex Med*, 2012 Jan, 9(1): 265-270.
- Cantrell MA, Baye J, Vouri S.M. Tadalafil: a phosphodiesterase-5 inhibitor for benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy*, 2013 Jun, 33(6): 639-649.
- Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L, et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013 Mar, 63(3): 506-516.
- Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, et al. 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 Oct, 8(10): 2746-2760.
- Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comeglio P, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate*, 2013 Sep, 73(15): 1391-1402.
- Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2012 May, 61(5): 994-1003.
- McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2007 Apr, 177(4): 1401-1407.
- Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol*, 2008 Oct, 180(4): 1228-1234.
- Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2009 Oct, 56(4): 727-735.
- Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med*, 2012 Jan, 9(1): 271-281.
- Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, Wang CJ, Imaoka T, Morisaki Y, et al. Int Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *J Urol*, 2013 Feb, 20(2): 193-201.
- Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*, 2012 May, 61(5): 917-925.
- Wang X, Wang X, Li S, Meng Z, Liu T, Zhang X. Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*, 2014 Sep 12, 9: e107593.
- Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas T, Boustead G, Hanbury D. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BIU Int*, 2002 Dec, 90: 836-839.
- Oelke M, Giuliano F, Baygani SK, Melby T, Sontag A. Treatment satisfaction with tadalafil or tamsulosin vs placebo in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH): results from a randomised, placebo-controlled study. *BIU Int*, 2014 Oct, 114: 568-575.
- Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 2004 Sep, 172: 1036-1041.
- Wang X, Wang X, Liu T, He Q, Wang Y, Zhang X, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *PLoS One*, 2014 Mar, 9: e91327.
- Govorov A, Kasyan G, Priymak D, Pushkar D, Sorsaburu S. Tadalafil in the management of lower urinary tract symptoms: a review of the literature and current practices in Russia Cent European. *J Urol*, 2014 Mar, 67: 167-177.
- Tamimi NA, Mincin I, Haughie S, Lamb J, Crossland A, Ellis P, et al. 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. *BIU Int*, 2010 Sep, 106: 674-680.