

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.009>



Ниткин Д.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии симптомов нижних мочевых путей у мужчин

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.07.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) значительно улучшают эректильную функцию у мужчин и являются перспективной группой лекарственных средств для лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). В статье представлен обзор применения данной группы лекарственных средств в лечении симптомов нижних мочевых путей у мужчин с позиции доказательной медицины. Тадалафил является ингибитором ФДЭ-5 с доказанной эффективностью применения у пациентов с СНМП с эректильной дисфункцией или без эректильной дисфункции. Тадалафил имеет высокую биодоступность, оптимальную продолжительность действия и надежный профиль безопасности.

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

Nitkin D.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.07.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

PDE-5 inhibitors significantly improve erectile function in men and are a promising group of drugs for the treatment of patients with lower urinary tract symptoms (LUTs). The article presents an overview of the use of PDE-5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms in men from the standpoint of evidence-based medicine. Tadalafil is a PDE-5 inhibitor with proven efficacy in patients with LUTs with or without erectile dysfunction. Tadalafil has high bioavailability, optimal duration of action and a reliable safety profile.

Keywords: PDE-5 inhibitors, lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, treatment

Эпидемиологические данные последних лет указывают на четкую взаимосвязь между симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и эректильной дисфункцией (ЭД) [4, 6, 7]. Оба состояния являются возраст-ассоциированными и существенно снижают качество жизни современного мужчины. Понятие СНМП было введено для описания наиболее часто встречаемых проявлений нарушений акта мочеиспускания, которые делят на симптомы наполнения (поллакиурия, никтурия, urgentные позывы), симптомы опорожнения (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, странгурия) и симптомы после мочеиспускания (подтекание, дриблинг). Под эректильной дисфункцией понимают нарушение половой функции у мужчин, проявляющееся неспособностью достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для совершения полового акта. Проведенные исследования показали высокую корреляцию степени выраженности и скорости прогрессирования ЭД у мужчин с СНМП, что невозможно объяснить только тем, что эти заболевания встречаются в сходных возрастных группах [2, 4, 6, 7].

Так, Lukacs et al., проведя исследование на 5894 мужчинах, сделали одно из первых научно обоснованных заключений о взаимосвязи эректильной дисфункции с СНМП, вызванными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). При этом риск развития ЭД у пациентов с СНМП оказался на 40% выше по сравнению с контрольной группой. Braun et al., выполнив анкетирование 5000 мужчин в возрасте от 30 до 80 лет, установили сочетание СНМП и ЭД у 72,2%, и лишь у 27,7% мужчин СНМП были без ЭД [4].

ЭД и СНМП имеют общие факторы риска: возраст, курение, стрессы, ожирение, метаболический синдром, возрастной андрогенный дефицит, малоподвижный образ жизни и депрессивные состояния, но патофизиологические взаимосвязи ЭД и СНМП окончательно не определены. В настоящее время существуют четыре теории, подтверждающие эту взаимосвязь:

- 1) теория уменьшения синтеза оксида азота (NO) в эндотелии органов малого таза;
- 2) теория метаболического синдрома и автономной гиперактивности вегетативной нервной системы;
- 3) теория увеличения активности Rho-киназы (фермента, регулирующего тонус гладкой мускулатуры);
- 4) теория атеросклероза сосудов малого таза.

Перечисленные выше механизмы могут действовать как отдельно, так и дополняя друг друга [4, 6, 7].

Важную роль в понимании взаимосвязи ЭД и СНМП играет оксид азота (NO). NO (нейронального или эндотелиального происхождения) проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, приводя к усиленному образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). При этом изменяется проницаемость кальциевых и калиевых каналов, что приводит к расслаблению миоцитов шейки мочевого пузыря, задней уретры и простаты (Ehren et al.).

Также важно отметить скоординированное с эффектом NO-ергического механизма участие холин- и адренергических компонентов регуляции автономной нервной системы (угнетение нейротрансмиссии в уретральные и мочепузырные афферентные волокна). Повышение тонуса в ЦНС за счет увеличения продукции цГМФ способствует расслаблению гладких миоцитов, а расщепление цГМФ фосфодиэстеразой пятого типа (ФДЭ-5) приводит к снижению его активности и сокращению гладкомышечной клетки. Кроме того, оксид азота может участвовать в мочеиспускании как нейромедиатор, подавляя рефлекторные проводящие пути спинного мозга и нейротрансмиссию в уретре, простате и мочевом пузыре [4].

Таким образом, факторы, влияющие на продукцию NO и цГМФ, опосредованно будут повышать тонус шейки мочевого пузыря и задней уретры и поддерживать СНМП, а также определять качество эректильной функции.

Параметры метаболического синдрома (гипергликемия, ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия) и автономная гиперактивность вегетативной нервной системы также коррелируют с частотой развития ЭД и СНМП. Нарушение эрекции полового члена может быть обусловлено повышенным тонусом симпатической системы. В то же время исследование McVary et al. показало, что автономная гиперактивность вегетативной нервной системы ведет к возникновению СНМП [7].

Другое объяснение связано с пролиферативными процессами в предстательной железе на фоне возрастного андрогенного дефицита и метаболического синдрома. Метаболический синдром сопряжен со снижением чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность) и гиперинсулинемией, что приводит к стимуляции инсулиноподобного фактора роста – одного из основных активаторов пролиферативных процессов в предстательной железе [4].

Еще одной теорией сопряженного развития ЭД и СНМП может быть теория возрастного увеличения активности Rho-киназы – фермента, регулирующего тонус гладкой мускулатуры. Rho-киназа оказывает влияние на ряд факторов, в том числе и на уменьшение активности NO, ведущих к повышению тонуса гладкомышечных клеток, способствующих возникновению ЭД и СНМП, что является связующим механизмом между данными заболеваниями. Повышенная активность Rho-киназы наблюдается при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме.

Теория атеросклероза сосудов малого таза объясняет развитие СНМП и ЭД вследствие атеросклеротического поражения сосудов полового члена, мочевого пузыря, уретры и предстательной железы. Развивающаяся при этом хроническая ишемия приводит к замещению гладкомышечных элементов фиброзной тканью, что проявляется снижением сократительной способности гладкомышечного аппарата нижних мочевых путей. Это приводит к снижению эластичности и растяжимости уретры, шейки мочевого пузыря, детрузора, что лежит в основе СНМП, а уменьшение диаметра кавернозных артерий и эластичности кавернозных тел приводит к ЭД.

Таким образом, вышеизложенные механизмы указывают на патофизиологическую общность развития СНМП и ЭД, что объясняет эффективность лекарственных средств для лечения ЭД при терапии СНМП. В первую очередь это касается ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) [4, 5, 8]. В настоящее время данная группа препаратов относится к первой линии терапии ЭД вследствие их высокой эффективности. При этом, влияя на активность ФДЭ-5, они не только улучшают эректильную функцию, но и существенно снижают проявления СНМП. Проведенные

рандомизированные контролируемые исследования применения ингибиторов ФДЭ-5 показали значительное уменьшение симптомов нижних мочевых путей и улучшение эректильной функции (ЭФ) у мужчин, имеющих одно состояние или оба состояния. Первые данные об эффективности ингибиторов ФДЭ-5 в терапии СНМП получены уже более 10 лет назад и указывали на их достоверную эффективность по сравнению с плацебо (Sairam et al. (2002), Montorsi et al. (2004), Truss et al. (2006)). Исследования Fibbi et al. (2010) показали, что ФДЭ-5 преимущественно локализуется в эндотелии сосудов и миоцитах мочевого пузыря, простаты и уретры, при этом экспрессия м-РНК ФДЭ-5 более выражена в мочевом пузыре. Porst et al. (2008) считают, что ингибиторы ФДЭ-5 оказывают свой положительный эффект на СНМП за счет более выраженного влияния на детрузор, а не на простату, оказывая не только миолитический, но и трофический эффект за счет улучшения кровообращения. Ингибиторы ФДЭ-5 повышают концентрацию и продлевают активность внутриклеточного цГМФ, снижая тонус гладкой мускулатуры детрузора, простаты и уретры, что отражается в устойчивом снижении IPSS на 17–35% (Management of Non-neurogenic Male LUTS, EAU Guidelines, 2023). Применение ингибиторов ФДЭ-5 вызывает стабилизацию синтеза NO в органах мочеполовой системы, оказывая положительный эффект на динамическую систему NO/NO-синтаза/ФДЭ-5, что может свидетельствовать о новой стратегии патогенетической терапии СНМП (S. Uckert, M. Oelke, 2011). Метаанализ проведенных исследований позволил сделать вывод о том, что ингибиторы ФДЭ-5 могут существенно уменьшить СНМП и улучшить эректильную функцию у мужчин с ДГПЖ и являются перспективным вариантом лечения пациентов с СНМП [4].

В настоящее время доступны четыре формулы ингибиторов ФДЭ-5 для терапии эректильной дисфункции: силденафил, тадалафил, варденафил и аванафил, однако только тадалафил (5 мг один раз в сутки) лицензирован для лечения СНМП у мужчин [4].

Кокрановский обзор, включающий в общей сложности шестнадцать рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировал, что ингибиторы ФДЭ-5 снижают суммарный балл шкалы IPSS, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, а также улучшают качество жизни, существенно не влияя на максимальную скорость мочеиспускания. Однако открытое уродинамическое исследование, включившее 71 пациента, показало значительное улучшение как симптомов мочеиспускания, так и симптомов накопления, подтвержденное увеличением скорости потока мочи с 7,1 до 9,1 мл/с. Большинство исследований было ограничено кратковременным лечением продолжительностью до 12 недель. Метарегрессия показала, что наибольшую пользу от лечения ингибиторами ФДЭ-5 получают молодые мужчины с низким индексом массы тела и более тяжелыми СНМП [4].

Особый интерес представляет комбинация ингибиторов ФДЭ-5 с α -адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы. Метаанализ пяти РКИ показал, что комбинированная терапия с α -адреноблокаторами значительно улучшила показатели IPSS (–1,8), IIEF (+3,6) и максимальной скорости мочеиспускания (+1,5 мл/с) по сравнению с монотерапией α -адреноблокаторами. Комбинация тадалафила и финастерида обеспечила значительное раннее улучшение симптомов мочеиспускания, а также значительное улучшение симптомов накопления и качества жизни. При этом комбинированная терапия хорошо переносилась и улучшала эректильную функцию [1, 3, 4].

На сегодняшний день только тадалафил в дозе 5 мг один раз в день официально лицензирован для лечения СНМП у мужчин с ЭД или без нее (уровень доказательности – 1а, уровень рекомендаций – сильный (Management of Non-neurogenic Male LUTS, EAU Guidelines, 2023)). В настоящее время в Республике Беларусь доступен ингибитор ФДЭ-5 отечественного производства – Тадалис, содержащий тадалафил, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг и 20 мг, выпущенный на фармацевтическом предприятии СП ООО «ФАРМЛЭНД». Тадалис изначально рекомендован для лечения эректильной дисфункции, однако в суточной дозе 5 мг в течение 3 месяцев может быть эффективным у пациентов с СНМП, обусловленными ДГПЖ с эректильной дисфункцией или без эректильной дисфункции.

Таким образом, ингибиторы ФДЭ-5, которые традиционно используются как лекарственные средства первой линии терапии ЭД, являются эффективными при лечении СНМП на фоне ДГПЖ. Это в первую очередь объясняется общими этиопатогенетическими механизмами развития данных состояний. Можно с уверенностью говорить о появлении новой эффективной группы лекарственных средств для лечения СНМП (Management of Non-neurogenic Male LUTS, EAU Guidelines, 2023). Особый интерес представляет комбинированная терапия ингибиторами ФДЭ-5 с другими лекарственными средствами для лечения СНМП. Это позволяет ускорить и усилить терапевтический эффект. Однако необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами с целью оптимизации режимов лечения у различных категорий пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kasyan G.R., Konovalov I.V. Modern possibilities of combined therapy of symptoms of the lower urinary tract against the background of benign prostatic hyperplasia in men. *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2016;3(2):37–44. (in Russian)
2. Krivoborodov G.G. Lower urinary tract symptoms. *Urologiya*. 2014;1:49–54. (in Russian)
3. Pushkar' D.Yu., Rasner P.I., Bormotin A.V., Vasil'ev A.O. *Combination therapy for benign prostatic hyperplasia: guidelines No. 17*. М.: ООО "ID "ABV-press". 2019; 35 p. (in Russian)
4. Cornu J.-N.L. *EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS [Electronic resource]; Eur. Assoc. of Urology*. 2023. Available at: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-Non-neurogenic-Male-LUTS-2023> (accessed 07.07.2023).
5. Zhao C., Kim S.H. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Urology*. 2010.
6. Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: a common approach. *BJU Int*. 2008;101(Suppl 3):22–26.
7. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int*. 2006;97(Suppl 2):23–28; discussion 44–25.
8. Roehrborn C.G., McVary K.T., 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;180:1228–1234.