

33. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Острый цистит: подходы к выбору antimicrobial терапии. *Cons. Med.* 2010; 12 (4): 48–53.
34. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей. Под ред. НАЛопаткина, Т.С.Перепановой. М.: Литтера, 2012.
35. Bjerklund Jobansen TE. *NAUTI: An update, 24 Annual EAU Congress 2009.*
36. Faulkner RD, Yocobi LA, Barone JS et al. Pharmacokinetic profile of cefixime in man. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 963–70.
37. Faulkner RD, Fernandez P, Lawrence G et al. Absolute bioavailability of cefixime in men. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 700–6.
38. Healy D, Sabai J, Sterling L et al. Influence of ar/mg-containing antacids (a) on the pharmacokinetics (pk) of cefixime (c). *Clin Pharmacol Therap* 1989; 45: 164.
39. *Cephalosporins and Related Antibiotics. Drug Facts and Comparison.* St. Luis, 2007.
40. Brogden RN, Campoli-Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38: 524–50.
41. Faulkner RD, Bobaychuk W, Desjardings RE et al. Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 807–12.
42. Matsumoto Y, Kojo H, Kamimura T et al. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. *Chemotherapy* 1985; 33: 123–33.
43. Neu HC. In vitro activity of a new broad spectrum b-lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 958–62.
44. O'Grady FW, Cowlishaw WA, Eley AR et al. Turbidometric studies of the effect of fk027 on the growth of aerobic and anaerobic bacteria. 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 23–28 June, 1985 Japan Convention Services, INC 1985.
45. Asbach HW. Single dose oral administration of cefixime 400 mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea. *Drugs* 1991; 42: 10–3.
46. Levenstein J, Summerfield PJ, Fourie S et al. Comparison of cefixime and co-trimoxazole in acute uncomplicated urinary tract infection. A double-blind general practice study. *South Afr Med J* 1986; 70: 455–60.
47. Irvani A, Richard G, Johnson D, Bryant A. A double-blinding, multicenter comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patient. *Am J Med* 1988; 85: 17–25.
48. Mensa J, Moreno-Martinez A, Martinez J et al. Treatment of acute uncomplicated pyelonephritis (aup): A randomized trial comparing 7- vs. 14-day therapy. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 39: 26–9.
49. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79–86.
50. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Остроумова М.В. Место современных бета-лактамов антибиотиков в терапии инфекций мочевых путей у беременных. *Урология.* 2009; 5: 14–7.
51. Рафальский В.В. и др. Современные подходы к antimicrobial терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2009; 4: 55–9.
52. Andreu A, Alos J, Gobernado M et al. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2005; 1: 1–3.
53. Sanchez Merino JM, Guillan Maquieira C, Fuster Foz C et al. Evolution of *Escherichia coli* antibiotic resistances in urine samples from the community. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 776–80.
54. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей с позиций современного состояния антибиотикорезистентности. *Рос. мед. журн.* 2006; 27: 1998–2005.
55. Hummers-Pradier E, Koch M, Obse AM et al. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 256–61.

## Тадалафил в лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей: обзор литературы и существующей клинической практики в России

А.В.Говоров, Г.Р.Касян, А.О.Васильев, Д.Ю.Пушкарь  
Кафедра урологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова  
Минздрава России

### Введение

В целом и эректильная дисфункция (ЭД), и симптомы нижних мочевых путей (СНМП), обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), часто встречаются у мужчин, при этом частота обоих заболеваний с возрастом увеличивается [1–6]. Результаты популяционных исследований указывают на то, что СНМП возникают по крайней мере иногда почти у 72% мужчин среднего возраста [1–3], в то время как частота ЭД варьирует от 2% у мужчин в возрасте моложе 40 лет до 86% у мужчин от 80 лет и старше [4]. Несмотря на то что отличия в методиках проведения осложняют сравнение, недавнее исследование мужчин в возрасте 20–75 лет (n=1225) в обществе и условиях медицинских учреждений (без выявленных урологических заболеваний) в Российской Федерации показало, что симптомы ЭД присутствуют примерно у 90% респондентов. Причины такой высокой частоты ЭД неоднозначны, но возможные факторы могут включать в себя выборку (мужчины в России) с высокими показателями факторов риска ЭД (например, сердечно-сосудистыми заболеваниями) и неэффективность традиционного лечения ЭД в России. Частота СНМП (в соответствии с Международной си-

стемой суммарной оценки заболеваний ПЖ, International Prostate Symptom Scores – IPSS) в исследовании превышала 60%, при этом симптомы умеренной или выраженной тяжести были отмечены примерно у 29% респондентов [5]. Высокая частота СНМП/ДГПЖ в российской выборке может быть следствием, отчасти, субъективного восприятия вопросов респондентами. Или же действительно повышенная частота СНМП/ДГПЖ может иметь место с учетом относительно низкой продолжительности жизни мужчин в России по сравнению с западными странами и более ранними проявлениями разных заболеваний.

Веские эпидемиологические доказательства указывают на корреляцию между СНМП и ЭД [7, 8]. Кельнское исследование мужчин (Cologne Male Survey), включавшее примерно 4500 пациентов в Германии в возрасте от 30 до 80 лет, показало, что частота СНМП у мужчин, страдающих ЭД, составляет примерно 72% по сравнению с 38% у мужчин с нормальной эрекцией [9]. СНМП является независимым фактором риска развития ЭД [9]. При проведении Международного исследования стареющих мужчин (Multinational Survey of the Aging Male – MSAM-7) – крупного исследования, включавшего более 12 тыс. респондентов из 6 европейских стран

и США, – сексуальные расстройства и связанное с ними беспокойство в значительной степени коррелировали с возрастом и степенью тяжести СНМП [10]. Наличие и степень тяжести СНМП являлись независимыми факторами риска сексуальной дисфункции. В России эпидемиологические факты также указывают на то, что СНМП/ДГПЖ и ЭД сопутствуют друг другу. Мета-анализ данных исследования по подгруппе мужчин с дисфункцией, связанной с опорожнением (n=767), показал сильную корреляцию с симптомами ЭД примерно в 18% и умеренную корреляцию в 10% случаев. Примерно в 2/3 случаев корреляция между СНМП и симптомами ЭД была слабой. Истинная корреляция между СНМП и ЭД может быть еще более выраженной, чем отмечено в данном исследовании, так как пациенты в России обычно указывают только основные жалобы и пропускают сопутствующие симптомы как менее важные или незначимые.

**Текущая ситуация в клинической практике лечения ДГПЖ**

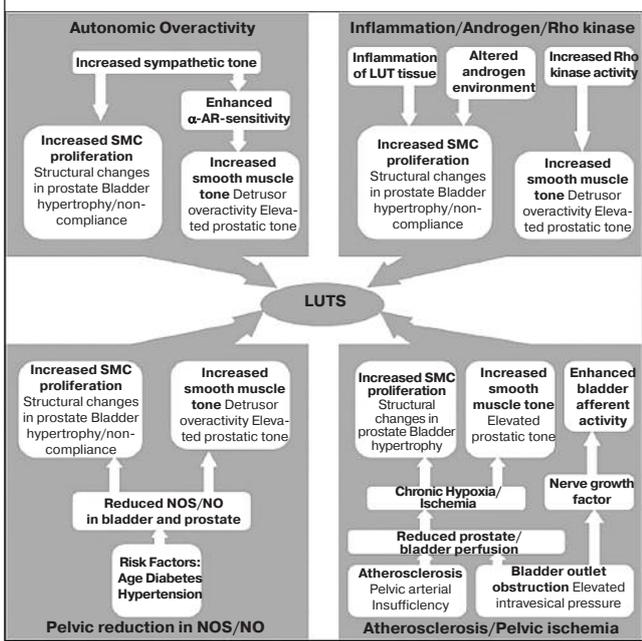
При наличии умеренных или тяжелых СНМП, вызванных ДГПЖ, лекарственная терапия является стандартом в лечении пациентов, не соответствующих критериям для хирургического вмешательства [11, 12]. Тем не менее в разных странах Европы существуют отличия, касающиеся назначений препаратов, связанных с ДГПЖ [13]. Ретроспективный анализ данных, полученных в 19 странах Европы, показал, что назначение препаратов для лечения СНМП/ДГПЖ увеличилось, хотя в разных странах Европы назначенные препараты, связанных с ДГПЖ, сильно различались. В период между 2004 и 2008 гг. количество назначений, связанных с ДГПЖ, возросло: от 22% – во Франции и до 145% – в Венгрии, при этом градиент назначений увеличивался от северных к южным странам. Антагонисты  $\alpha_1$ -адренорецепторов ( $\alpha$ -адреноблокаторы –  $\alpha$ -АБ) являлись наиболее широко назначаемыми препаратами, в то время как применение ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы осталось на прежнем уровне или лишь немного возросло в течение периода проведения исследования. Несмотря на отсутствие научных доказательств, фитотерапия составляла

до 40% всех назначений и являлась специфичной для определенных стран.

Сведения по текущей ситуации с лечением СНМП/ДГПЖ в России весьма скудные, при этом разные регионы в очень большой степени отличаются друг от друга. Имеющиеся данные по назначениям из 5 российских городов за апрель 2007 г. указывают на то, что  $\alpha$ -АБ являются важным компонентом в лекарственной терапии, а ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы – 5% или комбинированная терапия ( $\alpha$ -АБ + ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы) – 10% составляют лишь малую часть всех назначений [14]. Фитотерапия представляет собой основной элемент лечения и составляет примерно 50% всех назначений. В настоящий момент ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), или антимускириновые средства, составляют лишь небольшой процент от всех назначаемых препаратов для лечения СНМП/ДГПЖ в России.

В руководстве 2013 г. по лечению СНМП у мужчин (включая доброкачественную обструкцию ПЖ), опубликованном Европейской ассоциацией урологов (EAU), а также руководстве, подготовленном Американской урологической ассоциацией (AUA), рекомендуется применение нескольких разных вариантов фармакотерапии для лечения СНМП в зависимости от клинической ситуации [11, 12]. Препаратами 1-й линии в лекарственной терапии мужчин с СНМП от умеренной до выраженной тяжести считаются  $\alpha$ -АБ и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы. Новейший класс лекарственных препаратов – ингибиторы ФДЭ-5 – также упомянут в руководстве (Guidelines) EAU 2013 г. В соответствии с данным руководством ингибиторы ФДЭ-5 применяются только у мужчин с СНМП, принимающих участие в клинических исследованиях. Впервые тадалафил был зарегистрирован для лечения СНМП/ДГПЖ в октябре 2011 г. в США Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), впоследствии он был зарегистрирован в Европейском союзе, России, Канаде, Израиле и нескольких странах Центральной и Южной Америки и Азии [15]. В России тадалафил, назначаемый 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, был зарегистрирован в январе 2012 г.

**Рис. 1. Частичное совпадение патофизиологических процессов при СНМП и ЭД может включать изменение биодоступности NO, повышение сократимости гладкой мускулатуры, атеросклероз и изменения уровня половых гормонов в крови [19].**



**Частичное совпадение патофизиологических процессов**

Было предложено несколько механизмов, объясняющих взаимосвязь между СНМП и ЭД (рис. 1), включая снижение повышенной активности синтазы оксида азота/оксида азота (NO) [16–20] и вегетативной нервной системы [16, 19–21]. Аномальная повышающая регуляция сигнального пути RhoA/Rho-киназы (ROCK), опосредующего сокращение гладкой мускулатуры, также может вносить свой вклад в отсутствие расслабления гладкой мускулатуры в ПЖ, уретре, шейке мочевого пузыря и половом члене [17–20]. Повышающая регуляция сигнального пути ROCK была связана с ишемией органов таза и/или атеросклерозом кровеносных сосудов, снабжающих органы таза [19], что связано с ЭД и является патофизиологическим фактором риска развития СНМП [16, 19, 20]. Изменение уровня андрогенов и воспаление также представляют собой дополнительные патофизиологические факторы риска развития СНМП и ЭД [16, 19].

Так как ФДЭ-5 в больших количествах экспрессируется в мочевом пузыре, ПЖ и уретре, гладкие мышцы и сосудистая сеть в данных органах представляют собой потенциальные цели для ингибиторов ФДЭ-5. Было показано, что ингибиторы ФДЭ-5 способствуют расслаблению гладкой мускулатуры простаты, мочевого пузыря и уретры за счет повышения активности NO/циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [22, 23]. Кроме того, блокировка ФДЭ-5 снижает активность

Таблица 1. Краткий обзор клинических исследований тадалафила, назначаемого 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ

Автор	Популяция	Число пациентов	Дизайн исследования/лечение	Результаты	Комментарии
<b>Плацебо-контролируемые исследования</b>					
C. Roehrborn и соавт., 2008 [33]	СНМП/ДГПЖ	1058	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, диапазон доз (12 нед)</li> <li>Тадалафил 2,5, 5, 10 или 20 мг</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 2,5 мг (-3,9; <math>p=0,015^*</math>)</li> <li>Тадалафил 5 мг (-4,9; <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Тадалафил 10 мг (-5,2; <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Тадалафил 20 мг (-5,2; <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Плацебо (-2,3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшение IPSS на 4, 8 и 12 нед при применении тадалафила во всех дозах</li> <li>Клинически значимое улучшение IPSS</li> </ul>
G. Broderick и соавт., 2010 [35]	СНМП/ДГПЖ с/без ЭД	716 (ЭД) 340 (без ЭД)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ретроспективный анализ:</li> <li>рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, диапазон доз (12 нед)</li> <li>Тадалафил 2,5, 5, 10 или 20 мг (ЭД)</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS (осн. – КТ) С ЭД</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 2,5 мг (-4,3)</li> <li>Тадалафил 5 мг (-4,8)</li> <li>Тадалафил 10 мг (-5,3)</li> <li>Тадалафил 20 мг (-5,6)</li> <li>Плацебо (-2,4)</li> </ul> <p>Без ЭД</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 2,5 мг (-3,2)</li> <li>Тадалафил 5 мг (-5,3)</li> <li>Тадалафил 10 мг (-5,1)</li> <li>Тадалафил 20 мг (-4,5)</li> <li>Плацебо (-2,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшения IPSS существенно не отличались (подгруппа <math>p=0,352</math>/подгруппа <math>p=0,644</math>)</li> <li>Аналогичные эффекты наблюдались для IPSS, качества жизни, ДГПЖ</li> </ul>
C. Donatucci и соавт., 2011 [36]	СНМП/ДГПЖ	427	<ul style="list-style-type: none"> <li>Открытое исследование (52 нед)</li> <li>Тадалафил 5 мг (ЭД) – доза оценена в фазу открытого исследования</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Предварительно тадалафил 2,5 мг (-5,7)</li> <li>Предварительно тадалафил 5 мг (-5,0)</li> <li>Предварительно тадалафил 10 мг (-5,7)</li> <li>Предварительно тадалафил 20 мг (-4,6)</li> <li>Все (-5,0)</li> <li>Предварительно плацебо (-4,1)</li> </ul> <p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Предварительно тадалафил 2,5 мг (-2,5)</li> <li>Предварительно тадалафил 5 мг (0,2)</li> <li>Предварительно тадалафил 10 мг (-0,2)</li> <li>Предварительно тадалафил 20 мг (0,8)</li> <li>Все (-0,9)</li> <li>Предварительно плацебо (-2,2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>После 1 мес лечения мужчины, которые поменяли плацебо или тадалафил 2,5 мг на 5 мг, показали значительное снижение (<math>p&lt;0,01</math>) IPSS</li> <li>Мужчины, которые остались на терапии тадалафилем 5 мг или уменьшили дозу до 5 мг (с 10 или 20 мг), поддерживали улучшение IPSS</li> <li>Изменения в IPSS ирритативной и обструктивной оценки, IPSS, качества жизни и индекса ДГПЖ сохранялись после 1 года</li> </ul>
H. Porst и соавт., 2011 [37]	СНМП/ДГПЖ (IPSS $\geq 13$ , $Q_{max}$ от $\geq 4$ до $\leq 15$ мл/с)	325	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование</li> <li>Тадалафил 5 мг (ежедневно)</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 5 мг (-5,6; <math>p=0,004^*</math>)</li> <li>Плацебо (-3,6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клинически значимое улучшение IPSS</li> <li>Очевидное снижение IPSS после 1 нед и значимое после 4 нед (<math>p=0,003^*</math>)</li> <li>Нет существенного различия между исходной тяжестью СНМП или тяжести ЭД и изменений в общем IPSS</li> </ul>
R. Egerdie и соавт., 2012 [38]	СНМП/ДГПЖ с ЭД	606	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (12 нед, КТ)</li> <li>Тадалафил 2,5, 5 мг (ежедневно)</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 2,5 мг (-4,6; <math>p=NS^*</math>)</li> <li>Тадалафил 5 мг (-6,1; <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Плацебо (-3,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 5 мг значительно улучшает IPSS (накопление и опорожнение) и индекс влияния ДГПЖ (все <math>p&lt;0,001^*</math>) против плацебо к 12 нед</li> <li>Увеличение <math>Q_{max}</math> было небольшим в обеих группах, хотя незначительно значимым при применении тадалафила 2,5 мг (<math>p=0,027^*</math>)</li> </ul>
<b>Совместные исследования</b>					
H. Porst и соавт., 2013 [39]	СНМП/ДГПЖ с/без ЭД	1500	<ul style="list-style-type: none"> <li>Объединенные данные 4 международных, рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (12 нед)</li> <li>Тадалафил 5 мг (ежедневно)</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 5 мг (-5,0; <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Плацебо (-2,7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значительное улучшение IPSS (накопление и опорожнение), индекса влияния ДГПЖ и IPSS качества жизни (все <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Значительное улучшение IPSS независимо от тяжести СНМП (IPSS <math>&lt;20/\geq 20</math>), возраст (<math>\leq 65/&gt;65</math> лет), предыдущее использование <math>\alpha</math>-АБ, или ингибиторов ФДЭ-5, уровень общего тестостерона (<math>&lt;300/\geq 300</math> нг/дл), или ПСА (<math>\leq 40/&gt;40</math> нг/мл)</li> </ul>
H. Porst и соавт., 2013 [40]	СНМП/ДГПЖ с ЭД	1026	<ul style="list-style-type: none"> <li>Объединенные данные 4 международных, рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (12 нед); анализ ограничился мужчинами с ЭД</li> <li>Тадалафил 5 мг (ежедневно)</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил (-6,0; <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Плацебо (-3,6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значительное улучшение IPSS (накопление и опорожнение), индекса влияния ДГПЖ и IPSS, качество жизни (все <math>p&lt;0,001^*</math>)</li> <li>Нет значительного воздействия тяжести ЭД на IPSS (<math>p=0,463</math>)</li> <li>Улучшение МИЭФ-ЭФ не оказали существенного влияния на СНМП/ДГПЖ (<math>p=0,926</math>)</li> <li>Улучшение IPSS и МИЭФ-ЭФ слабо коррелирует (<math>r=-0,229</math>)</li> </ul>

Автор	Популяция	Число пациентов	Дизайн исследования/лечение	Результаты	Комментарии
G.Brock и соавт., 2013 [41]	СНМП/ДГПЖ с/без ЭД	1089 51 (ЭД) 338 (без ЭД)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Объединенные данные 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (12 нед)</li> <li>Тадалафил 5 мг (ежедневно)</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS С ЭД</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 5 мг (-5,7; <math>p &lt; 0,001^*</math>)</li> <li>Плацебо (-3,3)</li> </ul> <p>Без ЭД</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 5 мг (-5,4; <math>p &lt; 0,05^*</math>)</li> <li>Плацебо (-3,3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшение СНМП/ДГПЖ у мужчин с/без ЭД (<math>p=0,73</math>), IPSS, опорожнение (<math>p=0,69</math>), IPSS, накопление (<math>p=0,78</math>), индекс влияния ДГПЖ (<math>p=0,81</math>) и IPSS, качество жизни (<math>p=0,89</math>)</li> </ul>
<b>Тадалафил и <math>\alpha</math>-АБ Comparator</b>					
M.Oelke и соавт., 2012 [42]	СНМП/ДГПЖ (IPSS $\geq 13$ , $Q_{\max}$ от $\geq 4$ до $\leq 15$ мл/с)	511	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (12 нед)</li> <li>Тадалафил 5 мг (ежедневно)</li> <li>Тамсулозин 0,4 мг</li> <li>Плацебо</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Тадалафил 5 мг (-6,3; <math>p=0,001^*</math>)</li> <li>Тамсулозин (-5,7; <math>p=0,023^*</math>)</li> <li>Плацебо (-4,2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Индекс влияния ДГПЖ значительно увеличивался через 12 нед при приеме тадалафила (<math>p=0,003^*</math>) и тамсулозина (<math>p=0,026^*</math>)</li> <li>IPSS, качество жизни и удовлетворенность лечением значительно увеличивались при приеме тадалафила (оба <math>p &lt; 0,05^*</math>), но не при приеме тамсулозина (оба <math>p &gt; 0,1^*</math>)</li> <li><math>Q_{\max}</math> значительно увеличилась при приеме тадалафила (<math>p=0,009^*</math>) и тамсулозина (<math>p=0,014^*</math>)</li> </ul>
<b>Комбинированное лечение (тадалафил + ингибиторы 5<math>\alpha</math>-редуктазы)</b>					
A.Casabé и соавт., 2014 [53]	СНМП/ДГПЖ (IPSS $\geq 13$ , объем простаты $\geq 30$ см <sup>3</sup> )	695	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рандомизированное двойное слепое параллельное исследование (4, 12, 26 нед)</li> <li>Финастерид 5 мг/плацебо</li> <li>Финастерид 5 мг/тадалафил 5 мг</li> </ul>	<p>Среднее значение IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Финастерид 5 мг/тадалафил 5 мг (4 нед: -4,0; <math>p &lt; 0,001^{**}</math>; 12 нед: -5,2; <math>p &lt; 0,001^{**}</math>; 26 нед: -5,5; <math>p = 0,022^{**}</math>)</li> <li>Финастерид 5 мг/плацебо (4 нед: -2,3; 12 нед: -3,8; 26 нед: -4,5)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Финастерид/тадалафил значительно улучшают IPSS (хранение, опорожнение) на 4 нед (<math>p=0,007^{**}</math> и <math>p &lt; 0,001^{**}</math>) и 12 нед (<math>p=0,040^{**}</math> и <math>p &lt; 0,001^{**}</math>), IPSS, опорожнение – на 26 нед (<math>p=0,015^{**}</math>)</li> <li>IPSS, качество жизни улучшается при приеме финастерида/тадалафила и достигает статистической значимости на 4 нед лечения (<math>p &lt; 0,001^{**}</math>)</li> </ul>

Примечание. ПСА – простат-специфический антиген,  $Q_{\max}$  – максимальная скорость мочеиспускания; \*по сравнению с плацебо; \*\*по сравнению с финастеридом 5 мг/плацебо.

ROCK и обладает антипролиферативным действием в культуре клеток мочевого пузыря человека [24]. Было показано, что ингибиторы ФДЭ-5 повышают оксигенизацию ткани ПЖ в модели урогенитальной ишемии/гипоксии у крыс [25] и увеличивают высвобождение цГМФ в тканях НМП при ишемии у кроликов [26]. При проведении небольшого исследования с участием 12 пациентов с ДГПЖ, ожидающих хирургической операции, было выявлено улучшение кровоснабжения простаты после назначения тадалафила [27]. Возможный эффект данного феномена на последующую кровопотерю во время трансуретральной резекции ПЖ отдельно не изучался. Тем не менее изменения в кровоснабжении органа представляют собой нормализацию кровотока для поддержания нормальной функции; следовательно, возможность повышенного риска кровотечения маловероятна. Никаких сообщений о повышенной частоте кровотечений во время хирургических операций на простате у мужчин, принимавших ингибиторы ФДЭ-5, не поступало.

Активность афферентных нервов представляет собой еще одну возможную цель для ингибиторов ФДЭ-5 [16]. При помощи животных моделей было показано снижение активности афферентных нервов в мочевом пузыре после ингибирования ФДЭ-5 [28, 29], недавно было отмечено специфическое действие тадалафила на хроническое воспаление в ПЖ [30]. Таким образом, механизмы, посредством которых ингибиторы ФДЭ-5 способствуют улучшениям СНМП/ДГПЖ, имеют, скорее всего, многофакторную природу: цГМФ-опосредованное расслабление сосудов; расслабление гладкой мускулатуры ПЖ и мочевого пузыря, а также снижение активности афферентных нервов, что может дополнять сосудистый эффект.

### Клиническая эффективность тадалафила при СНМП/ДГПЖ

Клинические исследования ингибиторов ФДЭ-5 с участием мужчин, страдающих СНМП/ДГПЖ, показали сокращение симптоматики (согласно изменениям баллов в опроснике IPSS) [31, 32] (табл. 1). При проведении крупного рандомизированного исследования ( $n=1058$ ) тадалафила, назначаемого 1 раз в день, по сравнению с плацебо у пациентов с СНМП/ДГПЖ были показаны статистически значимые и клинически значимые (3 балла и более) улучшения общего балла по шкале IPSS по сравнению с исходными показателями (тадалафил 2,5 мг,  $p=0,015$ ; 5–20 мг, все значения  $p < 0,001$ ) по прошествии 12 нед [33, 34]. При применении суточных дозировок тадалафила 5, 10 и 20 мг были показаны очень схожие улучшения по шкале IPSS с минимальными дополнительными улучшениями в группах, получавших препарат в дозировках 10 и 20 мг. Суточная дозировка 2,5 мг не оказывала никакого существенного воздействия на СНМП/ДГПЖ и не рекомендована для лечения данного заболевания. При проведении апостериорного анализа (post hoc) изменения по шкале IPSS у мужчин, страдающих и не страдающих ЭД (на основании Международного индекса эректильной функции – ЭФ – домен ЭФ – МИЭФ-ЭФ), существенно не отличались друг от друга (подгрупповое значение  $p=0,352$ , для взаимосвязи вида лечения и подгруппы значение  $p=0,644$ ) [35], это говорит о том, что тадалафил способствует улучшению СНМП независимо от улучшения ЭФ.

Оценку долгосрочной эффективности тадалафила проводили во время фазы продолжения исследования ( $n=427$ ) тадалафила в дозировке 5 мг, назначаемого 1 раз в день у мужчин, страдающих СНМП/ДГПЖ [36].

Согласно оценке общего балла по шкале IPSS [36] улучшения, отмечаемые во время плацебо-контролируемого периода или в течение первых месяцев фазы продолжения, сохранялись в течение 1 года терапии. По прошествии 1 мес терапии во время открытой продленной фазы исследования у мужчин, ранее получавших плацебо или тадалафил в дозировке 2,5 мг, переведенных на терапию тадалафилом в дозировке 5 мг, было показано статистически значимое ( $p<0,01$ ) снижение балла по шкале IPSS, в то время как у мужчин, продолжавших принимать тадалафил в дозировке 5 мг, и у мужчин, у которых дозировка была снижена до 5 мг (после 10 или 20 мг), улучшения сохранились. Данные по эффективности тадалафила, назначаемого 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, за период дальнейших наблюдений продолжительностью более 1 года отсутствуют.

Оценку эффективности и безопасности тадалафила при СНМП/ДГПЖ проводили во время базового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 12 нед ( $n=325$ ) с применением дозировки 5 мг, назначаемой 1 раз в день [37]. Было показано, что тадалафил способствует статистически значимым улучшениям общего исходного балла по шкале IPSS на момент окончания терапии по сравнению с плацебо ( $p=0,004$ ), при этом сокращение общего балла по шкале IPSS было клинически значимым [37]. Следует отметить, что улучшения общего балла по шкале IPSS не зависели от исходной тяжести ЭД. При проведении еще одного двойного слепого исследования продолжительностью 12 нед оценивали действие тадалафила в дозировке 2,5 или 5 мг, назначаемого 1 раз в день, на СНМП и ЭД у мужчин, страдающих обоими заболеваниями ( $n=606$ ) [38]. Данное исследование показало клинически значимые и статистически значимые улучшения общего балла по шкале IPSS на фоне терапии тадалафилом 5 мг по сравнению с плацебо через 2 нед после начала терапии и до конца исследования ( $p<0,001$ ). Дозировка 5 мг также способствовала существенным улучшениям баллов при оценке по подшкалам опорожнения ( $p<0,001$ ) и накопления ( $p<0,001$ ) шкалы IPSS по сравнению с плацебо по прошествии 12 нед.

В нескольких интегрированных анализах международных клинических исследований проводилась дальнейшая оценка тадалафила в дозировке 5 мг, назначаемого 1 раз в день, по сравнению с плацебо при СНМП/ДГПЖ, в разных субпопуляциях, включая выборки пациентов, страдающих и не страдающих ЭД. Сводный анализ четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ( $n=1500$ ) тадалафила в дозировке 5 мг, назначаемого 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, подтвердил статистически значимые улучшения по шкале IPSS по сравнению с исходной оценкой, так же как и индекса влияния ДГПЖ (BPH impact index) и индекса оценки качества жизни шкалы IPSS – IPSS-QoL index (для всех сравнений значения  $p<0,001$ ) по сравнению с плацебо [39]. Анализ подгрупп показал, что улучшения по шкале IPSS были существенными и значимыми независимо от исходной степени тяжести СНМП. Отдельный интегрированный анализ данных, ограниченных сексуально активными мужчинами, которые страдают ЭД ( $n=1026$ ), подтвердил, что облегчение СНМП на фоне терапии тадалафилом по сравнению с плацебо ( $p<0,001$ ) происходит независимо от улучшений ЭД [40]. Было показано отсутствие какого-либо значимого влияния исходной степени тяжести ЭД на изменение IPSS (для взаимного влияния значение  $p=0,463$ ), а на улучшение балла по шкале МИЭФ-ЭФ не оказывала никакого существенного воздействия исходная степень тяжести СНМП/ДГПЖ (для взаимного влияния значение  $p=0,926$ ). Корреляция между улучшением баллов по шкалам IPSS и МИЭФ-ЭФ во время терапии была ми-

нимальной ( $r=-0,229$ ), что соответствует отсутствию прямой взаимосвязи между степенью улучшений ЭД и СНМП/ДГПЖ. Некоторая степень корреляции предполагается, когда сопутствующие заболевания лечат одним и тем же препаратом.

Еще один сводный анализ трех международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований также подтвердил независимую пользу тадалафила при СНМП/ДГПЖ и ЭД [41]. При проведении данных трех исследований с одинаковым дизайном всего 1089 мужчин (с примерно одинаковой исходной степенью тяжести ДГПЖ), страдающих ЭД ( $n=751$ ) и не страдающих ЭД ( $n=338$ ), были рандомизированы в группы терапии плацебо или тадалафилом в дозировке 5 мг в день на протяжении 12 нед. Независимо от наличия или отсутствия ЭД терапия тадалафилом в дозировке 5 мг способствовала существенным улучшениям при оценке изменений общего исходного балла по шкале IPSS по сравнению с плацебо, так же как и существенным улучшениям по подшкалам IPSS (опорожнения и накопления) и качества жизни. Примечательно, что улучшения СНМП/ДГПЖ были схожими у мужчин, страдающих и не страдающих ЭД, а значение  $p$  для взаимодействия между лечением и ЭД при оценке общего балла по шкале IPSS не достигло значимости ( $p=0,73$ ).

### Тадалафил, назначаемый в комбинации с $\alpha$ -АБ или в виде монотерапии

С учетом того, что  $\alpha$ -АБ часто используются в качестве терапии 1-й линии для лечения СНМП/ДГПЖ, тамсулозин в дозировке 0,4 мг, назначаемый 1 раз в день, был включен в качестве активного контроля при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ( $n=511$ ) тадалафила в дозировке 5 мг с продолжительностью 12 нед [42]. Несмотря на то что дизайн исследования не предусматривал статистического сравнения для выявления превосходства, данное исследование показало, что изменения общего исходного балла по шкале IPSS по прошествии 12 нед были статистически значимыми при терапии и тадалафилом, и тамсулозином по сравнению с плацебо ( $p=0,001$  и  $p=0,023$  соответственно). Степень улучшений общего балла по шкале IPSS по прошествии 12 нед терапии тадалафилом была сравнима со степенью улучшений, отмечаемой во время терапии тамсулозином, и соответствовала другим отчетам [33, 37, 38]. Согласно оценке по шкале МИЭФ-ЭФ тадалафил способствовал существенным улучшениям ЭФ ( $p<0,001$ ) по сравнению с плацебо у сексуально активных мужчин, страдающих ЭД (примерно 60% участников исследования), в то время как тамсулозин не показал аналогичных результатов ( $p=0,699$ ) [42, 43]. В целом доказательства, полученные при проведении данного исследования, указывают на то, что тадалафил в дозировке 5 мг или тамсулозин в дозировке 0,4 мг в день способствуют примерно одинаковым улучшениям симптоматики СНМП/ДГПЖ по прошествии 12 нед.

Строго контролируемые клинические исследования, в которых проводилась бы тщательная оценка потенциального действия комбинированной терапии тадалафилом и  $\alpha$ -АБ, отсутствуют. Предварительный отчет о применении алфузозина в дозировке 1 мг 1 раз в день, тадалафила в дозировке 20 мг через день или комбинации обоих препаратов у мужчин с СНМП/ДГПЖ указывает на то, что комбинированная терапия способствует улучшению симптомов и показателей урофлоуметрии [44]. Небольшое плацебо-контролируемое исследование ( $n=40$ ) тамсулозина в дозировке 0,4 мг/тадалафила в дозировке 5 мг по сравнению с тамсулозином в дозировке 0,4 мг/плацебо, назначаемых 1 раз в день при СНМП/ДГПЖ, показало существенное сокращение общего балла по шкале IPSS ( $p=0,01$ ) по сравнению с нача-

лом терапии по прошествии 4 нед в группе терапии тамсулозином/тадалафилом [45]. При проведении небольшого перекрестного исследования ( $n=30$ ) тамсулозина в дозировке 0,4 мг/тадалафила в дозировке 20 мг или тамсулозина в дозировке 0,4 мг/плацебо, назначаемых 1 раз в день при СНМП/ДГПЖ, были показаны существенные улучшения по шкале IPSS в обеих группах терапии [46]. Результаты, полученные при проведении данных нерегистрционных исследований, говорят об аддитивном эффекте при проведении комбинированной терапии. Тем не менее база данных по сопутствующей терапии ограничена, и необходимы дальнейшие исследования. Производитель тадалафила не проводил строго контролируемых прямых сравнительных исследований или исследований комбинированной терапии с  $\alpha$ -АБ, кроме исследований безопасности. На настоящий момент в инструкции по применению отмечено, что не рекомендовано применение тадалафила в комбинации с  $\alpha$ -АБ при лечении СНМП/ДГПЖ, так как эффективность данной комбинации не была изучена в должной мере, а также по причине риска снижения артериального давления [47].

### Тадалафил в комбинации с ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы

С учетом разных механизмов действия добавление ингибитора ФДЭ-5 к ингибитору 5 $\alpha$ -редуктазы может привести к более раннему облегчению СНМП. Кроме того, применение тадалафила может способствовать сокращению побочных эффектов, связанных с ЭД, наблюдаемых при применении ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы [48]. Для изучения данной комбинации во время двойного слепого параллельно-группового исследования пациенты, ранее не получавшие лечения ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы, страдающие СНМП ( $n=696$ ), вызванными ДГПЖ, были рандомизированы в группы терапии финастеридом в дозировке 5 мг/плацебо или финастеридом в дозировке 5 мг/тадалафилом в дозировке 5 мг после окончания водного периода, во время которого пациенты получали плацебо [49]. Тадалафил в дозировке 5 мг, назначаемый 1 раз в день, при назначении в комбинации с финастеридом 5 мг на протяжении 12 нед способствовал улучшению общего балла по шкале IPSS, который был существенно лучше, чем в группе терапии финастеридом/плацебо ( $p=0,001$ ) [49]. Существенно более выраженные улучшения СНМП также наблюдались на фоне терапии финастеридом/тадалафилом как по прошествии 4 нед ( $p<0,001$ ), так и 26 нед ( $p=0,022$ ) после начала терапии. Данные также указывают на то, что терапия финастеридом/тадалафилом способствовала улучшению качества жизни. Оценка с использованием индекса качества жизни IPSS-QoL количественно улучшилась на фоне терапии финастеридом/тадалафилом при проведении всех трех оценок после начала терапии и достигла статистической значимости по прошествии 4 нед ( $p<0,001$ ) [49]. Улучшения качества жизни достигли значимости по прошествии 12 нед ( $p=0,051$ ). Среди сексуально активных пациентов, страдавших ЭД на момент начала терапии, финастерид/тадалафил способствовали существенным улучшениям баллов по шкале МИЭФ-ЭФ при проведении всех 3 оценок после начала терапии по сравнению с финастеридом/плацебо (для всех сравнений значение  $p<0,001$ ).

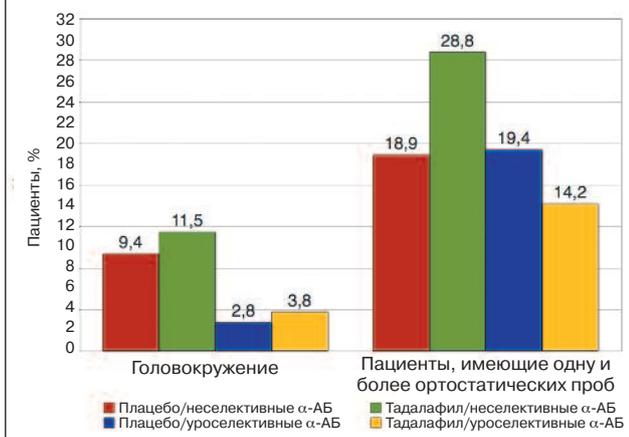
### Профиль безопасности тадалафила при лечении СНМП/ДГПЖ

Частота нежелательных явлений от легкой степени тяжести до умеренной, отмечаемых на фоне применения тадалафила при СНМП/ДГПЖ, была схожей с частотой, отмечаемой на фоне применения плацебо, в исследованиях, охватывающих широкий демографический спектр и тяжесть заболевания [33, 37, 38, 50].

**Таблица 2. Наиболее часто отмечаемые ( $\geq 2\%$ ) нежелательные явления, возникающие на фоне терапии, при проведении открытых фаз продолжения международного и японского исследований с подбором дозы [36, 50]**

	Многонациональное исследование по подбору дозы. Тадалафил 5 мг (n=427)	Японское исследование по подбору дозы (открытая фаза). Тадалафил 5 мг (n=394)
Одно или более нежелательных явлений, возникающих на фоне терапии, n (%)	246 (57,5)	232 (58,9)
	Диспепсия 17 (4,0)	Назофарингиты 42 (10,7)
	ГЭРБ 17 (4,0)	Диарея 24 (6,1)
	Боль в спине 16 (3,7)	Боль в спине 17 (4,3)
	Головная боль 13 (3,0)	Головная боль 12 (3,0)
	Синуситы 12 (2,8)	Диспепсия 10 (2,5)
	Головная боль 11 (2,6)	Экзема 9 (2,3)
	Кашель 9 (2,1)	Бессонница 8 (2,0)
Прекращено в связи с нежелательными явлениями, n (%)	22 (5,2)	36 (9,1)
Одно или более тяжелых нежелательных явлений, n (%)	20 (4,7)	11 (2,8)

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

**Рис. 2. Одна или более положительных ортостатических проб у мужчин с СНМП/ДГПЖ, получающих  $\alpha$ -АБ и тадалафил в дозировке 5 мг ежедневно [52].**

Никакой четкой зависимости между дозировкой и безопасностью при проведении исследований с подбором дозы установлено не было [33, 50], так же как и при проведении уродинамического исследования безопасности, в котором высокую дозировку тадалафила (20 мг) назначали в течение 12 нед [51]. В исследованиях с длительным периодом продолжения терапии нежелательные явления, отмечаемые на фоне применения тадалафила в дозировке 5 мг, были схожими с явлениями, отмечаемыми при проведении двойной слепой фазы [36, 50] (табл. 2). Все эти результаты свидетельствуют о том, что тадалафил в дозировке 5 мг, назначаемый 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, обладает наилучшим профилем пользы–риска.

Безопасность и переносимость комбинированного назначения ингибиторов ФДЭ-5 и ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы или  $\alpha$ -АБ требует тщательного изучения. В единственном исследовании финастерид/тадалафил профиль безопасности в целом не отличался от ранее установленных профилей для монотерапии тадалафилом и финастеридом. Большинство нежелательных явлений, возникавших на фоне терапии (ТЕАЕ), характеризовались легкой или умеренной тяжестью, а частота возникновения серьезных нежелательных явлений и случаев досрочной отмены препарата вследствие нежелательных явлений была низкой и существенно не отличалась при сравнении групп лечения [49]. У пациентов, получавших комбинацию финастерид/тадалафил, было отмечено меньшее количество явлений, связанных со снижением либидо или ЭД, по сравнению с группой, получавшей финастерид/плацебо.

Так как  $\alpha$ -АБ обладают сосудорасширяющим действием, а ингибиторы ФДЭ-5 – легкие вазодилататоры, аддитивное снижение артериального давления, которое может привести к симптоматической гипотензии, представляет собой потенциальный побочный эффект комбинированной терапии. Тем не менее результаты рандомизированного двойного слепого исследования продолжительностью 12 нед (n=318) показали схожие изменения при оценке гемодинамических признаков и симптомов у мужчин, получающих тадалафил в дозировке 5 мг или плацебо в комбинации с терапией стабильными дозировками  $\alpha$ -АБ [52]. Доли пациентов, отметивших головокружение, возникшее в ходе терапии, существенно не отличались (тадалафил/ $\alpha$ -АБ – 7,0%; плацебо/ $\alpha$ -АБ – 5,7%;  $p=0,403$ ). При проведении вторичного анализа ТЕАЕ, возможно связанных с гипотензией, никаких отличий между группами лечения в отношении пациентов, соответствовавших критериям положительной ортостатической пробы, отмечено не было ( $p=1,00$ ). Однако при стратификации по типу  $\alpha$ -АБ у большей доли пациентов в группе терапии тадалафилом, получавших неуроселективный  $\alpha$ -АБ (например, доксазозин), была отмечена одна или более положительных ортостатических проб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рис. 2). Тем не менее никакой явной зависимости от дозировки при исследовании пациентов, получавших доксазозин в дозировке 4 мг и менее по сравнению с дозировкой более 4 мг, отмечено не было, так же как и никакой временной взаимосвязи между симптомами и изменениями артериального давления и частоты сердечных сокращений. Для выявления возможности возникновения гипотензивных явлений при проведении терапии комбинацией тадалафила и  $\alpha$ -АБ необходимы дополнительные исследования, в особенности при применении неселективных препаратов.

### Возможность применения препарата для проведения терапии СНМП/ДГПЖ в клинической практике в России

Клиническая практика, связанная с терапией СНМП/ДГПЖ в России, отражает применение традиционной лекарственной терапии, представленной в руководствеEAU и других руководствах, а также видов лечения, специфических для российских условий. Несмотря на отсутствие научно обоснованных доказательств, фитотерапия и пищевые добавки представляют собой часто рекомендуемый вид лечения среди врачей и фармацевтов в России. Причина данного явления сложная и включает в себя воздействие агрессивной рекламы со стороны производителей и недостаточную финансовую поддержку со стороны госу-

дарства для отдельных категорий пациентов с низким уровнем дохода. С учетом имеющейся на сегодняшний день распространенности СНМП, вызванных ДГПЖ, у мужчин среднего и пожилого возраста в России явно существуют нереализованные потребности в лечении, которые не могут быть удовлетворены применяющимися в настоящий момент видами терапии. В качестве единственного ингибитора ФДЭ-5, в настоящее время зарегистрированного для лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ, тадалафил представляет собой средство, которое можно применять либо в виде монотерапии, либо в комбинации с традиционными препаратами в основном у мужчин, страдающих и СНМП/ДГПЖ, и ЭД. В настоящее время постоянно увеличивается количество доказательств того, что тадалафил способствует независимым клиническим улучшениям при СНМП и ЭД.

## Заключение

Тадалафил не является прямым конкурентом традиционным видам лекарственной терапии СНМП. Необходимы дальнейшие исследования применения комбинации тадалафила и  $\alpha$ -АБ или ингибиторов 5 $\alpha$ -редуктазы. В случае если данные виды лечения будут подтверждены в качестве целесообразного варианта терапии при проведении тщательно спланированных и обладающих достаточной мощностью клинических исследований, режим дозирования тадалафила – 1 раз в день, – совпадающий с режимами обычно применяемых средств, может облегчить сопутствующую терапию у пациентов, которым необходимо более агрессивное лечение и/или испытывающих побочные эффекты традиционной лекарственной терапии, связанные с сексуальными расстройствами. В заключение следует отметить, что тадалафил способствует улучшению симптоматики у мужчин с СНМП/ДГПЖ и представляет собой новый вариант лечения для мужчин в России, которым требуется лекарственная терапия.

## Литература

1. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009; 104: 352–60.
2. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: Results from OAB-POLL. *NeuroUrol Urodyn* 2013; 32: 230–7.
3. Platz EA, Joshi CE, Mondul AM et al. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. *J Urol* 2012; 188: 496–501.
4. Prins J, Blalock MH, Bobnen AM et al. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. *Int J Impot Res* 2002; 14: 422–32.
5. Pushkar DY, Kamalov AA, Al-Sbukri SH et al. An epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *Russ Med J* 2012; p. 112.
6. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003; 15: 63–71.
7. Seftel AD, De la Rosette J, Birt J, Porter V et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 32–45.
8. Pombolzer A, Temml C, Obermayr R, Madersbacher S. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Urology* 2004; 64: 772–6.
9. Braun MH, Sommer F, Haupt G et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: comorbidity or typical «aging male» symptoms? Results of the «Cologne Male Survey». *Eur Urol* 2003; 44: 588–94.
10. Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637–49.
11. Oelke M, Bachmann A, Descoteaux A et al. M. Guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology 2013. Available from [http://www.uroweb.org/gls/pdf/13\\_Male\\_LUTS\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/13_Male_LUTS_LR.pdf)

12. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185: 1793–803.
13. Cornu JN, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 2010; 58: 450–6.
14. Govorov AV, Pushkar DY. The improvement of continence recovery by tadalafil after bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a randomized study with 1 year follow-up. *Eur Urol Suppl* 2012; 11: e564.
15. PRNewswire (Oct. 30, 2012). European Commission approves Cialis® (tadalafil) tablets for the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Available from <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=717071>. Accessed April 4, 2013
16. Giuliano F, Uckert S, Maggi M 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; 63: 506–16.
17. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005; 47: 838–45.
18. Gacci M, Eardley I, Giuliano F et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011; 60: 809–25.
19. Andersson KE, De Groat WC, McVary KT et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: Pathophysiology and mechanism(s) of action. *NeuroUrol Urodyn* 2011; 30: 292–301.
20. Kim SD, Park JW. Role of phosphodiesterase type 5 inhibitor on benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms. *Korean J Androl* 2011; 29: 91–100.
21. Yassin A, Saad F, Hoels CE et al. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS-implications for clinical practice. *Andrologia* 2006; 38: 1–12.
22. 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: 526–30.
23. Kedia GT, Sonnenberg JE, Kuczyk MA, Uckert S. In vitro functional responses of isolated human urethral tissue to phosphodiesterase (PDE) inhibitors (Abstract 931). *Eur Urol Suppl* 2011; 10: 291–2.
24. Filippi S, Morelli A, Sandner P et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. *Endocrinology* 2007; 148: 1019–29.
25. Morelli A, Sarcielli E, Comoglio P 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; 8: 2746–60.
26. Azadzi KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170: 659–63.
27. Bertolotto M, Trincia E, Zappetti R et al. Effect of tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US. *Radiol Med* 2009; 114: 1106–14.
28. Bebr-Roussel D, Oger S, Caisey S et al. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized, decerebrate, spinal cord injured rats. *Eur Urol* 2011; 59: 272–9.
29. Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ. Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves. *BJU Int* 2012; 110: E259–66.
30. Gacci M, Salvi M, Sebastianelli A et al. The use of a single daily dose of tadalafil to treat signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Res Rep Urol* 2013; 5: 99–111.
31. Gacci M, Corona G, Salvi M 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; 61: 994–1003.
32. Martínez-Salamanca JI, Carballido J et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence. *Eur Urol* 2011; 60: 527–35.
33. 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; 180: 1228–4.
34. American Urological Association (AUA). Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH). AUA Web site. [http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap\\_1\\_Guideline](http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/bph-management/chap_1_Guideline)

Management of (BPH).pdf. Updated 2010. Accessed July 20, 2011

35. Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 2010;75:1452-8.

36. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1 year open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107: 1110-6.

37. Porst H, Kim ED, Casabé AR et al. LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 1105-13.

38. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn 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; 9: 271-81.

39. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology* 2013; 82 (3): 667-73.

40. Porst H, Roehrborn CG, Seirest RJ et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. *J Sex Med* 2013; doi: 10.1111/jsm.12212.

41. Brock G, Broderick G, Roehrborn CG et al. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction. *BJU Int* 2013; doi: 10.1111/bju.12251.

42. Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. 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; 61: 917-25.

43. Giuliano F, Oelke M, Jungwirth A et al. Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a random-

ized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. *J Sex Med* 2013; 10: 857-65.

44. Kumar S, Kondareddy C, Ganesamoni R et al. Randomized controlled trial to assess the efficacy of the combination therapy of alfuzosin and tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *LUTS: Lower urinary tract symptoms*. 2013; doi: 10.1111/luts.12016.

45. Regadas RP, Reges R, Cerqueira JB et al. Urodynamic effects of the combination of tamsulosin and daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 39-43.

46. Bechara A, Romano S, Casabé A et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008; 5 (9): 2170-8.

47. CIALISR (tadalafil) Prescribing Information. Eli Lilly and Company. Revised October 2011.

48. Miller MS. Role of phosphodiesterase type 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 278-83.

49. Roehrborn CG, Casabé AR, Da Pozzo LF et al. Effects of the once-daily coadministration of tadalafil with finasteride for 6 months: A randomized, placebo-controlled study in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. 28th Annual European Association of Urology (EAU) Congress; Milan, Italy; Mar 15-19, 2013. Poster 1096.

50. Takeda M, Nishizawa O, Imaoka T et al. LVIA: Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in Japanese men with benign prostatic hyperplasia; results from a 12-week placebo-controlled dose-finding study and a 42-week open-label extension. *LUTS* 2012; 3: 110-9.

51. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S et al. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2010; 183: 1092-7.

52. Goldfischer E, Kowalczyk JJ, Clark WR et al. Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant  $\alpha$ 1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012; 79: 875-82.

53. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191 (3): 727-33.

## Антиоксидативная терапия мужских сексуальных и репродуктивных расстройств (клиническая лекция)

В.В.Борисов

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Формат клинической лекции позволяет мне начать с небольшого философского вступления, касающегося репродуктивной функции человека и неразрывно связанной с ней сексуальной функции. Если бы наше тело не было продуктивным, для вселенной оно было бы бесполезно. Чтобы жизнь продолжалась, люди должны воспроизводиться. Главная цель секса – не дать человеку исчезнуть. Вслед за ней – другая: продолжение эволюции за счет обмена генетической информацией и видового улучшения вследствие естественного отбора. Каждый из нас – по сути, источник сперматозоидов и яйцеклеток, несущих генетические сведения, «почтовый ящик, передающий генетические письма» в будущее, а сексуальные отношения, как ни парадоксально, двигают нашу цивилизацию вперед. За то, что жизнь получает от нас ребенка, природа дарит нам возможность секса, завершающую-

ся оргазмом, оплодотворением, беременностью, развитием плода, родами и – новым человеком. Именно благодаря сексуальным отношениям жизнь на Земле никогда не прекратится. Как результат секса в человеке просыпается желание создать семью. Люди строят дома, украшают их, заботятся о детях, пока те взрослеют, дабы в дальнейшем вновь выполнить свою репродуктивную миссию. Сексуальные отношения – первоисточник бессмертия: создаваемые материальные ценности не вечны. Все, что создает человек (строения, объекты производства, произведения искусства, литературы и многое другое), в любой момент жизни может разрушиться, исчезнуть. Однако наши дети, появившиеся в результате нашего секса, останутся, наши внуки, являющиеся порождением секса наших детей, будут помнить о нас. Для наших наследников, которые придут на землю через тысячи лет, мы бу-