

И.В. Лукьянов,
С.В. Котов

Кафедра урологии
и хирургической андрологии
РМАПО, Москва

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Контакты: Игорь Вячеславович Лукьянов lukianov@online.ru

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) являются независимым фактором сексуальной дисфункции.

При обследовании пациентов, страдающих СНМП, необходима оценка и их сексуальной функции, а при выборе медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы следует учесть возможные побочные эффекты лекарственных препаратов. Наиболее выраженный эффект на сексуальную функцию оказывают ингибиторы 5 α -редуктазы. Оба препарата (финастерид и дутастерид) с одинаковой частотой вызывают нарушения эрекции и эякуляции, снижают сексуальное желание.

α -Блокаторы в целом не влияют отрицательно на качество эрекции. Применение уронеселективных препаратов (доксазозин и terazosin) требует титрования дозы, так как имеется высокий риск системных побочных эффектов, таких как головокружение, снижение артериального давления, обмороки и т.д. Из двух уроселективных препаратов применение тамсулозина связано с повышенным риском нарушения эякуляции.

В противоположность этому, альфузозин лишен подобных побочных эффектов и даже способен улучшать качество эрекции и эякуляции. Он может быть рекомендован как препарат первой линии терапии у сексуально активных пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Ключевые слова: сексуальная дисфункция, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ингибиторы 5 α -редуктазы, тамсулозин, альфузозин

DRUG THERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND SEXUAL DYSFUNCTION

I.V. Lukianov, S.V. Kotov

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Lower urinary tract symptoms (LUTS) are an independent factor of sexual dysfunction. Examination of patients with LUTS also requires an evaluation of their sexual function. Possible adverse reactions caused by medicines should be discussed when drug therapy for benign prostatic hyperplasia is chosen. 5 α -reductase inhibitors exert the most pronounced effect on sexual dysfunction. Two drugs (finasteride and dutasteride) induce erectile and ejaculatory disorders at an equal rate and diminish libido. α -Blockers generally produce no negative effect on the quality of erection. The use of non-selective urological agents (doxazosin and terazosin) requires dose titration as there is a high risk for systemic adverse reactions, such as dizziness, hypotension, syncope, etc. Out of two uroselective agents, the use of tamsulosin is associated with an increased risk for ejaculatory disorders. In contrast, alfuzosin is devoid of such side effects and it can even improve the quality of erection and ejaculation; therefore it may be recommended as a drug of first-line therapy in sexually active patients with benign prostatic hyperplasia.

Key words: sexual dysfunction, benign prostatic hyperplasia, 5 α -reductase inhibitors, tamsulosin, alfuzosin

Введение

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП: частое мочеиспускание, urgenность — нестерпимый позыв, ослабление струи мочи, никтурия — частые ночные мочеиспускания, нарушающие сон) являются частой проблемой пожилых людей. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является первоочередной причиной СНМП у мужчин старше 50 лет.

Другой распространенной проблемой в пожилом возрасте является сексуальная дисфункция

(СД). К последней относятся: эректильная дисфункция (ЭД: постоянная неспособность достижения и поддержание эрекции, достаточной для удовлетворительного сексуального действия [1]), нарушения эякуляции (НЭ: нарушение рефлекса эякуляции, включая отсутствие эякуляции, уменьшение количества эякулята, преждевременная эякуляция, задержка эякуляции и ретроградная эякуляция [2]) и нарушение сексуального желания (НЖ: отсутствие или уменьшение сексуального желания).

Снижение качества жизни (КЖ) пациентов старше 50 лет, страдающих ДГПЖ, происходит за счет ухудшения качества мочеиспускания, а также за счет снижения сексуальной функции в процессе прогрессирования ДГПЖ и ее лечения. Учитывая, что КЖ приобретает все большее значение в оценке эффективности лечения, необходимо учитывать влияние медикаментозной терапии ДГПЖ на сексуальную функцию при выборе того или иного лечебного препарата.

Эпидемиология

Распространенность ДГПЖ

Как было указано выше, ДГПЖ является наиболее частой причиной СНМП у мужчин старше 50 лет. Согласно данным S.J. Berry и соавт. [3], гистологическая картина ДГПЖ наблюдается у 8% мужчин в возрасте от 31 года до 40 лет, у 50% — в возрасте от 50 до 60 лет, у 70% — от 61 года до 70 лет и у 90% — от 81 года до 90 лет.

Распространенность СД (ЭД и НЭ)

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о большой распространенности СД. Так, среди мужчин в возрасте 18—59 лет ее частота составляет 31%, а среди женщин того же возраста — 43% [4]. С возрастом у мужчин распространенность ЭД и НЭ увеличивается. Согласно результатам Massachusetts Male Aging Study (MMAS), среди мужчин в возрасте 40—70 лет распространенность ЭД составляет 52%, при этом около 35% мужчин страдают средней или тяжелой степенью нарушения эрекции. Распространенность полной ЭД увеличивается с воз-

растом, составляя 5% среди мужчин 40 лет и 15% среди мужчин 70 лет [5]. Базируясь на данные MMAS, I.A. Ayta и соавт. [6] подсчитали, что распространенность ЭД в 2025 г. составит 332 млн мужчин [6].

В настоящее время получены результаты эпидемиологических исследований, доказывающих, что СНМП являются предвестником ЭД. В некоторых работах изучалась распространенность СД, анализировались взаимоотношения между СНМП/ДГПЖ и СД, проводилось сравнение СНМП/ДГПЖ с другими факторами риска, такими как образ жизни и сопутствующая медикаментозная терапия. Результаты наиболее крупных и известных исследований по распространенности СД представлены в табл. 1.

В наиболее полном и всестороннем исследовании Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) изучена взаимосвязь сексуальной дисфункции (ЭД и НЭ), возраста, СНМП и сопутствующих заболеваний. В США и 6 европейских странах был обследован 1281 мужчина в возрасте 50—80 лет. Результаты этого исследования подтвердили взаимосвязь между СНМП и СД у мужчин независимо от возраста, других сопутствующих болезней и факторов образа жизни. Общая распространенность СНМП составляла 90%. Распространенность и выраженность СД достоверно связаны с возрастом ($p < 0,0001$). Общая распространенность ЭД (трудности при достижении эрекции) составила 49%, при этом полное отсутствие эрекции отметили 10% мужчин. Распространенность ЭД увеличивалась с возрастом, составляя 31, 55 и 76% среди мужчин в возрасте 50—59 лет, 60—69

Таблица 1. Распространенность и факторы риска СД у мужчин

Автор	Число обследованных; возраст, годы	Распространенность, %	Достоверные факторы риска
R. Rosen и соавт. [7]	12 815; 50—80	ЭД: 49 НЭ: 45	ЭД: СНМП* НЭ: СНМП*
M. Braun и соавт. [8, 9]	8000; 30—80	ЭД: 19	ЭД: СНМП*, диабеты, гипертензия
P. Boyle и соавт. [10]	4800; 40—79	ЭД: 21 НЭ: 19	ЭД: СНМП, диабеты, гипертензия НЭ: ЭД, СНМП
B.L. Hansen [11]	3442; 40—65	ЭД: 29	ЭД: СНМП*
A. Martin-Morales и соавт. [12]	2476; 25—70	ЭД: 12—19	ЭД: СНМП, диабеты, заболевание легких, ССЗ, ревматические заболевания, аллергии
A. Nicolosi и соавт. [13]	2412; 40—70 (1335 здоровых без ССЗ, заболеваний простаты, диабетов, язвенной болезни или депрессий)	ЭД средней и тяжелой степени тяжести: 16 (среди здоровых) и 32 (среди больных)	ЭД: СНМП* средней и тяжелой степени тяжести (здоровые мужчины)
M.H. Blaker и соавт. [14, 15]	1688; 50—78	Тяжелая ЭД: 3 (50—54 года) 26 (70—78 лет) Тяжелые НЭ: 3 (50—54 года) 35 (70—78 лет)	Тяжелая ЭД: СНМП*, ожирение*, ССЗ*, ХОБЛ*, Тяжелые НЭ: ЭД*, СНМП*

П р и м е ч а н и е. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хронические обструктивные болезни легких. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены независимые факторы риска.

и 70—80 лет соответственно. Распространенность НЭ среди мужчин, способных достигать эрекции, составила 46%, при этом у 5% эякуляция отсутствовала. НЭ, как и ЭД, чаще встречалась в более старших возрастных группах и составляла 29, 55 и 74% в группах 50—59, 60—69 и 70—80 лет соответственно. ЭД и НЭ были статистически достоверно связаны со степенью тяжести СНМП. Анализ факторов риска, таких как сопутствующая медикаментозная терапия, табакокурение и употребление алкоголя, возраст и тяжесть СНМП продемонстрировал, что последние два фактора являются независимыми для ЭД и НЭ [7].

Распространенность СД при ДГПЖ

Распространенность ЭД, НЭ и НЖ среди пациентов, страдающих ДГПЖ, составляет 41—71, 38—70 и 32—66% соответственно. Болезненную эякуляцию отмечают 17—23% мужчин с ДГПЖ (табл. 2).

Анализ данных исследования Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MPTOPS) также подтвердил связь между СНМП и эректильной функцией, эякуляцией, общим сексуальным удовлетворением и сексуальным желанием [23].

Механизм развития СД при ДГПЖ

Патогенез ДГПЖ, ЭД и НЭ

Предстательная железа состоит из стромального и эпителиального компонентов. Их избыточный рост в отдельности или вместе приводит к развитию ДГПЖ. Но для этого требуется выработка яичками мужского полового гормона тестостерона. Внутри предстательной железы тестостерон под действием фермента 5 α -редуктазы переходит в дигидротесто-

стерон (ДГТ), более активный, чем его предшественник. Под действием ДГТ предстательная железа растет, а во второй половине жизни мужчины увеличивается больше нормы.

Важную роль в патогенезе ДГПЖ и СНМП играют α -адренорецепторы. Последние располагаются в предстательной железе, преимущественно в ее капсуле, в треугольнике и шейке мочевого пузыря. На данный момент известно 2 класса α -адренорецепторов: α_1 и α_2 . Первый класс обильно представлен в нижних мочевых путях и кровеносных сосудах. Существует 3 подтипа α_1 -адренорецепторов: 1_A, 1_B и 1_D. Преобладание α_1 -адренорецепторов в гладкой мускулатуре простаты приводит к повышенной стимуляции и, следовательно, к повышению тонуса мышечных волокон предстательной железы, что обуславливает инфравезикальную обструкцию. Применение α -адреноблокаторов является первой линией медикаментозной терапии у пациентов, страдающих ДГПЖ. Повышенный тонус гладкомышечных клеток простаты, возможно, частично связан с недостатком в предстательной железе NO, но данная гипотеза требует дальнейшего изучения [24, 25].

В последнее время появляется все больше данных об обнаружении в предстательной железе других рецепторов, таких как серотонин- (5-НТ), гистамин-, допамин- и мускаринергические [26]. Дальнейшие исследования, возможно, откроют новые патофизиологические механизмы развития ДГПЖ.

Нормальная эрекция — это результат комплексного нейроваскулярного процесса, для которого необ-

Таблица 2. Распространенность и факторы риска СД среди мужчин, страдающих СНМП/ДГПЖ

Автор	Число обследованных, возраст, годы	Распространенность, %	Достоверные факторы риска
S.J. Frankel и соавт. [16]	1271; старше 55	ЭД: 60 НЭ: 62	ЭД: возраст, СНМП НЭ: возраст, СНМП
G. Vallancien и соавт. [17]	927; 36—92	ЭД: 62 НЭ: 63	ЭД: возраст*, СНМП*, ИМТ>25 кг/м ² , АГ, леченная БКК* НЭ: возраст*, СНМП*, оперативное лечение ДГПЖ*
A. Tubaro и соавт. [18]	877	ЭД: 58 НЭ: 56	ЭД: СНМП НЭ: СНМП
H.H. Liefeld и соавт. [19]	670; 50 и старше	ЭД: 41 НЖ: 32	ЭД: СНМП*, сопутствующая урологическая патология*, камни мочевого пузыря* НЖ: СНМП*
S.T. Brookes и соавт. [20]	340; 48—90	ЭД: 71 НЭ: 70	ЭД: возраст, СНМП НЭ: возраст
S. Namasivayam и соавт. [21]	140; 45—89	ЭД: 46 НЭ: 38 НЖ: 66	ЭД: возраст НЭ: возраст НЖ: возраст
J. Baniel и соавт. [22]	131; 55—74	ЭД: 67	ЭД: тяжелая степень СНМП

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ИМТ — индекс массы тела.

ходимо нормальное функционирование нервной системы (головного и спинного мозга, автономных и соматических нервов) и сосудистого русла. Нарушение эрекции на молекулярном уровне связано с дисбалансом эректильных и антиэректильных агентов.

Эякуляция является ответом на симпатическую стимуляцию и происходит благодаря сокращениям простатической капсулы, семявыбрасывающего, семявыносящего протоков, придатка яичка и семенных пузырьков. Стимуляция различных подтипов 5-НТ-рецепторов может удлинять или укорачивать доэякуляторный период [27]. НЭ могут быть вторичными проявлениями патологических состояний нижних мочевых путей.

Причины СД при ДГПЖ

Одним из возможных объяснений частого сочетания ДГПЖ и СД является избыточный тонус гладкомышечных клеток простаты, шейки мочевого пузыря, кавернозной ткани пениса и сосудов таза вследствие повышенной активности α -адренорецепторов. Подтипы α_{1A} и α_{1D} обнаружены в семявыносящем протоке, предстательной железе и ответственны за процесс эякуляции, а дисбаланс в работе последних, возможно, обуславливает НЭ.

Наличие эрекции или ее нарушения объясняется балансом или дисбалансом работы молекул расслабления и сокращения как на центральном, так и на периферическом уровне. Одной из наиболее важных молекул в процессе эрекции является NO. Нарушение его выработки NO-синтазой является основным звеном в патогенезе развития ЭД [28]. Все активнее изучается роль NO-синтаз и самого NO в патогенезе СНМП/ДГПЖ. W. Bloch и соавт. [29] продемонстрировали уменьшение нитрогенной иннервации в простатической ткани мужчин, страдающих ДГПЖ, по сравнению с тканью простаты здоровых мужчин. Исследования на лабораторных животных показали, что NO принимает участие в предотвращении сокращения мочевого пузыря, обуславливая и снижение гиперактивности последнего [30—32]. Уменьшение выработки NO-синтаз и самого NO в малом тазе приводит к снижению способности кавернозной ткани пениса к расслаблению, увеличению силы сокращений гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и простаты и увеличению пролиферации гладкомышечных клеток и тем самым к увеличению инфравезикальной обструкции [33]. В подтверждение данной теории свидетельствуют данные пилотных исследований о положительном влиянии ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа силденафила как на ЭД, так и на СНМП, обусловленные наличием ДГПЖ [34].

Другие механизмы, объясняющие сочетание ДГПЖ и СД, включают теории о нарушении дисбаланса гормонов (тестостерон/дигидротестостерон/эстрогены) [35], влиянии гиперактивности автономной нервной системы [36] и атеросклероза со-

судов таза [37], а также нарушении альтернативных путей релаксации гладкой мускулатуры, таких как Rho-киназный механизм [38].

Влияние терапии ДГПЖ на сексуальную функцию

Целью терапии ДГПЖ является улучшение КЖ пациента. Лечение мужчин с ДГПЖ должно быть направлено не только на коррекцию мочеиспускания, но и на сохранение или улучшение сексуальной функции, так как она существенно влияет на КЖ.

Эффекты α -адреноблокаторов

Как было сказано выше, α -блокаторы являются препаратами первой линии для терапии пациентов, страдающих ДГПЖ. Учитывая наличие α -адренорецепторов в гладкомышечных клетках простаты, семенных пузырьков, кавернозной ткани и сосудов пениса, при назначении этих препаратов необходимо принимать во внимание их влияние на сексуальную функцию. В настоящее время доступны 5 препаратов. По их системному действию они делятся на уроселективные — альфузозин и тамсулозин и неселективные — празозин (в урологической практике практически не используется), теразозин и доксазозин. Эффективность этих препаратов при терапии пациентов с ДГПЖ приблизительно одинакова [39]. Системные побочные эффекты, такие как ортостатическая гипотензия, головокружение и т.д., связанные с их применением (особенно это касается уронеселективных препаратов), хорошо известны. По влиянию на сексуальную функцию у мужчин препараты различаются. В отличие от ингибиторов 5 α -редуктазы α -блокаторы не оказывают антиандрогенного влияния и не угнетают сексуальное желание [40].

Доксазозин и теразозин

Доксазозин и теразозин первоначально применялись в терапии артериальной гипертензии, прежде чем стали применяться для терапии СНМП/ДГПЖ. Оба препарата не продемонстрировали уроселективности и имеют одинаковый аффинитет ко всем трем подтипам α -адренорецепторов. Как результат, частота нежелательных эффектов (головокружение, астения, ортостатическая гипотензия, сонливость), связанных с вазодилатацией, при применении данных препаратов значительно выше, чем при применении плацебо [23, 39].

При применении доксазозина в дозе 4 или 8 мг/сут на протяжении более 4 лет в исследовании Medical Therapy of Prostatic Symptom (MTOPS) частота СД была больше, чем при применении плацебо (частота ЭД в группе доксазозина 3,56%, в группе плацебо — 3,32%; частота НЭ 1,10 и 0,83% соответственно), но различия не были статистически достоверны. Однако при использовании доксазозина в комбинации с финастеридом частота СД была больше, чем при применении только финастерида, и достоверно превышала таковую в группе плацебо (частота ЭД и НЭ 5,11 и 3,05%; 4,53 и 1,78; 3,32 и 0,83% соответственно)

[23]. В 48-месячном исследовании эффективности антигипертензивной терапии, включающей доксазозин, частота ЭД составляла 11,6% в группе доксазозина и 16,7% в группе плацебо, но различия также не были статистически достоверными ($p=0,32$) [41].

При применении теразозина частота ЭД составляет 1,6% [46].

Альфузозин и тамсулозин

Альфузозин и тамсулозин являются уроселективными α -адреноблокаторами, т.е. влияют исключительно на нижние мочевые пути, не давая значимого вазодилатирующего эффекта. Оба препарата улучшают качество мочеиспускания у пациентов с СНМП и не требуют титрования дозы.

Несколько исследований указывают либо на минимальное влияние на эректильную функцию (ЭД<2%), либо на общее улучшение сексуальной функции при применении тамсулозина [43–46]. Наиболее характерной нежелательной реакцией при применении тамсулозина по сравнению с другими α -адреноблокаторами является нарушение эякуляции. По данным двух европейских исследований, НЭ отмечена у 4,5% мужчин, леченных тамсулозином в дозе 0,4 мг однократно в сутки, и у 1% получающих плацебо ($p=0,45$) [47]; в другом исследовании частота случаев НЭ у пациентов, пролеченных тамсулозином, также была выше (6,0%), чем у пациентов, принимавших плацебо ($p<0,001$) [48]. Комбинированный анализ нескольких двойных слепых исследований показал, что частота НЭ при приеме тамсулозина составила 8,4% для дозы 0,4 мг и 18,1% для дозы 0,8 мг [49]. По данным P. Narayan и соавт. [50], при лечении тамсулозином в дозе 0,4 мг однократно в сутки на протяжении года НЭ встречались у 30% мужчин по сравнению с 6% мужчин, получавших плацебо. С другой стороны, по данным F. Debruynе и P. Narayan [45], частота ретроградной эякуляции составила 3,3% при применении тамсулозина у 1027 мужчин, прервали терапию по этой причине 0,3% пациентов. Влияние тамсулозина на эякуляцию может объясняться воздействием препарата на α_1 -адренорецепторы не только в шейке мочевого пузыря и семенных пузырьках, но и в цент-

ральной нервной системе, а также его влиянием на 5-HT_{1a}- и/или допаминовые рецепторы [51, 52].

Применение альфузозина в дозе 10 мг однократно в сутки у мужчин с ДГПЖ эффективно и хорошо переносится пациентами, что было продемонстрировано в трех двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях [53]. Частота побочного влияния на сексуальную функцию при применении альфузозина 10 мг и плацебо статистически не различалась. Van R.J. Moorselaar и соавт. [54] оценили влияние терапии альфузозином 10 мг однократно в сутки на протяжении года на сексуальную функцию пациентов, страдающих ДГПЖ. Из 3076 пациентов 2434 (79,1%) были сексуально активны. Среди последних СД была широко распространена: ухудшение эрекции отмечалось у 65,3% пациентов, уменьшение объема эякулята — у 63,2%, боль/дискомфорт при эякуляции — у 20,2%. Через 12 мес после начала терапии, помимо снижения суммы по шкале IPSS на 6,1 балла, произошло улучшение ригидности пениса при эрекции (–0,5 балла по шкале снижения ригидности от исходного уровня), увеличение объема эякулята (–0,4 балла по шкале снижения объема эякулята от исходного уровня) и снижение дискомфорта и болезненности при эякуляции (–1,2 балла; все $p<0,001$). Улучшение сексуальной функции было более выражено у пациентов со средней или тяжелой степенью ДГПЖ. При оценке применения альфузозина через 2 года были зафиксированы снижение суммы по шкале IPSS в среднем на 7 баллов, уменьшение частоты никтурии, а также улучшение различных доминант сексуальной функции, таких как эрекция, эякуляция и удовлетворение от сексуальной жизни [55].

Учитывая эти данные, уроселективность, отсутствие побочного влияния на эякуляцию, характерного для тамсулозина, альфузозин может быть рекомендован как препарат первой линии для сексуально активных пациентов, нуждающихся в медикаментозном лечении ДГПЖ.

Эффекты блокаторов 5 α -редуктазы

Ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид и дутастерид) путем блокирования перехода свободного тестостерона в дигидротестостерон при их длитель-

Таблица 3. Влияние медикаментозной терапии ДГПЖ на сексуальную функцию

Группа препаратов	ЭД	Частота СД, % НЭ	НЖ	Вазодилатирующий эффект	Необходимость титрования дозы
Ингибиторы 5 α -редуктазы					
финастерид [12]	3–16	0–8	2–10	Нет	Нет
дутастерид [15]	7,3	2,2	4,2	Нет	Нет
α -Блокаторы					
доксазозин [14]	Не влияет	Не влияет	Не влияет	Да	Да
теразозин [46]	1,6			Да	Да
альфузозин	Улучшает	Улучшает	Не влияет	Нет	Нет
тамсулозин [37]	Не влияет или улучшает	0,5–30	Не влияет	Нет	Нет

ном применении приводят к уменьшению гиперплазированной предстательной железы; их клинический эффект наиболее выражен у пациентов со значительно увеличенной простатой. Существует 2 типа 5 α -редуктазы: тип 1, распространенный во всех тканях, и тип 2, доминантно представленный в репродуктивной ткани, включая простату.

Финастерид

Финастерид — препарат, селективно ингибирующий 5 α -редуктазу типа 2, в целом хорошо переносимый, но оказывающий отрицательное влияние на сексуальную функцию. Среди пациентов, участвующих в исследовании PROSPECT, получающих финастерид в дозе 5 мг однократно в сутки на протяжении 2 лет, 16% отметили появление ЭД по сравнению с 6% получающих плацебо ($p < 0,01$). Частота НЭ при применении финастерида составила 8% против 2% в группе плацебо [56]. По данным исследования MTOPS, СД была одним из наиболее распространенных нежелательных явлений терапии финастеридом. ЭД встречалась у 4,3% пациентов в группе финастерида и у 3,32% в группе плацебо, частота снижения либидо составила 2,36 и 1,4%, НД — 1,78 и 0,73% соответственно (все $p < 0,05$) [23].

Дутастерид

Дутастерид — новый ингибитор 5 α -редуктазы, блокирующий как тип 1, так и тип 2, что приводит к большей супрессии продукции ДГТ по сравнению с финастеридом.

Пациенты, леченные дутастеридом 0,5 мг однократно в сутки, по данным трех рандомизированных двойных слепых клинических исследований достоверно чаще имели ЭД (7,3% в группе дутастерида по сравнению с 4,0% в группе плацебо), НЭ (2,1% против 0,8%) и НЖ (4,2 и 2,1% соответственно) [57].

Отрицательное влияние ингибиторов 5 α -редуктазы на сексуальную функцию связано с их антиандрогенной активностью вследствие бло-

кирования перехода тестостерона в ДГТ и возможным ингибированием андрогензависимой экспрессии NO-синтазы [58].

Заключение

Существующие на сегодняшний день эпидемиологические исследования указывают на широкую распространенность СНМП, обусловленных ДГПЖ, и СД среди мужчин старше 50 лет. Более того, СНМП являются независимым фактором СД. Патогенетические механизмы сочетания этих двух патологических состояний до конца не известны. Возможно, общими механизмами развития являются повышенная активация α -адренорецепторов и нарушение NO-зависимой релаксации гладкомышечных клеток простаты, мочевого пузыря и кавернозной ткани пениса.

Очевидно, что при обследовании пациентов, страдающих СНМП, необходимо оценивать и их сексуальную функцию, а при выборе медикаментозной терапии ДГПЖ учесть возможные побочные эффекты лекарственных препаратов (табл. 3).

Наиболее выраженное влияние на сексуальную функцию оказывают ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид и дутастерид). Оба препарата с одинаковой частотой вызывают нарушения эрекции и эякуляции, снижают сексуальное желание. α -Блокаторы в целом не влияют отрицательно на качество эрекции. Применение уронеселективных препаратов (доксазозин и теразозин) требует титрования дозы, так как имеется повышенный риск системных побочных эффектов, таких как головокружение, снижение артериального давления, обмороки и т.д. Из двух уроселективных препаратов применение тамсулозина связано с повышенным риском НЭ. В противоположность этому, альфузозин лишен подобных побочных эффектов и даже способен улучшить качество эрекции и эякуляции. Он может быть рекомендован как препарат первой линии терапии у сексуально активных пациентов, страдающих ДГПЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83—90.
2. McMahon C., Abdo C., Incrocci L. et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med 2004;1:58—65.
3. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474—9.
4. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999;281:537—44.
5. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54—61.
6. Aytta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int 1999;84:50—6.
7. 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.
8. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the «Cologne Male Survey». Int J Impot Res 2000;12:305—11.
9. Braun M.H., Sommer F., Haupt G. et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical «Aging Male» symptoms? Results of the «Cologne Male Survey». Eur Urol 2003;44:588—94.
10. Boyle P., Robertson C., Mazzetta C. et al. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study. BJU Int 2003;92:19—25.
11. Hansen B.L. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. Eur Urol 2004;46:229—34.
12. Martin-Morales A., Sanchez-Cruz J.J., Saenz de Tejada I. et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol 2001;166:569—74; discussion 574—5.
13. Nicolosi A., Glasser D.B., Moreira E.D., Villa M. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. Int J Impot Res 2003;15:253—7.
14. Blanker M.H., Bosch J.L., Groeneveld F.P. et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. Urology 2001;57:763—8.

15. Blanker M.H., Bohnen A.M., Groeneveld F.P. et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:436—42.
16. Frankel S.J., Donovan J.L., Peters T.I. et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J Clin Epidemiol* 1998;51:677—85.
17. Vallancien G., Emberton M., Harving N., van Moorselaar R.J. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003;169:2257—61.
18. Tubaro A., Polito M., Giambroni L. et al. Sexual function in patients with LUTS suggestive of BPH. *Eur Urol* 2001;40 (Suppl. 1):19—22.
19. Leliefeld H.H., Stoevelaar H.J., McDonnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;89:208—13.
20. Brookes S.T., Donovan J.L., Peters T.J. et al. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1059—61.
21. Namasivayam S., Minhas S., Brooke J. et al. The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998;82:842—6.
22. Baniel J., Israilov S., Shmueli J. et al. Sexual function in 131 patients with benign prostatic hyperplasia before prostatectomy. *Eur Urol* 2000;38:53—8.
23. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387—98.
24. Burnett A.L., Maguire M.P., Chamness S.L. et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology* 1995;45:435—9.
25. Takeda M., Tang R., Shapiro E. et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates. *Urology* 1995;45:440—6.
26. Kester R.R., Mooppan U.M., Gousse A.E. et al. Pharmacological characterization of isolated human prostate. *J Urol* 2003;170:1032—8.
27. Waldinger M.D., Berendsen H.H., Blok B.F. et al. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111—8.
28. McVary K.T. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005;47(6):838—45.
29. Bloch W., Klotz T., Loch C. et al. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide. *Prostate* 1997;33:1—8.
30. Burnett A.L., Calvin D.C., Chamness S.L. et al. Urinary bladder-urethral sphincter dysfunction in mice with targeted disruption of neuronal nitric oxide synthase models idiopathic voiding disorders in humans. *Nat Med* 1997;3:571—4.
31. Mevorach R.A., Bogaert G.A., Kogan B.A. Role of nitric oxide in fetal lower urinary tract function. *J Urol* 1994;152:510—4.
32. Persson K., Igawa Y., Mattiasson A., Andersson K.E. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol* 1992;107:178—84.
33. McVary K.T., McKenna K.E. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep* 2004;5(4):251—7.
34. Sairam K., Kulinskaya E., McNicholas T.A. et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002;90(9):836—9.
35. Labrie F., Belanger A., Cusan L., Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2403—9.
36. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1327—433.
37. Tarcan T., Azadzi K.M., Siroky M.B. et al. Age related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Br J Urol* 1998;82(Suppl 1):26—33.
38. Bing W., Chang S., Hypolite J.A. et al. Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285(5):F990—7.
39. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. AUA Practice Guidelines Committee. *J Urol* 2003;170:530—47.
40. Schulman C.C. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: minimizing morbidity caused by treatment. *Urology* 2003;62 (Suppl 1):24—33.
41. Grimm R.H. Jr., Grandits G.A., Prineas R.J. et al. for the TOMHS Research Group. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. The Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29:8—14.
42. Lowe F.C. Safety assessment of terazosin in the treatment of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a combined analysis. *Urology* 1994;44:46—51.
43. Flomax (tamsulosin hydrochloride) [prescribing information]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2002.
44. Hofner K., Claes H., De Reijke T.M. et al. Tamsulosin 0,4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36:335—41.
45. Debruyne F., Narayan P. Tamsulosin improves sexual function with minimal abnormal ejaculation in patients treated for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;90 (Suppl 2):12 (abstr. P-U.01).
46. Palacio A., Batista J.E., Torrubla R. et al. Tamsulosin: effect on sexual function in almost 3000 patients with LUTS managed in real life practice in Spain. *BJU Int* 2000;86 (Suppl 3):32—3 (abstr. P1.4.20).
47. Chappie C.R., Wyndaele J.J., Nordling J. et al. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adreno-ceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1996;29:155—67.
48. Lepor H. for the Tamsulosin Investigators Group. *Urology* 1998;51:892—900.
49. Prescribing information: Flomax® capsules. Physicians Desk Reference, 55th ed. Medical Economics Company: Montvale, NJ; 2002. p. 974—7.
50. Narayan P., Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57:466—70.
51. Larson T.R. Current treatment options for benign prostatic hyperplasia and their impact on sexual function. *Urology* 2003;61:692—8.
52. Andersson K.E., Wyllie M.G. Ejaculatory dysfunction: why all alpha-blockers are not equal. *BJU Int* 2003;92:876—7.
53. Van Kerrebroeck P., Jardin A., van Cangh P., Laval K.U. Long-term safety and efficacy of a once-daily formulation of alfuzosin 10 mg in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: open-label extension study. *Eur Urol* 2002;41:54—60 discussion 60—1.
54. van Moorselaar R.J., Hartung R., Emberton M. et al.; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005;95(4):603—8.
55. Elhilali M., Emberton M., Matzkin H. et al.; ALF-ONE Study Group. Long-term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in «real-life» practice. *BJU Int* 2006;97(3):513—9.
56. Nickel J.C., Fradet Y., Boake R.C. et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Proscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ* 1996; 155: 1251—9.
57. Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C. et al.; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60(3):434—41.
58. Park K.H., Kim S.W., Kim K.D., Paick J.S. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999;83:327—33.