

Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на симптомы нижних мочевых путей и эректильную функцию у больных ДГПЖ

Influence of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors on Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile function in Patients with BPH

A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, G.A. Kovchenko

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases of older men. But the pathogenesis of the relationship of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) in this patients while not fully understood. The article presents different pathophysiological theory, confirming this relationship. Drug therapy in patients with BPH and erectile dysfunction is mostly preferred option. Review of publications dedicated to using of phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5 inhibitors) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) with assessment of PDE5 inhibitors efficiency on lower urinary tract symptoms and erectile function (EF).

Existing pathophysiological theories of PDE5 inhibitors's mechanism of action on LUTS caused by BPH: theory of reduction of NO synthesis in pelvic organs endothelium, theory of metabolic syndrome and autonomous hyperactivity, theory of Rho-kinase activity increase, theory of pelvic vessels atherosclerosis. Numerous researches on Sildenafil's, Tadalafil's and Vardenafil's effects on LUTS demonstrated significant improvements according to IIEF and IPSS/QoL, however Qmax and Vres changes were insignificant and unreliable. Most of the publications contain data about treatment regimens. In review positive influence of PDE5 inhibitors mostly on irritative symptoms than Qmax, IPSS improvement were demonstrated. Pathogenetic mechanism connecting LUTS and EF is still unclear.

А.В. Сивков, Н.Г. Кешисhev, Г.А. Ковченко

НИИ урологии Минздрава России, Москва

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из наиболее частых заболеваний мужчин пожилого возраста. Проведенные в нашей стране эпидемиологические исследования указывают на постепенное увеличение заболеваемости ДГПЖ с 11,3% в возрасте 40-49 лет до 81,4% в возрасте 80 лет. Диагностика и лечение ДГПЖ представляет собой не только серьезную медицинскую, но и большую социальную проблему [1].

В последние десятилетия медикаментозное лечение стало настолько эффективным, что у большинства больных вопрос об оперативном лечении откладывается на неопределенное время. Хирургическое лечение выполняют не более чем в 30% случаев. Неоспорима и необходимость поиска более совершенного лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП), вызванных ДГПЖ [2, 3, 4].

Эпидемиологические данные указывают на взаимосвязь между СНМП и эректильной дисфункцией (ЭД), а так же эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) в лечении симптомов нижних мочевых путей.

Одно из первых крупномасштабных научных исследований, в котором принимало участие 5894 мужчин, было осуществлено Lukacs et al. [5]. По результатам этого исследования было сделано заключение о взаимосвязи эректильной дисфункции с СНМП, вызванных ДГПЖ.

По результатам анкетирования в Кельне 5000 мужчин от 30 до 80 лет, выявлено, что сочетание СНМП и ЭД отмечено у 72,2% и лишь у 27,7% мужчин СНМП были без ЭД [6].

Однако патогенез взаимосвязи ЭД и СНМП пока еще окончательно не выяснен. В настоящее время существуют четыре возможные патофизиологические теории, подтверждающие эту взаимосвязь: теория уменьшения синтеза оксида азота (NO) в эндотелии органов малого таза, теория метаболического синдрома и автономной гиперактивности (АГ), теория увеличения активности Rho-киназы и теория атеросклероза сосудов малого таза [7].

ТЕОРИЯ УМЕНЬШЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ NO В ЭНДОТЕЛИИ

Роль циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в рассла-

блении гладкой мускулатуры кавернозных тел хорошо известна. Быстрая релаксация мышечных волокон кавернозных тел инициируется нейрогенным и эндотелиальным NO, который участвует в поддержании расслабления гладкой мускулатуры [8]. NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и соединяется с гуанилатциклазой (ГЦ), в результате чего активность данного фермента возрастает. Это приводит к повышению продукции цГМФ, который, в свою очередь, активирует протеинкиназу, фосфорилирующую несколько различных белков, что ведет к снижению внутриклеточного Ca^{2+} . Итогом описанного процесса является расслабление гладкомышечных клеток [9].

NO влияет на процесс мочеиспускания, угнетая нейротрансмиссию в уретральные и мочепузырные афферентные волокна [10]. Обнаружено также, что NO принимает участие в тонусе гладких мышц простаты, железистой секреции и кровотоке [11, 12]. Многочисленные исследования указывают на присутствие NO и фосфодиэстеразы в нижних мочевых путях, включая простату, мочевой пузырь, уретру. Так Richter et al. и Bloch et al. выявили эндотелиальный NO в сосудистой зоне простаты, нейрогенный NO в нервных волокнах фибромускулярной стромы [14, 15]. Burnett et al. доказали присутствие нейрогенного NO в нервных волокнах переходной зоны простаты [13].

Uckert et al. и Werkstrom et al. указали на присутствие изоформ ФДЭ-5 типа в гладких мышцах уретры и сосудов, а также на расслабление этих мышц при воздействии иФДЭ-5 типа [16, 17].

В своих исследованиях Gillespie et al. обнаружили субэпителиальный нейрогенный NO в нервных волокнах интерстициального

пространства стенок мочевого пузыря. Эти нервные волокна продуцируют цГМФ, участвующих в расслаблении гладкомышечных клеток. По итогам исследования, авторы выдвинули гипотезу, что возможно именно на этом уровне иФДЭ-5 типа оказывают влияние на мочевой пузырь [18-20].

ТЕОРИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И АВТОНОМНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТИ (АГ)

Эпидемиологические данные указывают на то, что СНМП могут быть обусловлены метаболическим синдромом, который включает в себя гипергликемию, ожирение, гиперлипидемию, гипертензию. Известно также, что эти факторы увеличивают риск развития ЭД [21-24]. АГ – это дополнительный компонент метаболического синдрома, включающий нарушение регуляции парасимпатического и симпатического тонуса.

Нарушение эрекции полового члена обусловлено увеличенным тонусом симпатической системы. Данное утверждение было подтверждено на крысах, у которых преднамеренно моделировали повышенный симпатический тонус [25].

Исследования подтверждают, что развитие ДГПЖ и ЭД с гиперактивностью мочевого пузыря, учащенным мочеиспусканием у «пожилых» крыс обусловлено повышением активности автономной нервной системы, гиперлипидемией, избыточным питанием [26-28]. При наблюдении McVary et al. за 38 пациентами было выявлено, что АГ ведет к возникновению СНМП [29]. В своих исследованиях Hale et al. доказали, что лечение АГ у крыс способствовало улучшению эректильной функции [30].

УВЕЛИЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ RHO-КИНАЗЫ

Уровень межклеточного кальция обеспечивает сокращение гладкой мускулатуры, однако сокращение мышечных волокон с участием Rho-киназы обеспечивает мышечное сокращение, не зависящее от уровня кальция. Это объясняет наличие Ca^{2+} -независимого механизма при сокращении гладкомышечных клеток нижних мочевых путей [31, 32]. Rees et al. сделали вывод, что в клетках эндотелия человека каскад реакций с участием Rho-киназы ведет к уменьшению активности NO, что в последствии способствует угнетению расслабления гладкой мускулатуры с возникновением СНМП [31].

Научные исследования заявляют о повышенной активности Rho-киназы в ткани простаты у крыс с гипертензией [33]. Повышенная активность Rho-киназы к тому же отмечается у лиц, страдающих диабетом и гипертензией [34, 35]. Исследования указывают на то, что Rho-киназа оказывает влияние на ряд факторов, ведущих к повышению активности гладкомышечных клеток, способствующих возникновению ЭД и СНМП вызванных ДГПЖ, что является связующим механизмом между данными заболеваниями [36].

ТЕОРИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ МАЛОГО ТАЗА

СНМП и ЭД могут быть обусловлены наличием атеросклеротического поражения сосудов мочеполовых органов [37]. Было изучено патологическое влияние атеросклеротического поражения сосудов мочеполовых органов на моделях кроликов, в результате чего выявлено снижение эластичности стенки мочевого пузыря [38]. Хроническая ишемия, являясь следствием атеросклероза, впоследствии ведет к фибро-

зированию стромального компонента простаты, атрофии шейки мочевого пузыря и снижению сократительной способности гладкомышечного аппарата нижних мочевых путей, что ведет к ЭД и появлению СНМП [39, 40].

ПРИМЕНЕНИЕ ИФДЭ-5 ТИПА

Первые данные, сообщающие о значительном влиянии иФДЭ-5 типа на СНМП, были получены Sairam et al., которые наблюдали 112 пациентов. Эффект силденафила на СНМП оценивался по шкале IPSS до лечения и через 3 месяца после лечения. Прием силденафила осуществлялся перед сексуальным актом или однократно перед сном при отсутствии половой активности. Через 3 месяца у 6% исследуемых мужчин было отмечено уменьшение баллов по шкале IPSS с 20-35 до 8-19. 60% пациентов с умеренно выраженными СНМП (IPSS 8-19 баллов) перешли в группу пациентов со слабо выраженными СНМП (IPSS 0-7 баллов) [41].

Похожее исследование было представлено Mulhall et al., в котором приняли участие 48 больных в возрасте 64 ± 11 лет с умеренно выраженными СНМП (IPSS ≥ 10) и ЭД. Уровень показателей шкал IPSS и МИЭФ измерялся до лечения и спустя 3 месяца после ежедневного приема силденафила по 100 мг. В результате лечения по шкале IPSS произошло уменьшение в среднем на 4,6 балла (35%), по шкале качества жизни (QoL) увеличение на 1,4 балла. По шкале МИЭФ отмечено увеличение на 7 баллов [42].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном McVary et al., оценивался эффект от 12-недельного приема силденафила у 366 мужчин с ЭД (МИЭФ ≤ 25) и ДГПЖ в сочетании с СНМП (IPSS ≥ 12). Препарат назначался в

дозировке по 50 мг перед сном или за 1 час до сексуального контакта в течение 2 недель, затем по 100 мг в течение 10 недель. Оценивались уровень эректильной функции по шкале МИЭФ, качество мочеиспускания по шкале IPSS/QoL, а также максимальная скорость мочеиспускания ($Q_{\max}$). На фоне лечения наблюдалось значительное снижение баллов по шкале IPSS по сравнению с плацебо (-6,32 против -1,93). Пациенты с выраженными СНМП отметили большее улучшение по сравнению с теми больными, у кого наблюдались умеренно выраженные СНМП до лечения (-8,6 против -3,6). Положительные изменения наблюдались также по шкалам QoL и МИЭФ, однако при оценке $Q_{\max}$ клинически значимых изменений отмечено не было [43].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценивалось влияние силденафила на СНМП у мужчин с ЭД. В течение 12 недель наблюдались пациенты в возрасте 45 лет и старше. Показатели по шкале МИЭФ и IPSS до лечения были ≤ 25 и ≥ 12 баллов соответственно. Результат лечения оценивался по шкалам IPSS, QoL, МИЭФ, по данным урофлоуметрии определялась $Q_{\max}$. 189 исследуемых пациентов, получающие силденафил, отметили улучшение эректильной функции по сравнению с группой пациентов в 180 человек, получавших плацебо, при этом увеличение баллов по шкале МИЭФ составило 9,17 против 1,86 при приеме плацебо. Снижение баллов по шкале IPSS в группе активного лечения составило 6,32, тогда как при приеме плацебо этот показатель составил 1,93. По шкале QoL отмечено увеличение количества баллов на 0,97, в то время как в группе плацебо – на 0,29 балла. Важно отметить, что по всем этим показателям изменения между группами носили достоверный ха-

рактер ($p < 0,0001$). Изменения со стороны максимальной скорости мочеиспускания не были клинически значимыми ($p = 0,008$) [44].

Porst et al. провели ретроспективный анализ влияния ежедневного приема тадалафила на СНМП, вызванных ДГПЖ у мужчин с ЭД, которые были сексуально активными. В рандомизированном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами принимал участие 581 мужчина. После скрининга пациенты проходили 4-недельный период без приема препаратов, затем 4-недельный период приема только плацебо и только после этого больным однократно и ежедневно назначались либо плацебо, либо тадалафил в дозе 2,5, 5, 10 или 20 мг в течение 12 недель. Результаты оценивались по шкале МИЭФ, по показателям $Q_{\max}$ и объему остаточной мочи (V_{res}). Увеличение баллов по шкале МИЭФ после приема тадалафила в различной дозировке, относительно исходных точек, составило 5,4 (2,5 мг), 6,8 (5 мг), 7,9 (10 мг), и 8,2 (20 мг) баллов, по сравнению с приемом плацебо, после приема которого увеличение составило лишь только 2,0 балла ($p < 0,001$). Изменения пиковой скорости мочеиспускания и объема остаточной мочи не были клинически значимыми [45].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенным McVary et al., которое включало 281 мужчину с ДГПЖ и СНМП, проявляющихся умеренной или выраженной симптоматикой, оценивался эффект от приема препарата тадалафил. Относительно проводимой терапии больные были рандомизированы на две группы. В первую группу входили пациенты, получающие тадалафил (по 5 мг в течение 6 недель, затем по 20 мг в течение 6 недель),

Сиалис® – к жизни без эректильной дисфункции

- Сиалис® – доказанная эффективность и качество эрекции^{1,2}
- Сиалис® подходит пациентам с различными сопутствующими заболеваниями^{3, 4, 5}
- 7 из 10 мужчин выбрали Сиалис®⁶



СИАЛИС® (CIALIS®)

Международное (непатентованное) название: Тадалафил.

Фармакотерапевтическая группа: Эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор. Тадалафил является эффективным, обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ).

Показания к применению: Нарушения эрекции.

Противопоказания: Установленная повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата. В случае приема препаратов, содержащих любые органические нитраты. Применение у лиц до 18 лет.

Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Рекомендованная максимальная доза препарата СИАЛИС® составляет 20 мг. СИАЛИС® принимают перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Препарат следует принимать как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности. Максимальная рекомендованная частота приема – один раз в сутки.

Побочное действие: Наиболее часто отмечаемыми нежелательными событиями являются головная боль и диспепсия (11 и 7% случаев, соответственно). Нежелательные события, связанные с приемом тадалафила, были обычно незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшались при продолжении применения препарата. Другими обычными нежелательными эффектами являлись боль в спине, миалгия, заложенность носа и «приливы» крови к лицу.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг по 1, 2, 4 таблетки в упаковке.



ED-PM-423-30910

Реклама

Московское представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.» (Швейцария)
123317, Российская Федерация, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: (495) 258-50-01
www.vremya-deistvovat.ru

Lilly

Answers That Matter.

1. Carson CC et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. BJU International, 2004; 93: 1276-1281
2. Eardley et al. An open-label, multicenter, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. BJU International 2005; 96: 1323-32.
3. Montorsi F et al. Long-Term Safety and Tolerability of Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. J Urol, 2004; 172: 1036-1041
4. Lewis RW, et al. The Efficacy of Tadalafil in Clinical Populations. J Sex Med, 2005; 2: 517-531.
5. Fonseca V et al. Diabetologia, 2004; 47: 1914-1923
6. Lee et al. Physician-rated patient preference and patient-and partner-rated preference for tadalafil or sildenafil citrate: results from the Canadian Treatment of Erectile Dysfunction observational study. BJU Int, 2006; 98, 623-629

следующую группу составили пациенты, получающие плацебо в течение 12 недель. Эффективность оценивалась по изменению показателей IPSS через 6 и 12 недель после начала лечения, а также по изменению $Q_{\max}$. По результатам лечения и в 6, и в 12 недель после начала лечения терапия тадалафилем дала положительные результаты. Через 6 недель после лечения наблюдалось уменьшение показателей IPSS на 2,8 балла по сравнению с плацебо – 1,2 балла, в то время как через 12 недель при приеме тадалафила уменьшение по шкале IPSS составило 3,8 балла против 1,7 при приеме плацебо. Анализ обструктивной симптоматики также показал положительные результаты, однако клинически значимых изменений по $Q_{\max}$ в сравнении с плацебо отмечено не было [46].

Roehrborn et al. в проведенном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали результаты лечения 1058 пациентов в различной дозировке тадалафила (2,5, 5, 10, 20 мг ежедневно) за период в 12 недель. Результаты лечения оценивались по показателям шкал IPSS, QoL, $Q_{\max}$. Положительная динамика отмечена при приеме тадалафила в дозе 5 мг и более. Динамика уменьшения показателей IPSS относительно назначаемой дозы тадалафила, составила: 2,5 мг на 3,9 балла ($p = 0,015$), 5 мг на 4,9 балла ($p < 0,001$), 10 мг на 5,2 балла ($p < 0,001$) и 20 мг на 5,2 балла ($p < 0,001$), против уменьшения показателей IPSS при приеме плацебо на 2,3 балла. Практически все пациенты отметили улучшение качества жизни. Увеличение $Q_{\max}$ по сравнению с плацебо отмечено не было ни в одной группе. Результатом проведенного

исследования стало заключение, что увеличение дозы тадалафила выше 5 мг вызывает схожие изменения СНМП [47].

Целью исследования, проведенного Broderick G.A. et al., было определение эффективности терапии препаратом тадалафил СНМП, вызванных ДГПЖ у мужчин с наличием или отсутствием ЭД. Критериями оценки результатов лечения являлись изменения по шкалам IPSS и QoL. Пациенты были разделены на 2 группы: с ЭД ($n = 716$) и без ЭД ($n = 340$). Через 12 недель были получены следующие результаты: у мужчин с ЭД при приеме 2,5, 5, 10, 20 мг тадалафила, отмечено уменьшение по шкале IPSS на 4,3, 4,8, 5,3, 5,6 балла соответственно, тогда как у мужчин без ЭД снижение по шкале IPSS составило 2,4, 3,2, 5,3, 5,1, 4,5 баллов. Похожие результаты были отмечены и по шкале QoL. При приеме 2,5, 5, 10, 20 мг тадалафила, у пациентов с ЭД, увеличение показателей по шкале качества жизни составило 0,6, 0,9, 0,9, 1,0, 1,1 балла соответственно, в то время как, при приеме этих же доз тадалафила у пациентов без ЭД, увеличение по шкале QoL составило 0,6, 0,7, 0,9, 0,8, 0,8 балла. По результатам данного исследования, выраженной разницы между эффектом от приема тадалафила у пациентов с ЭД и без ЭД не отмечено [48].

Stief et al. изучили эффективность варденафила в лечении СНМП и ЭД. Исследование включало 222 мужчин с СНМП ($IPSS \geq 12$), которые были рандомизированы на 2 группы: получающие верденафил по 10 мг или плацебо два раза в день. Возраст пациентов составил от 45 до 64 лет. Оценка результатов проводилась через 8 недель по показателям IPSS, $Q_{\max}$, V_{res} , QoL. После лечения, уменьше-

ние показателей IPSS составило 5,9 баллов по сравнению с плацебо – 3,6 балла ($p = 0,0017$ и $p = 0,0081$ соответственно). Результаты эректильной функции и QoL также показали значительное улучшение. Изменения в пиковой скорости мочеиспускания и объема остаточной мочи были клинически незначимыми [49].

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, все препараты группы иФДЭ-5 типа оказывают существенное положительное влияние на СНМП со снижением баллов по шкале IPSS, а также на эректильную функцию, что в значительной степени улучшает качество жизни данной категории пациентов.

Результатом данного обзора является демонстрация положительного влияния иФДЭ-5 типа в большей мере на ирритативную симптоматику, улучшая в большей степени показатели IPSS, и в меньшей степени – пиковую скорость мочеиспускания [50]. Остается нерешенным вопрос о патогенетическом механизме, связывающем СНМП и ЭД. Не вызывает сомнения и факт необходимости в долгосрочных научных исследованиях [51].

Проведенный нами обзор научных работ и публикаций позволяет сделать следующие выводы.

1. Изучение влияния иФДЭ-5 типа на ЭД в сочетании с СНМП, вызванных ДГПЖ, является актуальным для современной урологии.

2. Применение иФДЭ-5 типа позволяет заметно улучшить эректильную функцию и качество мочеиспускания по шкалам МИЭФ и IPSS/QoL, однако изменения $Q_{\max}$ и V_{res} , на фоне лечения иФДЭ-5 типа, являются клинически незначимыми и носят недостоверный характер. ■

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эректильная дисфункция.

Keywords: phosphodiesterase-5 inhibitors, lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Н.А. Лопаткина. М. Медицина. 1999. С. 7-13.
2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. Н.А. Лопаткина. М. Медицина. 1997. 169 с.
3. Пытель Ю.А. Медикаментозная терапия гиперплазия простаты // Пленум Всероссийского общества урологов. Саратов. Медицина. 1994. С.5-19.
4. Ball A.J., Feneley R.C.L., Abrams P.H. The natural history of untreated prostatic hyperplasia // *Brit. J. Urol.* 1981. Vol. 53. P. 613-616.
5. Prospective study of men with clinical benign prostatic hyperplasia treated with alfuzosin by general practitioners: 1-year results / Lukacs B., Lepèle A., Thibault P., Jardin A. // *Urol.* 1996. Vol. 48. P. 731-740.
6. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: co-morbidity or typical 'aging male' symptoms? Results of the 'Cologne Male Survey' / Braun M.H., Sommer F., Haupt G., Mathers M.J., Reifenrath B., Engelmann U.H. // *Eur Urol.* 2003. Vol. 44. P. 588-594.
7. Pohnholzer A., Madersbacher S. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment // *Int. J. Impot. Res.* 2007. Vol. 19. № 6. P. 544-50.
8. Andersson K.E. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. P. 6-14.
9. Andersson K.E., Wagner G. Physiology of erection // *Physiol Rev.* 1995. Vol. 75. P. 191-236.
10. Andersson K.E., Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1995. Vol. 175. Suppl. P. 43-53.
11. Hedlund P. Nitric oxide/cGMP-mediated effects in the outflow region of the lower urinary tract: a basis for pharmacological targeting of cGMP? // *World J. Urol.* 2005. Vol. 23. P. 362-367.
12. Andersson K.E. LUTS treatment: future treatment options // *Neurourol. Urodyn.* 2007. Vol. 26. P. 928-933.
13. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate / Burnett A.L., Maguire M.P., Chalmers S.L., Ricker D.D., Takeda M., Lepor H., Chang T.S. // *Urology.* 1995. Vol. 45. P. 435-439.
14. Immunocytochemical distribution of nitric oxide synthases in the human prostate / Richter K., Heuer O., Ckert S., Stief C.G., Jonas U., Wolf G. // *J. Urol.* 2004. Vol. 171, Suppl. 4. P. 347.
15. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide / Bloch W., Klotz T., Loch C., Schmidt G., Engelmann U., Addicks K. // *Prostate.* 1997. Vol. 33. P. 1-8.
16. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate / Uckert S., Oelke M., Stief C.G., Andersson K.E., Jonas U., Hedlund P. // *Eur Urol.* 2006. Vol. 49. P. 740-745.
17. Phosphodiesterase 5 in the female pig and human urethra: morphological and functional aspects / Werkstrom V., Svensson A., Andersson K.E., Hedlund P. // *BJU Int.* 2006. Vol. 98. P. 414-423.
18. Gillespie J.L., Markerink-van Ittersum M., de Vente J. cGMP-generating cells in the bladder wall: identification of distinct networks of interstitial cells // *BJU Int.* 2004. Vol. 94. P. 1114-1124.
19. Gillespie J.L., Markerink-van Ittersum M., de Vente J. Expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and nitric-oxide-induced changes in cGMP in the urothelial layer of the guinea pig bladder // *Cell Tissue Res.* 2005. Vol. 321. P. 341-351.
20. Gillespie J.L., Markerink-van Ittersum M., de Vente J. Endogenous nitric oxide/cGMP signalling in the guinea pig bladder: evidence for distinct populations of sub-urothelial interstitial cells // *Cell Tissue Res.* 2006. Vol. 325. P. 325-332.
21. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1415-1428.
22. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia / Hammarsten J., Hogstedt B., Holthuis N., Mellstrom D. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998. Vol. 1. P. 157-162.
23. Hammarsten J., Hogstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia // *Blood Press.* 1999. Vol. 8. P. 29-36.
24. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system / McVary K.T., Razzaq A., Lee C., Venegas M.F., Rademaker A., McKenna K.E. // *Biol. Reprod.* 1994. Vol. 51. P. 99-107.
25. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men / Meigs J.B., Mohr B., Barry M.J., Collins M.M., McKinlay J.B. // *J. Clin. Epidemiol.* 2001. Vol. 54. P. 935-944.
26. Spontaneous hyperplasia of the ventral lobe of the prostate in aging genetically hypertensive rats / Golomb E., Rosenzweig N., Eilam R., Abramovici A. // *J. Androl.* 2000. Vol. 21. P. 58-64.
27. An animal model to study lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: the hyperlipidemic rat / Rahman N.U., Phonsombat S., Bochinski D., Carrion R.E., Nunes L., Lue T.F. // *BJU Int.* 2007. Vol. 100. P. 658-663.
28. Spinal and peripheral mechanisms contributing to hyperactive voiding in spontaneously hypertensive rat / Persson K., Pandita R.K., Spitsbergen J.M., Steers W.D., Tuttle J.B., Andersson K.E. // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. 1366-1373.
29. Recovery of erectile function after brief aggressive anti-hypertensive therapy / Hale T.M., Okabe H., Bushfield T.L., Heaton J.P., Adams M.A. // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. P. 348-354.
30. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. P. 1327-1433.
31. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase / Rees R.W., Ziessen T., Ralph D.J., Kell P., Moncada S., Celtek S. // *Int J Impot Res.* 2002. Vol. 14. P. 1-7.
32. Somlyo A.P., Somlyo A.V. Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non smooth muscle myosin II // *J. Physiol.* 2000. Vol. 522. P. 177-185.
33. Lindberg C., Nishtman D., Malmqvist U.P., Abrahamsson P.A., Andersson K.E., Hedlund P. et al. Increased expression of RhoA in prostates of spontaneously hypertensive rat // *J. Urol.* 2004. Vol. 171 (Suppl). P. 348.
34. Increased contractility of diabetic rabbit corpora smooth muscle in response to endothelin is mediated via Rho-kinase beta / Chang S., Hypolite J.A., Changolkar A., Wein A.J., Chacko S., DiSanto M.E. // *Int. J. Impot. Res.* 2003. Vol. 15. P. 53-62.
35. Activation of RhoA and inhibition of myosin phosphatase as important components in hypertension in vascular smooth muscle / Seko T., Ito M., Kureishi Y., Okamoto R., Moriki N., Onishi K., Isaka N., Hartshorne D.J., Nakano T. // *Circ Res.* 2003. Vol. 92. P. 411-418.
36. Rho-kinase inhibition improves erectile function in aging male Brown-Norway rats / Rajasekaran M., White S., Baquir A., Wilkes N. // *J. Androl.* 2005. Vol. 26. P. 182-188.
37. Age related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency / Tarcan T., Azadzi K.M., Siroky M.B., Goldstein I., Krane R.J. // *Brit. J. Urol.* 1998. Vol. 82. P. 26-33.
38. Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and noncompliance in the rabbit / Azadzi K.M., Tarcan T., Siroky M.B., Krane R.J. // *J. Urol.* 1999. Vol. 161. P. 1626-1635.
39. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits / Kozlowski R., Kershen R.T., Siroky M.B., Krane R.J., Azadzi K.M. // *J. Urol.* 2001. Vol. 165. P. 1019-1026.
40. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit / Azadzi K.M., Babayan R.K., Kozlowski R., Siroky M.B. // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. P. 659-663.
41. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms / Sairam K., Kulinskaya E., McNicholas T.A., Boustead G.B., Hanbury D.C. // *BJU Int.* 2002. Vol. 90. P. 836-839.
42. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction / Mulhally J.P., Guhring P., Parker M., Hopps C. // *J. Sex. Med.* 2006. Vol. 3. P. 662-667.
43. Sildenafil citrate improves erectile function and prostatic hyperplasia, low- and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma / McVary K.T., Monnig W., Camps J.L., Young J.M., Tseng L.J., van den Ende G. // *BJU Int.* 2007. Vol. 88. P. 100-103.
44. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial / McVary K.T., Monnig W., Camps J.L., Jr., Young J.M., Tseng L.J., van den Ende G. // *J. Urol.* 2007. Vol. 177(3). P. 1071-7.
45. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia / Porst H., McVary K.T., Montorsi F., Sutherland P., Elion-Mboussa A., Wolka A.M., Viktrup L. // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56 (4). P. 727-35.
46. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / McVary K.T., Roehrborn C.G., Kaminetsky J.C., Auerbach S.M., Wachs B., Young J.M., Esler A., Sides G.D., Denes B.S. // *J. Urol.* 2007. Vol. 177. P. 1401-1407.
47. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study / Roehrborn C.G., McVary K.T., Elion-Mboussa A., Viktrup L. // *J. Urol.* 2008. Vol. 180. P. 1228-1234.
48. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction / Broderick G.A., Brock G.B., Roehrborn C.G., Watts S.D., Elion-Mboussa A., Viktrup L. // *Urology.* 2010. Vol. 75 (6). P. 1452-8.
49. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia / Stief C.G., Porst H., Neuser D., Beneke M., Ulbrich E. // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53. P. 1236-1244.
50. Specificity of the American Urological Association Voiding Symptom Index: comparison of unselected and selected samples of both sexes / Chai T.C., Belville W.D., McGuire E.J., Nyquist L. // *J. Urol.* 1993. Vol. 150. P. 1710-1713.
51. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil / Moreira Jr E.D., Lbo C.F., Diamant A., Nicolosi A., Glasser D.B. // *Urology.* 2003. Vol. 61. P. 431-436.