Спивак Л.Г1,2., Евдокимов М.С.2, Цариченко Д.Г. 1, Демидко Ю.Л. 1, Ягудаев Д.Д. 1, Рапопорт Л.М. 1

1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Институт урологии и репродуктивного здоровья человека.

2 ООО «Семейная поликлиника №4»

Результаты исследования эффективности и безопасности применения тадалафила 5 мг (Тадалафил СЗ, произв. Северная звезда) у больных ссимптомами нарушенного мочеиспускания, обусловленными гиперплазией предстательной железы.

**Абстракт:** В целом ряду международных исследований была показана эффективность 5 мг тадалафила у больных с симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМ), обусловленными гиперплазией предстательной железы, что послужило основанием для включения данной группы препаратов в клинические рекомендации Европейской Ассоциации урологов по лечению ненейрогенных нарушений у мужчин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП).

**Цель исследования:** Оценка эффективности и безопасности применения тадалафила 5 мг (Тадалафил СЗ, произв. Северная звезда) для лечения больных с СНМ/ГПЖ

**Материалы и методы:** Исследование проводилось в ООО «Семейная поликлиника №4» в период с января 2019 по июнь 2019 года. В исследовании принимали участие 80 пациентов, у которых были диагностированы СНМ, обусловленные гиперплазией простаты. Эффективность оценивалась по шкале IPSS, МИЭФ-5, показателю Qmax и ТРУЗИ.

**Результаты:** После проведенной терапии была отмечена положительная динамика во всех показателях. Сумма баллов IPSS до лечения составила 11,4±0,28, после – 7,5±0,34. Qmax до лечения составила 12,2±0,16 мл/с, после лечения – 10,8±0,2 мл/с. Сумма баллов по шкале МИЭФ 5 до лечения составила 16,6±0,3, после лечения сумма баллов по шкале МИЭФ 5 составила 20,2±0,24. По данным ТРУЗИ до лечения объем составил 48,7±1,2 см3, после лечения - 43,7±0,88 см3.

**Заключение:** Тадалафил в дозировке 5 мг существенно снижает СНМ/ГПЖ и улучшает эректильную функцию.

**Введение**

Актуальность медикаментозного подхода к лечению симптомов нарушенного мочеиспускания (СНМ) обусловлена их значимым влиянием на качество жизни (1). Основной причиной обращения, к примеру, мужчин с СНМ в Великобритании, является страх снижения их качества жизни (2). Наиболее частая причина СНМ – прогрессия гиперплазии предстательной железы (ГПЖ), которая возникает у 8% мужчин в возрасте от 31 до 40, у 42% в возрасте от 51 до 60, у 71% в возрасте от 61 до 70 и у 88% людей старше 80 лет. Было также подсчитано, что 90% мужчин в возрасте от 45 до 80 лет имеют СНМ (3). Нередко нарушенному мочеиспусканию сопутствует эректильная дисфункция.

По выраженности СНМ варьируют от легких и умеренных до тяжелых. К этим симптомам относят вялую струю мочи, учащенное мочеиспускание, никтурию, императивные позывы, неполное опорожнение мочевого пузыря и ряд других. Исходя из знаний о патогенезе ГПЖ, известно, что СНМ будут прогрессировать вместе с самим заболеванием. В связи с этим, важнейшим компонентом успешного лечения СНМ, обусловленных ГПЖ, является эффективное долгосрочное симптоматическое и патогенетическое лечение (4).

СНМ/ГПЖ имеет множество патогенетических факторов. Раньше большинство ученых были убеждены в ключевой роли простаты и мочеиспускательного канала. Однако, в последнее время все больше внимания уделялось влиянию мочевого пузыря на СНМ/ГПЖ, особенно вовлечению различных компонентов стенки. Изменения уротелия, афферентные нервы, собственной пластинки, сосудистой сети и гладких мышц детрузора могут способствовать возникновению СНМ. Все эти компоненты в большей или меньшей степени одновременно участвуют в афферентной передаче сигналов (6). Мочевой пузырь развивает тонус во время наполнения, наряду с несинхронизированными локальными сокращениями и расслаблениями, которые вызваны базальной миогенной механической активностью, которая может быть усилена высвобождением ацетилхолина из ненейронных и/или нейрональных источников или локальных медиаторов, таких как простагландины и эндотелины. Было высказано предположение, что эти спонтанные сокращения способны генерировать активность в афферентных нервах, которая может способствовать развитию СНМ (6).

Для лечения СНМ/ГПЖ существует как медикаментозное, так и хирургическое лечение. Несмотря на существенную эффективность трансуретральной резекции простаты, открытой аденомэктомии и наиболее современных лазерных методов лечения, многие пациенты не соглашаются на операцию, так как это может существенно повлиять на качество жизни (4).

Медикаментозное лечение данной патологии является наиболее удобным и комфортным для пациентов, особенно, если эта терапия своевременна. Стандартной медикаментозной терапией при СНМ/ГПЖ на данный момент являются альфа1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, антагонисты мускариновых рецепторов, агонисты бета3-адренорецепторов, фитотерапия и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) (4). Последние находят все более широкое применение в настоящее время. Изначально ингибиторы ФДЭ-5 применялись в качестве средства для лечения эректильной дисфункции, однако целый ряд исследований доказал, что тадалафил – ингибитор ФДЭ-5 длительного действия – эффективен и при лечении СНМ, обусловленных ГПЖ. Данное применение препарата связано с тем, что тадалафил, в отличие от других ингибиторов ФДЭ-5, обладает пролонгированным действием. Период полувыведения тадалафила составляет 17,5 часов (5).

Патогенетический механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 на СНМ объясняется в первую очередь тем, что сам фермент фосфодиэстераза 5 типа локализуется в мочеполовой системе в гладкомышечных клетках сосудов мочевого пузыря, уретры, предстательной железы, пещеристых тел и в поперечно-полосатых мышечных клетках наружного сфинктера уретры. Все эти области являются потенциальными целями ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (7,12). Основное действие ингибиторов ФДЭ-5 заключается в повышении уровня цГМФ, результатом чего служит понижение тонуса гладких мышц детрузора, простаты и уретры, что в свою очередь приводит к ослаблению СНМ/ГПЖ (6).

Снижение оксигенации нижних мочевыводящих путей также приводит к появлению характерной симптоматики. За счет увеличения кровотока в тазовой области и снижения ишемии детрузора, благодаря расслабляющему действию на гладкомышечные стенки сосудов, ингибиторы ФДЭ-5 существенно снижают выраженность СНМ. Кроме того, регулярный прием препаратов устраняет воспалительный процесс в простате и в мочевом пузыре (7).

Не менее важным считается действие ингибиторов ФДЭ-5 на афферентную иннервацию, за счет снижения афферентной передачи сигналов. Это происходит за счет активации пути NO/цГМФ, что приводит к уменьшению чувства наполнения мочевого пузыря и ощущения срочности позыва (6).

Несмотря на сходство действия всех молекул, относящихся к ингибиторам ФДЭ-5, единственным препаратом, одобренным для лечения СНМ как при наличии, так и при отсутствии эректильной дисфункции, является тадалафил в дозировке 5 мг (4). В первую очередь это связано с тем, что тадалафил, в отличие от других препаратов данной группы, обладает пролонгированным действием, что имеет важное значение при лечении СНМ, обусловленных ГПЖ. Препараты же короткого действия не смогут должным образом обеспечить патогенетическое воздействие на симптомы, которые сохраняются у пациентов на протяжении всего времени, требуя постоянного контроля.

**Целью** нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности применения тадалафила 5 мг (Тадалафил СЗ, произв. Северная звезда) для лечения больных с СНМ/ГПЖ.

**Материалы и методы:**

В период с января 2019 по июнь 2019 года в ООО «Семейная поликлиника №4» было проведено открытое проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование с участием 80 пациентов. Главным исследователем и куратором исследования был профессор Сеченовского университета, директор урологической клиники, зам. директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека Л.М. Рапопорт.

Критериями включения пациентов в исследование были: объем предстательной железы по данным ТРУЗИ > 30 см3, выраженность СНМ по шкале IPSS от 9 до 19 баллов (умеренная симптоматика), выраженность эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5 не менее 12 баллов. В исследование не включались пациенты с уровнем ПСА более 4 нг/мл, признаками обострения простатита, данными за наличие стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря, конкрементов и других патологических образований мочевого пузыря, а так же пациенты, принимающие какое-либо медикаментозное или иное лечение гиперплазии простаты или эректильной дисфункции.

Для отбора и оценки качества проводимого лечения, всем пациентам проводилось анкетирование после подписания информированного согласия и обсуждения тактики последующей терапии. После предварительного анкетирования проводился сбор анамнеза с тщательным анализом сопутствующих и фоновых заболеваний, физикальный осмотр, анализ ПСА крови. Также важным критерием отбора являлась сопутствующая терапия. Применение таких инструментальных методов, как урофлоуметрия, исследование остаточной мочи и ТРУЗИ было необходимо для проверки соответствия пациентов критериям включения/невключения.

Если пациент соответствовал критериям включения/невключения, больному выдавался препарат (Тадалафил СЗ, произв. Северная звезда) на время исследования и назначалась дата второго визита, в ходе которого оценивалась эффективность лечения. Длительность терапии составляла 3 месяца.

После проведенной терапии, во время второго визита, производилась оценка эффективности. Пациенты вновь проходили анкетирование. Также учитывались нежелательные явления, проявившиеся во время исследования, и сопутствующая терапия. Больные проходили инструментальные методы обследования, такие как: урофлоуметрия, исследование остаточной мочи и ТРУЗИ. Не менее важным фактором была оценка комплаентности.

Данные обработаны с применением методов описательной статистики с применением программы (MedCalc Statistical Software version 17.0.4). Различия признавались значимыми при значении критерия Р менее 0,05.

**Результаты**

Обследовано 74 пациента. Средний возраст составил 53,1±5 лет (диаг.1).

 Диаграмма 1 *Возраст пациентов с СНМ/ГПЖ (n=74)*



Индекс массы тела составил 24,3±6,7 кг/м².

Диаграмма 2 *Индекс массы тела пациентов с СНМ/ГПЖ (n=74)*



Сумма баллов IPSS до лечения составила 11,4±0,28, сумма баллов IPSS после лечения – 7,5±0,34. Динамика IPSS представлена на диаг. 3

Диаграмма 3 *Динамика IPSS у пациентов с СНМ/ГПЖ (n=74)*



Отмечено значимое снижение суммы баллов (р<0,0001).

Максимальная скорость мочеиспускания до лечения составила 12,2±0,16 мл/с, после лечения – 10,8±0,2 мл/с (диаг.4)

Диаграмма 4 *Динамика максимальной скорости мочеиспускания у больных с СНМ/ГПЖ (n=74)*



Отмечено снижение максимальной скорости мочеиспускания (р<0,001).

Сумма баллов по шкале МИЭФ 5 до лечения составила 16,6±0,3, после лечения сумма баллов по шкале МИЭФ 5 составила 20,2±0,24 (диаг.5).

Диаграмма 5

*Динамика суммы баллов по шкале МИЭФ 5 у пациентов с СНМ/ГПЖ (n=74)*



Объем простаты по данным ТРУЗИ до лечения составил 48,7±1,2 см3. После лечения объем простаты по данным ТРУЗИ составил 43,7±0,88 см3. (диаг.6).

Диаграмма 6 *Динамика объема простаты по данным ТРУЗИ у пациентов с СНМ/ГПЖ (n=74)*



Отмечено уменьшение объема простаты по данным ТРУЗИ (р=0,0038).

**Обсуждение**

 Из исследования были исключены 6 пациентов: по причине повышенного уровня ПСА выбыли 2 пациента, 3 пациента не явились на назначенный повторный визит. Еще у 1 человека было невозможно оценить комплаентность. Таким образом, в исследовании осталось 74 человека (n=74). Средний возраст пациентов, участвовавших в исследовании, составил 53,1±26 лет с индексом массы тела 24,3±6,7 кг/м² (диаграмма 1 и 2). Сумма баллов IPSS до лечения составила 11,4±0,28. После проведенной терапии сумма баллов IPSS – 7,5±0,34 (р<0,0001). Динамика IPSS свидетельствует о положительном действии 5 мг тадалафила на СНМ/ГПЖ (диаграмма 3). Показатель МИЭФ 5 также возрастает по сравнению с данными до проведенной терапии (20,2±0,24 и 16,6±0,3 соответственно) (р<0,0001) (диаграмма 4). Объем простаты по данным ТРУЗИ до лечения составил 48,7±1,2 см3. После лечения объем простаты по данным ТРУЗИ составил 43,7±0,88 см3 (р=0,0038).

В течение исследования также были зарегистрированы незначительные нежелательные исследования: 4 пациента жаловались на головную боль, которая прошла самостоятельно без изменения дозировки и, вероятно, не связана с применением препарата. Еще у 2 пациентов была боль в пояснице, которая возникла у одного пациента на первой неделе, а у второго – на на второй неделе после начала приема препарата, и прошла у обоих пациентов в течение 5 дней без применения каких-либо медикаментозных средств.

Полученные результаты в данном исследовании свидетельствуют о высокой эффективности препарата и коррелируют с данными целого ряда исследований.

В мета-анализе Gacci et al. впервые были представлены необходимые данные. Тадалафил в дозировке 5 мг в день существенно улучшал показатели IPSS и МИЭФ. Однако увеличения Qmax не наблюдалось. Несмотря на расслабление мышц простаты и шейки мочевого пузыря, которое теоретически должно было улучшать скорость мочеиспускания, понижение тонуса детрузора препятствовало достижению положительного эффекта. В то же время было зафиксировано статистически значимое увеличение Qmax (+1.5 мл/с) и МИЭФ (+3.6 балла), а также снижение IPSS на 1.8 балла при использовании комбинированной терапии с использованием альфа1-адреноблокаторовв сочетании с ингибитором ФДЭ-5 по сравнению с монотерапией (5). Однако, следует отметить, что в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов, опубликованных в марте 2019 года указано, что применение ингибиторов ФДЭ с альфа1-адреноблокаторами, такими как доксазозин и теразозин, противопоказано (4).

В свою очередь, в последнем мета-анализе Gacci et al. на основании 4 международных плацебо-контролируемых исследований, было доказано небольшое, но статистически значимое повышение Qmax при приеме 5 мг тадалафила по сравнению с группой плацебо (медиана: 1,1 мл / с против 0,4 мл/с) (6,10).

Улучшение состояния наступало у 59.8% пациентов, принимавших тадалафил, наблюдалось уже на первой неделе терапии. У 79.3% пациентов в течение 4 недель отмечалось уменьшение показателя IPSS на 3 бала и более (13).

В работе Broderick et al. был произведен сравнительный анализ действия тадалафила на СНМ у больных с эректильной дисфункцией и без. Было отмечено, что действие тадалафила на СНМ никак не было связано с наличием у больных ЭД (8). Результаты исследования Dong et al. предоставляют доказательства данного заключения. Прием 5 мг тадалафила в день положительно сказывается на IPSS не зависимо от наличия у больного эректильной дисфункции (9).

Также в анализе Prost et al. на основании 4 рандомизированных клинических исследований был сделан вывод, что СНМ стали менее выраженными во всех подгруппах пациентов, вне зависимости от возраста, предыдущего использования препаратов альфа1-адреноблокатров и ингибиторов ФДЭ-5, а также уровня общего тестостерона или прогнозируемого объема простаты (9). В исследовании Wong et al. было также подтверждено, что данные факторы не оказывают влияния на терапию, однако было показано, что в группе пациентов, которые проходили терапию в связи с ГПЖ, тадалафил имеет более высокую эффективность (12).

Наиболее частым и распространенным побочным эффектом от ингибиторов ФДЭ-5 являлись головные боли, диспепсические явления, риниты и приливы. Однако количество пациентов, отказавшихся от терапии тадалафилом из-за побочных эффектов, составило всего 2% от общего числа проходивших лечение (5). Тадалафил, как и другие препараты группы ингибиторов ФДЭ-5, противопоказан пациентам, получающим нитраты, активаторы калиевых каналов и альфа1-адреноблокаторы, так как могут возникнуть осложнения, связанные с сердечно-сосудистой системой (5).

**Заключение:**

Таким образом, терапия 5 мг тадалафила в день может существенно улучшить качество жизни многих пациентов, страдающих СНМ/ГПЖ. Исходя из данных метаанализов, рандомизированных клинических исследований и исследования, проведенного в ООО «Семейная поликлиника №4», тадалафил в дозировке 5 мг ежедневно существенно снижает выраженность симптоматики по шкалам IPSS и МИЭФ, а также положительно влияет на показатель Qmax и объем предстательной железы. Тадалафил - единственный препарат группы ингибиторов ФДЭ-5 зарегистрированный и доказавший свою эффективность для лечения СНМ/ДГП.

Список литературы:

1.WelchG, WeingerK, BarryMJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-Up Study. Urology 2002;59: 245–50.

2.TruemanP, HoodSC, NayakUS, MrazekMF. Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed ‘benign prostatic hyperplasia’, and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. BJU Int 1999;83:410–5.

3.Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474–479.

4.EAU Guidelines 2019.

5.Mauro Gacci, Giovanni Corona, Matteo Salvi, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. EurUrol 2012;61:994-1003.

6.Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, Porst H, Roehrborn C, Stief C, Giuliano F. Latest Evidence on the UseofPhosphodiesteraseType 5 InhibitorsfortheTreatmentofLowerUrinaryTractSymptomsSecondary to Benign Prostatic Hyperplasia.Eur Urol. 2016 Jul;70(1):124-133. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.048. Epub 2016 Jan 22. Review.

7.Park HJ, Won JE, Sorsaburu S, Rivera PD, Lee SW.   Urinary Tract Symptoms (LUTS) Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and LUTS/BPH with Erectile Dysfunction in Asian Men: A Systematic Review Focusing on Tadalafil.   World J Mens Health. 2013 Dec;31(3):193-207.

8.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;75:1452–1458

9.Dong Y, Hao L, Shi Z, Wang G, Zhang Z, Han C: Efficacy and Safety of Tadalafil Monotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis. UrolInt 2013;91:10-18. doi: 10.1159/000351405

10.Porst H, Kim ED, Casabe AR, et al: Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. EurUrol 2011;60:1105–1113.

11.Roehrborn CG, Chapple C, Oelke M et al. Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. J. Urol. 2014; 191: 1045–50.

12.Won JE, Chu JY, Choi HC, Chen Y, Park HJ, Dueñas HJ. Safety and effectiveness of once-daily tadalafil (5 mg) therapy in Korean men with benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms in a real-world clinical setting: results from a post-marketing surveillance study. World J Mens Health. 2018;36:161–170.

13.Oelke, M., et al. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. J Urol, 2015. 193: 1581.