

Теоретичне обґрунтування використання силденафілу в лікуванні хронічного простатиту

Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

З кожним роком кількість пацієнтів із хронічним простатитом (ХП) у світі збільшується, підвищення ефективності лікування цієї патології стає пріоритетною темою сучасної урології. Одним із ускладнень ХП є порушення статевої функції, насамперед це передчасна еякуляція, а також еректильна дисфункція (ЕД). Лікування ХП та його сексуальних ускладнень є індивідуальним та комплексним. Незаперечно, що важливе місце в терапії ЕД, як ускладнення ХП, посідає силденафілу цитрат.

Гіпотетичним механізмом ефективності дії PDE-5 при ХП вважається опосередковане розслаблення гладкої мускулатури протоків передміхурової залози (ПЗ), ефект збільшення дренажу складових, які утворюються через рефлюкс до інтерстиціальної тканини. Зазначений вище феномен здатен пригнічувати запалення і викликати редукцію простатичних симптомів. Підвищення активності NO-синтетази та PDE-5 у тканинах ПЗ сприяє формуванню міорелаксуючого впливу, дренажу ацинусів, зниженню активності вегетативної нервової системи та активації судинного кровообігу в ПБК та структурах нижніх сечових шляхів.

Сучасні наукові дані свідчать про здатність інгібіторів PDE-5 покращувати симптоми нижніх сечових шляхів завдяки розслабленню гладком'язових волокон сечового міхура та ПЗ, що реалізується за допомогою сигналізації NO/cGMPc або за рахунок поліпшення RhoA/Rho-кінази. Деякі результати свідчать про те, що крім ефектів зниження гіперактивності вегетативної нервової системи, розширення кавернозних судин та антипроліферативного ефекту, PDE-5 мають прямий протизапальний ефект, підвищуючи рівень цГМФ. Накопичення останнього здатне гальмувати запалення і може стати потенційним механізмом профілактики розвитку захворювань, при яких запалення відіграє центральну роль.

Враховуючи, що запалення є основним фактором прогресування ХП, силденафілу цитрат здатен відновлювати функцію ПЗ, оскільки він діє як потужний протизапальний препарат.

Отже, інгібітори PDE-5 можуть не тільки опосередковувати розслаблення гладких м'язів, але й безпосередньо зменшити запалення в ПЗ за рахунок підвищення рівня цГМФ.

Грунтуючись на теоретичних даних про позитивний вплив силденафілу на еректильну складову та симптоми нижніх сечових шляхів в осіб із ХП, що мають ускладнення у вигляді ЕД, можна вважати, що включення силденафілу цитрат в послідовну стандартну терапію лікування ХП дозволяє зменшити його клінічну симптоматику та нормалізувати показники еректильної функції. Призначення силденафілу цитрат хворим із ускладненням ХП у вигляді ЕД сприяє поліпшенню якості ерекції у пацієнтів, а також позитивно впливає на різні інші показники сексуальної функції чоловіка (посилює оргазм, збільшує тривалість статевого акту).

Ключові слова: силденафілу цитрат, еректильна дисфункція, хронічний простатит, симптоми нижніх сечових шляхів.

Theoretical substantiation of the use of sildenafil in the treatment of chronic prostatitis

Yu.M. Gurzhenko, V.V. Spirydonenko

Every year, the number of patients with chronic prostatitis (CP) in the world is increasing and improving the effectiveness of treatment of this pathology is becoming a priority topic in modern urology. One of the complications of CP is sexual dysfunction, primarily premature ejaculation, as well as erectile dysfunction (ED). Treatment of CP and its sexual complications is an individual and complex complication. It is undeniable that sildenafil citrate plays an important role in the treatment of ED as a complication of CP.

The hypothetical mechanism of the effectiveness of PDE-5 in CP is mediated by the relaxation of the smooth muscles of the ducts of the software, the effect of increasing the drainage of the components that are formed due to reflux in the interstitial tissue. The above phenomenon can suppress inflammation and cause a reduction in prostatic symptoms. Increased activity of NO-synthetase and PDE-5 in the tissues of PO promotes the formation of muscle relaxant effects, drainage of the acinus, reduced activity of the autonomic nervous system and activation of vascular circulation in the PVC and structures of the lower urinary tract.

Current scientific evidence indicates that PDE-5 inhibitors can improve lower urinary tract symptoms by relaxing bladder smooth muscle fibers and PO, by signaling NO / cGMPc, or by improving RhoA / Rho kinase. Some results suggest that in addition to the effects of reducing the hyperactivity of the autonomic nervous system, dilation of cavernous vessels and antiproliferative effect, PDE-5 have a direct anti-inflammatory effect, increasing the level of cGMP. The accumulation of the latter can inhibit inflammation and can be a potential mechanism for preventing the development of diseases in which inflammation plays a central role.

Given that inflammation is a major factor in the progression of CP, sildenafil citrate is able to restore PO function because they act as potent anti-inflammatory drugs.

Thus, PDE-5 inhibitors can not only mediate smooth muscle relaxation, but can also directly reduce inflammation in the software by increasing cGMP levels. Based on theoretical data on the positive effect of sildenafil on the erectile component and symptoms of the lower urinary tract in persons with CP with complications such as ED, it can be considered that the inclusion of sildenafil citrate in sequential standard therapy for CP reduces indicators of erectile function. The appointment of sildenafil citrate in patients with complications of CP in the form of ED improves the quality of erections in patients, and also has a positive effect on various other indicators of male sexual function (enhances orgasm, increases the duration of sexual intercourse).

Keywords: sildenafil citrate, erectile dysfunction, chronic prostatitis, lower urinary tract symptoms.

Теоретическое обоснование использования силденафила в лечении хронического простатита

Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко

С каждым годом количество пациентов с хроническим простатитом (ХП) в мире увеличивается, повышения эффективности лечения этой патологии становится приоритетной темой современной урологии. Одним из осложнений ХП является нарушение половой функции, в первую очередь это преждевременная эякуляция, а также эректильная дисфункция (ЭД). Лечение ХП и его сексуальных ослож-

нений являється індивідуальним і комплексним. Неспоримим фактом являється те, що важне місце в терапії ЕД, як ускладнення ХП, займає силденафіла цитрат.

Гіпотетичним механізмом ефективності дійства PDE-5 при ХП вважається опосередоване послаблення гладкої мускулатури протоків передстатевої залози (ПЗ), ефект збільшення дренирування складових, які утворюються з-за рефлюкса в інтестинальній тканині. Вищеуказаний феномен сприяє подоланню запалення і викликає редукцію простатических симптомів. Підвищення активності NO-синтетази і PDE-5 в тканинах ПЗ сприяє формуванню міорелаксуючого впливу, дренируванню ацинусів, зниженню активності вегетативної нервної системи і активації судинного кровообігу в ПЗ і структурах нижніх сечових шляхів.

Сучасні наукові дані вказують на здатність інгібіторів PDE-5 покращувати симптоми нижніх сечових шляхів завдяки послабленню гладком'язових волокон сечового міхура і ПЗ, що здійснюється з допомогою сигналізації NO/cGMPc або за рахунок покращення RhoA/Rho-кінази. Деякі результати свідчать про те, що крім ефектів зниження гіперактивності вегетативної нервної системи, розширення кавернозних судин і антипроліферативного ефекту, PDE-5 викликає безпосередній протизапальний ефект, підвищуючи рівень цГМФ. Накоплення останнього сприяє зупинці запалення і може стати потенціальним механізмом профілактики розвитку захворювань, при яких запалення грає центральну роль.

Враховуючи, що запалення є основним фактором прогресування ХП, силденафіла цитрат здатний відновити функцію ПЗ, оскільки він діє як потужний протизапальний препарат.

Таким чином, інгібітори PDE-5 можуть не тільки опосередковувати послаблення гладких м'язів, але й безпосередньо зменшити запалення в ПЗ за рахунок підвищення рівня цГМФ.

Враховуючи теоретичні дані про позитивний вплив силденафіла на еректильну складову і симптоми нижніх сечових шляхів у осіб з ХП, існуючі ускладнення в формі ЕД, можна вважати, що введення силденафіла цитрату в послідовну стандартну терапію лікування ХП дозволить зменшити його клінічну симптоматику і нормалізувати показники еректильної функції. Назначення силденафіла цитрату хворим з ускладненням ХП в формі ЕД сприяє покращенню якості ерекції у пацієнтів, а також позитивно впливає на різні інші показники сексуальної функції чоловіка (збільшує оргазм, збільшує тривалість статусу статусу).

Ключові слова: силденафіла цитрат, еректильна дисфункція, хронічний простатит, симптоми нижніх сечових шляхів.

З кожним роком кількість пацієнтів із хронічним простатитом (ХП) у світі збільшується і підвищення ефективності лікування цієї патології стає пріоритетною темою сучасної урології. Одним із ускладнень ХП є порушення статевої функції, насамперед це передчасна еякуляція, а також еректильна дисфункція (ЕД). Лікування ХП та його сексуальних ускладнень є індивідуальним і комплексним. Незаперечно, що важливе місце в терапії ЕД, як ускладнення ХП, посідає силденафіла цитрат.

ХП вважається одним з найбільш актуальних патологічних процесів в організмі чоловіка, зі значною поширеністю та різними поглядами на лікування у світі [1].

Передміхурова залоза (ПЗ) є гормонозалежним органом, функції якого контролюють андрогени. Через це, за певних анатомо-функціональних особливостей та під впливом екзогенних чинників, виникає феномен сумарності факторів, що дає можливість реалізуватися неспецифічному запальному бактеріальному (або абактеріальному) процесу в ПЗ.

Сприятливими анатомо-фізіологічними особливостями щодо розвитку ХП вважають:

- подовжені вивідні протоки простатических ацинусів з криптоподібною слизовою оболонкою, слабкість гладком'язових структур сфінктерів протоків;
- наявність щільної фіброзної капсули, у деяких – із щільним фіброзним каркасом, що здатен поглиблювати розлади мікроциркуляції та спричинити підвищення внутрішньопростатического тиску при рефлюксі;
- велика щільність судинних анастомозів між венами тази і судинами ПЗ з їхньою анатомічною неоднорідністю;
- можливість впливу гіпоандрогенії та гіперестрогенії різного генезу зі зменшенням андрогенчутливих рецепторів у гормонзалежних тканинах [2].

Відомо, що феномен рефлюксу бактеріальних агентів з ацинусів до інтерстиції ПЗ може відігравати певну роль у генезі хронічного запалення [3]. Відомо, що процес проліферації простатических клітин у чоловіків залежить від рівня активного метаболіту тестостерону – дегідротестостерону, що регулюється активністю ферменту 5-альфа-редуктази [Oesterling J. та ін., 1991, Raubert-Braquet M. та ін., 1997]. Виникнення порушень метаболізму в тканинах простатовезикулярного комплексу асоціюється з наявністю умов розвитку неспецифічно-запальних змін, а формування останніх є суто індивідуальним.

Ініціація інфекційного запального процесу найчастіше реалізується у молодих чоловіків під впливом особливостей статевого життя (кількість партнерів, частота сексуальних стосунків, місцева флора, імунний статус особи та ін.). Формування клініко-морфологічних проявів хронічного запального процесу у ПЗ відбувається у 30-річному віці, а після десяти років додається гіперпластичний компонент.

Сучасні дослідження відзначають важливу роль неспецифічного запалення у формуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) [4–6] у понад 40% усіх випадків з високою кореляцією між хронічним запаленням та ризиком розвитку раку передміхурової залози (РПЗ) [7–10]. Вогнища запальної атрофії у тканині ПЗ вважаються цитологічним, а згодом і гістологічним предиктором інтраепітеліальної неоплазії і РПЗ.

Актуальність даного питання визначається необхідністю вирішення проблеми і складається з певних факторів, а саме:

- неможливість на даному етапі чіткого визначення епідеміології ХП через існування безсимптомних форм;
- відсутність державних скринінг-програм,
- відсутність неінвазивного методу діагностики морфологічних змін у тканині простатовезикулярного комплексу (ПЗ),
- відсутність чітких поглядів на ультрарекструктурні особливості різних процесів у ПЗ тощо.

Формування запалення тканини ПЗ відбувається завдяки реалізації різних внутрішніх (генетичний та гормональний фактор, вплив цитокінів, фактори росту) та зовнішніх (порушення тазового та органного кровообігу, запальна реакція, мікробна інвазія) чинників. З них провідну клініко-морфологічну роль відіграє запальна реакція в інтерстиції та протоках ПЗ, що відбувається на генетично скомпрометованому тлі.

Науково доведено існування певних генів, пов'язаних із наявністю прогресії запалення (MIC1 – трансформуючий фактор росту, який регулює активність макрофагів; IL1RN – кодону білків у популяції IL-1, інгібітор прозапального IL-1 α і IL-1 β ; промотор IL-8 4q13-2, що кодує IL-8 і IL-10 в якості посередника запалення), та генів регуляторів канцерогенезу у тканинах ПЗ (RNASEL 1q25 – антивірусна і антипроліферативна роль інтерферонів; MSR1 8p22 – регулятор рецепторів макрофагів; GST-P1 11q13 – антиканцерогенний регулятор сполучення глутатіону; TLR4 9q32-33, TLR1-6-10 4p14 і MIC1 – регулятори активності макрофагів) [11].

Хронічний запальний процес спричиняє виникнення значних проліферативних змін з місцевим надлишком продуктів оксидативного стресу та активною післятрансляційною модифікацією фрагментів ДНК у простатичному епітелії. На моделі ПЗ щурів визначено здатність уропатогенів (*E. coli*) ініціювати оксидантний стрес, пролонгацію запалення з дисфункцією та руйнацією гладком'язевих елементів із реактивною дисплазією та ризиком промоції пухлинного процесу [12, 13].

Маркером запально-деструктивного процесу в ПЗ також є надлишок кристалів сечової кислоти, що стимулює вироблення прозапальних цитокинів [14], сприяє формуванню надлишково вмісту вільних радикалів у макрофагах і нейтрофілних інфільтратах [15].

Практично усі сучасні дослідження щодо ХП свідчать про дисбаланс у системі вільнорадикального окиснення (ВРО) як один із найважливіших факторів промоції запалення.

Механізм «оксидантного стресу» полягає у надлишковій продукції сполук арахідонової кислоти, простагландинів і циклооксигеназ (ЦОГ) у результаті вільнорадикального руйнування біомембран з високим рівнем клітинної проліферації у простатичній тканині. Коливання показників системи ВРО полягає також у збільшенні вмісту сполучень антиоксидантної системи (супероксиддисмутаз, каталаза, глутатіон-S-трансфераза тощо) [16].

Одним із визнаних фундаментальних промоторів запалення в ПЗ є порушення синтезу оксиду азоту (NO) на органному та загальному рівнях. Початкові структурні зміни з декомпенсацією нормальних фізіологічних механізмів органної регуляції характеризуються тісним зв'язком між підвищенням рівнів NO та формуванням стійкої тканинної гіпоксії, з надлишком вмісту активної NO-синтетази (iNOS), що виступає як деструктивний промотор [17].

Запальний процес вважається явищем, що складається з різних генетичних, гуморальних (цитокіни) та клітинних (лейкоцити) чинників. Запальне uszkodження простатичної тканини виникає завдяки надлишку прозапальних факторів (синтез вільних радикалів, ЦОГ – активність та ін.) у місці його виникнення, тому в більшості випадків він набуває поступової, але невпинної прогресії [18].

Хронічне запалення є одним із найбільш поширених та потужних механізмів пошкодження структури і функції ПЗ [19]. Безумовного сенсу у збільшенні ПЗ надає факт хронічного впливу запальних агентів (вірусних, бактеріальних), здатних до геномного пошкодження як самим бактеріальним агентом, так і продуктами запалення.

Формування запальної промоції у парауретральних зонах ПЗ відбувається завдяки різним патофізіологічним механізмам, головними з яких є бактеріальна інвазія та підвищення внутрішньоуретрального тиску з рефлюксом сечі до простатичної тканини.

Фактор інтрапростатичного рефлексу часто є прихованим механізмом повільного формування первинно-хронічного простатиту. Експериментальне дослідження у щурів [3] встановило провідний механізм хронічного запалення через рефлюкс інфікованої сечі до інтерстиції ПЗ з ознаками потужного «оксидантного стресу», розвитком реактивної дисплазії та ризиком пухлинного росту. Морфологічні порушення за таких умов корелюють з високою відповідністю процесам з PIN-ураженням у простатичному епітелії.

Крім цього, в якості сприятливих чинників виступають порушення обміну речовин, харчові фактори, особливості гормонального фону, дизритмії сексуального життя, комбінації зазначених факторів та ін. [7].

Висока соціальна значущість статевих розладів у чоловіків також обумовлена їхньою значною поширеністю. Найбільш частим порушенням статевої функції є розлад ерекції, частота якого збільшується з віком, складаючи від 5–8% у молодих чоловіків і досягаючи 75–80% до 80 років [20]. Понад

10 млн чоловіків у США, від 3 до 5 млн чоловіків у Німеччині та близько 6 млн чоловіків у Росії страждають порушеннями ерекції і ця тенденція погіршується невпинно [21, 22].

Порушення статевої функції у вигляді зниження лібідо, зменшення частоти та сили ерекції, розладів еякуляції часто є проявами хронічного запального процесу в структурах простатовезикулярного комплексу (ПВК). Ускладненням останнього є зниження рецептивної чутливості статевих органів із зниженням сили копулятивної фази у вигляді різних, зазначених вище, порушень. Дуже частим супутнім розладом виступає невротична реакція, що здатна спричинити різні за ступенем астено-невротичні, неврозоподібні та психастенічні стани. Сукупність функціональних розладів, де домінують виступає геніталгічний синдром із негативною реакцією нервової системи та порушенням статевих функцій, характеризується терміном «синдром хронічного тазового болю».

ХП не завжди призводить до розладів статевої функції, але у більшості хворих протягом часу відбуваються більш-менш значні порушення еректильної та інших статевих функцій. Розвиток останніх ми можемо спостерігати і за умов відсутності запалення, наприклад, при конгестивних станах у структурах ПВК, при венозному застої у судинах малого таза тощо. Подразнення великої кількості рецепторних структур внутрішніх та зовнішніх статевих органів призводить до десинхронізації копулятивної складової, змінення лібідо, розладів еякуляції та оргазму.

Еректильна дисфункція (ЕД) – це складна, гостро соціальна патологія, на яку страждають понад сотень мільйонів чоловіків у всьому світі. Закономірним вважається, що ЕД – це захворювання чоловіків середнього, і особливо старшого віку, де вона сприймається як фізіологічна даність. На сьогодні спостерігається збільшення кількості випадків ЕД різного генезу в осіб молодого віку, причому форми розладу часто мають складний етіопатогенез і характеризуються необхідністю проведення інвазивних і витратних діагностичних технологій.

Існуюча в сучасному світі тенденція підвищення частоти ризиків розвитку ЕД є дуже помітною, що й окреслює високий попит на якісні продукти фармацевтичного ринку. Методи лікування ЕД варіюються від пероральної фармакотерапії різними за ефективністю і хімічною формулою речовинами до інтракавернозних ін'єкцій, внутрішньоуретральних гелів, вакуумних еректильних пристроїв, а також хірургічних варіантів протезування. Глобальні зміни терапії ЕД, що відбулися протягом останніх 30 років, пов'язані із застосуванням інгібітору фосфодіестерази-5 (PDE-5) силденафілу, що став здійсненою мрією чоловіків і революційною технологією, яка дозволила отримати ерекцію навіть у вкрай безнадійних випадках.

Силденафілу цитрат – селективний інгібітор фосфодіестерази 5-го типу (PDE5I), який вважають терапією першої лінії ЕД. Сьогодні силденафіл також широко застосовують у всьому світі для пацієнтів з легеневою гіпертензією [23–25].

Накопичені за ці роки знання про ефекти силденафілу свідчать про високу ефективність інгібіторів PDE-5, їхню комплаєнтність, легку доступність і відносну безпеку. На сьогодні ЕД, незалежно від етіології, з успіхом коригується у більшості пацієнтів за допомогою пероральних інгібіторів PDE-5 і вибір між ними повинен ґрунтуватися на конкретних міркуваннях і перевагах пацієнта [26].

Зв'язок між ХП та ЕД обумовлений патогенетичним впливом хронічних захворювань і токсинів на ендотелій судин статевого члена, пошкодження якого й призводить до зниження ерекції.

Однак існує й інша версія, згідно з якою більшість лікарів вважають, що сексуальні розлади при ХП носять зазвичай психологічний характер. Постійний і виснажливий біль викликає депресивний стан і підвищену тривожність; неприємна симптоматика і хронічний больовий синдром впливає не тільки на загальне самопочуття, а й на сексуальний статус

чоловіка. Тим не менше, більшість сучасних лікарів-урологів дотримуються однієї думки: причиною ЕД є органічні порушення внутрішніх органів.

Значення ПЗ у процесі ерекції не підлягає сумніву. Ерекція, з точки зору нормальної фізіології, зумовлена складними нейросудинними механізмами, у реалізації яких задіяно декілька центральних і периферичних нервових механізмів, що разом із молекулярними, судинними, психологічними й ендокринологічними факторами формують певний баланс, який визначає функціональність статевого члена.

Ерекція – це не механічний акт, який можна використовувати як гідравлічний домкрат для підйому в будь-який час. Це тонкий фізіологічний процес, який починається зі стимулу, обробленого мозком, що виходить з візуального сприйняття, нюху, відчуття або дотику. Чутливість чоловіка до цього сексуального стимулу значною мірою залежить від рівня його андрогенного статусу, за участю активного метаболіту – дигідротестостерону (утворюється в тканині здорової ПЗ під впливом ферменту альфа-редуктази). Хронічне запалення в ПЗ спричиняє порушення цих механізмів, впливаючи на зниження рівнів тестостерону та сексуальну активність.

З огляду на накопичений світовий досвід терапії силденафілом в науковій літературі вказується на низку небажаних ефектів, що виникають після його застосування. Інгібітори PDE-5 є першою лінією лікування ЕД. Існує думка, що практично кожен другий пацієнт демонструє певний рівень незадоволеності лікуванням, а близько 30% хворих вказують на відсутність необхідної клінічної реакції при застосуванні будь-якого з інгібіторів PDE-5 [27].

Оскільки порушення еректильної функції та симптоми нижніх сечових шляхів, які характерні для ХП, мають спільні ланки патогенезу, то існує сенс використання інгібіторів PDE5 для покращення якості життя у пацієнтів із ЕД та ХП.

Призначаючи інгібітори PDE5, ми дотримуємося думки, що ХП – це поширена урологічна скарга без чітко визначених причинно-наслідкових зв'язків. Гіпотетичним механізмом ефективності дії PDE5 при ХП вважається опосередковане розслаблення гладкої мускулатури проток ПЗ, ефект збільшення дренажу складових, які утворюються через рефлюкс до інтерстиціальної тканини. Зазначений вище феномен здатен пригнічувати запалення й викликати редукцію простатичних симптомів. Підвищення активності NO-синтетази та PDE5 у тканинах ПЗ сприяє формуванню міорелаксуючого впливу, дренажу ацинусів, зниженню активності вегетативної нервової системи та активації судинного кровообігу в ПБК та структурах нижніх сечових шляхів [28].

Сучасні наукові дані свідчать про здатність інгібіторів PDE5 покращувати симптоми нижніх сечових шляхів завдяки розслабленню гладком'язових волокон сечового міхура та ПЗ, що реалізується за допомогою сигналізації NO/cGMPc або за рахунок поліпшення RhoA/Rho-кінази (ROCK). Деякі результати свідчать про те, що крім ефектів зниження гіперактивності вегетативної нервової системи, розширення кавернозних судин та антипроліферативного ефекту, PDE5 мають прямий протизапальний ефект, підвищуючи рівень цГМФ. Накопичення останнього здатне гальмувати запалення і може стати потенційним механізмом профілактики розвитку захворювань, при якому запалення відіграє центральну роль [29].

Враховуючи, що запалення є основним фактором прогресування ХП, інгібітори PDE-5 здатні відновлювати функцію ПЗ, оскільки вони діють як потужні протизапальні препарати [30].

Отже, інгібітори PDE5 можуть не тільки опосередковувати розслаблення гладких м'язів, а й зменшувати запалення в ПЗ за рахунок підвищення рівня цГМФ.

В одному із досліджень за допомогою морфологічного та ультраструктурного аналізу було продемонстровано, що

тривале лікування силденафілом викликає посилення залозистої активності ПЗ та підвищення рівня тестостерону в сироватці крові у щурів. Водночас статистично значущих відмінностей у плазмових рівнях оксиду азоту та показниках експресії простатичних маркерів (sGC, eNOS, PSA та TGF- β) не спостерігали. Результати дослідження продемонстрували, що застосування силденафілу не спричиняло наявного пошкодження ПЗ [31].

Силденафіл здатен впливати також і на психогенні складові ЕД в осіб із ХП. За результатами аналізу даних шляхом порівняння симптомів ХП (оцінка CPSI), симптомів статевої дисфункції (оцінка PSFI) та симптомів тривоги (оцінка SAS) 280 осіб із ХП було встановлено, що ступінь сексуальної дисфункції, пов'язаної з ХП, не корелював зі ступенем симптомів простатиту. Симптоми простатиту та статеві функції покращилися після лікування силденафілом порівняно з контролем ($p < 0,05$), а оцінка тривожності після лікування була значно нижчою, ніж контроль ($p < 0,05$), тобто силденафіл був здатен покращувати самопочуття та зменшувати симптоми простатиту та тривоги [32].

На сьогодні звичайною практикою є призначення інгібіторів PDE5 протягом тривалого терміну. Оцінювання ефективності застосування силденафілу цитрат щодо симптомів нижньої сечовидільної системи у 36 чоловіків протягом 30 днів встановило його здатність знижувати вираженість зазначених ефектів та симптомів [33].

Існує багато публікацій про велику ефективність фітопрепаратів, особливо у хворих на ЕД при ХП, але різниця між даними наукових робіт та практичними результатами є досить значною. Результати порівняльного застосування силденафілу і рослинних препаратів у пацієнтів із ХП та ЕД встановили позитивний ефект у разі застосування силденафілу у 77,4%, а фітопрепаратів – у 31,8% пацієнтів ($p < 0,001$), що дорівнювало ефекту плацебо. Побічні ефекти силденафілу спостерігали в 11,3% хворих, що мали транзиторний характер і не вимагали відміни препарату. У більшості хворих віком від 44 до 76 років були компенсовані захворювання серцево-судинної системи, але лікування силденафілом не приводило до клінічно значущих небажаних ефектів [34].

Результати дослідження російських вчених, присвяченого терапії ЕД у чоловіків із ХП [35], продемонстрували ефективність та переносимість силденафілу цитрат у хворих на ХП і ЕД. Призначення силденафілу через 2 тиж після початку лікування ХП у дозі 50–100 мг 1–2 рази на тиждень сприяло поліпшенню ерекції у 88,2% хворих (у всіх хворих з легкою ЕД; у 96,2% – із середньою та у 25% – з тяжкою ЕД). У 55,9% хворих це сприяло відновленню психологічного комфорту і впевненості в собі, 44,1% хворих зазначили збільшення тривалості статевих актів, що характеризувало силденафілу цитрат як високоефективний й комплаєнтний препарат для лікування ЕД у хворих на ХП.

Цікавою і недостатньо вивченою проблемою є застосування інгібіторів PDE-5 (силденафіл, тадалафіл, варденафіл і аванафіл) в якості засобів для лікування ЕД, легеневої артеріальної гіпертензії та доброякісної гіперплазії передміхурової залози у спортсменів, що на сьогодні допускається регламентом Всесвітнього антидопінгового агентства (WADA).

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* повідомлялося про різні ефекти PDE-5 на серцево-судинну, м'язову, метаболічну і нейроендокринну системи, з великим потенціалом підвищення працездатності здорових спортсменів під час тренувань і змагань. Сьогодні проводяться наукові дослідження з метою вивчення ергогенного впливу PDE-5 на продуктивність під час занять, що імітують реальні спортивні ситуації, з метою з'ясування необхідності включення

цієї групи в список заборонених допінгів. Це пов'язано з по- боюваннями, що деякі здорові спортсмени можуть зловжи- вати PDE-5 з метою отримання несправедливого переваги над своїми конкурентами [36].

ВИСНОВКИ

1. Включення силденафілу цитрат у послідовну стандарт- ну терапію лікування хронічного простатиту дозволяє змен-

шити його клінічну симптоматику та нормалізувати показ- ники еректильної функції.

2. Призначення силденафілу цитрат хворим із усклад- ненням хронічного простатиту у вигляді еректильної дис- функції сприяє поліпшенню якості ерекції у пацієнтів, а та- кож позитивно впливає на різні інші показники сексуальної функції чоловіка (посилює оргазм, збільшує тривалість ста- тевого акту).

Відомості про авторів

Гурженко Юрій Миколайович – Відділ сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Спирidonенко Володимир Володимирович – Відділ сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

Information about the author

Gurzhenko Yuriy M. – Department of sexopathology and andrology of the State University «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Spyridonenko Volodymyr V. – Department of sexopathology and andrology of the State University «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Спирidonенко Владимир Владимирович – Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украи- ны», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

- Dennis L., Lynch C.F., Tornes J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60:78-83.
- Horpynchenko Y.Y., Hurzhenko Yu.N. The use of suppositories Vitaprost forte and Vitaprost in the complex treatment of patients with chronic nonspecific prostatitis. *Men's health*. 2011;4:86-8.
- Elkhwaji J.E., Zhong W., Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate*. 2007;67:14-21.
- Di Silverio F., Gentile V., De Matteis A., et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur. Urol*. 2003;43:164-75.
- Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur. Urol*. 2007;51:1202-6.
- Nickel J.C. Prostatic inflammation in BPH: the third component? *Can J. Urol*. 1994;1:1-4.
- De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev*. 2007;7:256-69.
- De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I., Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate. *Am. J.Pathol*. 1999;155:1985-92.
- Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003;349:366-81.
- Platz E.A., De Marzo A.M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol*. 2004;171:536-40.
- Djavan B. Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life. *Urology*. 2003;62(31):6-14.
- Naber K., Weidner W. Chronic prosta- titis: an infectious disease? *J. Antimicrob. Chemother*. 2000;46:157-61.
- Zhou T., Yang Y., Zhang H et al. Serenoa Repens Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells. *Technol Cancer Res Treat*. 2014;16:12-6.
- Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41.
- Sugar L.M. Inflammation and prostate cancer. *Can J Urol*. 2006;13(1):46-7.
- Baraboi V.A., Sutkova D.A. Redox homeostasis in health and safety K.: Chernobyl-interinform. 1997. – 205 p.
- Baltaci S., Orhan D., Cogus C., Turkolmez K., et al. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma. *BJU Int*. 2001;88:100-3.
- Gradini R., Realacci M., Petrangeli E. et al. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immuno- histochemistry and molecular biology. *J. Pathol*. 1999;189:224-9.
- Irani J., Levillian P., Gouin J.M., Bon D., et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol*. 1997;157:1301-3.
- Farapontov S.A. Combined therapy for psychogenic erectile disorders. Abstract of thesis. Ph.D., Moscow, 2008. – 26 p.
- Hawton K. The behavioral treatment of sexual dysfunction, in Symposium on Sexual Dysfunction. *Brit. J. of Psychiat*. 1982;140:94-101.
- Salerian A.J., Deibler W.E., Vittono B. J., et al. Sildenafil for psychotropic-induced sexual dysfunction in 31 women and 61 men. *J. Sex. Marital Ther*. 2000;26(2):133-40.
- Boolell M., Allen MJ, Ballard SA, Gepi- Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1996;8:47-52.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- Evans JD, Hill SR. A comparison of the available phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: a focus on avanafil. *Patient Prefer Adherence*. Aug 2015;12(9):1159-64.
- Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Serino A, La Croce G, Russo A, Damiano R, Montorsi F, Salonia A. Avanafil – a further step to tailoring patient needs and expectations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(9):1171-81.
- Grimsley SJS, Khan MH, Jones GE. Mechanism of Phosphodiesterase 5 inhibitor relief of prostatitis symptoms *Med Hypotheses*. 2007;69(1):25-6.
- Titus DJ, Oliva AA, Wilson NM, Atkins CM. Phosphodiesterase inhibitors as therapeutics for traumatic brain injury. *Curr Pharm Des*. 2014;21:332-42.
- Alves Christina Peixoto C, Oliveira dos Santos Gomes F. The role of phosphodies- terase-5 inhibitors in prostatic inflammation: a review *J Inflamm (Lond)*. 2015;12:54. Published online 2015 Sep 15. DOI: 10.1186/s12950-015-0099-7.
- Oliveira dos Santos Gomes F, da Conceição Carvalho M, Lidianne Alcân- tara Saraiva K, Lima Ribeiro E, Soares E Silva AK, Aragão Matos Donato M, et al. Effect of chronic Sildenafil treatment on the prostate of C57Bl/6 mice. *Tissue Cell*. 2014 Dec;46(6):439-49. DOI: 10.1016/j.tice.2014.08.001. Epub 2014 Aug 11.
- Yang Shaobo, Liu Yili, Kong Chuize, Li Ming. Investigation of sildenafil in the treatment of prostatitis-related sexual dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004 Jun;10(6):451-4.
- Eryildirim B, Aktas F, Kuyumcuoglu U, Faydaci G, Tarhan F, Ozgül A. The effective- ness of sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction and lower urinary system symptoms and the significance of asymp- tomatic inflammatory prostatitis. *Int J Impot Res*. Nov-Dec 2010;22(6):349-54. DOI: 10.1038/ijir.2010.26. Epub 2010 Oct 28.
- Davydov M.Y., Lodatko D.Y., Tok- arev M.V. Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in patients with prostate diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2009;18(3):55-9.
- Boshchenko B.C., Hudkov A.V., Laty- pov V.R. Available from: [http://au-health. ru/listview.php?part=18&offset=5&nid=53](http://au-health.ru/listview.php?part=18&offset=5&nid=53)
- Di Luigi L, Sansone M, Sansone A, Ceci R, Duranti G, Borriore P, Crescioli C, Sgrò P, Sabatini S. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors, Sport and Doping. *Curr Sports Med Rep*. 2017 Nov/Dec;16(6):443-7.

Стаття надійшла до редакції 25.06.2021