



ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-го ТИПА В ЛЕЧЕНИИ ДИСФУНКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

© *И.В. Кузьмин, А.Х. Аюб, М.Н. Слесаревская*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Кузьмин И.В., Аюб А.Х., Слесаревская М.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении дисфункций нижних мочевых путей // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 67–74. <https://doi.org/10.17816/uroved10167-74>

Поступила: 14.01.2020

Одобрена: 20.02.2020

Принята к печати: 19.03.2020

В статье приведен обзор современных данных, посвященный фармакологическим и патогенетическим основам применения селективных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с симптомами нижних мочевых путей. Подробно рассмотрены механизмы терапевтического действия этих препаратов при различных дисфункциях мочевых путей, ведущим из которых является улучшение кровообращения и уменьшение ишемии тазовых органов.

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; дисфункции нижних мочевых путей; ишемия тазовых органов; тадалафил.

PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 INHIBITORS IN TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTIONS

© *I. V. Kuzmin, A. Kh. Ajub, M. N. Slesarevskaya*

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kuzmin IV, Ajub AKh, Slesarevskaya MN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in treatment of lower urinary tract dysfunctions. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(1):67-74. <https://doi.org/10.17816/uroved10167-74>

Received: 14.01.2020

Revised: 20.02.2020

Accepted: 19.03.2020

The article provides a review of current data on the pharmacological and pathogenetic principles of the use of selective type 5 PDE inhibitors in patients with lower urinary tract dysfunctions. The mechanisms of the therapeutic action of these drugs for various urinary tract dysfunctions are examined in detail, the leading of which is the improvement of blood circulation and the reduction of ischemia of the pelvic organs.

Keywords: phosphodiesterase type 5 inhibitors; lower urinary tract dysfunctions; ischemia of the pelvic organs; tadalafil.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) зарекомендовали себя как эффективные препараты, улучшающие течение и замедляющие прогрессирование эндотелиальной дисфункции. В урологической практике иФДЭ-5 нашли широкое применение при лечении эректильной дисфункции (ЭД). При этом, учитывая разнообразие физиологических и клинических эффектов иФДЭ-5, продолжается поиск новых сфер их применения. Перспективным является использование иФДЭ-5 для лечения дисфункций нижних мочевых путей.

Впервые на новые потенциальные возможности применения иФДЭ-5 обратили внимание, когда наблюдали улучшение мочеиспускания у больных, ле-

жившихся по поводу ЭД. Первое сообщение на эту тему было опубликовано в 2002 г. [1] и дало начало интенсивным исследованиям в данном направлении. Результаты эпидемиологических исследований подтвердили тесную связь между развитием ЭД и симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Было установлено, что распространенность СНМП среди мужчин с ЭД составляет 72,2 %, а без ЭД — только 37,7 % [2]. Сходные результаты были получены в российском исследовании при опросе 1225 мужчин в возрасте от 22 до 70 лет [3]. Дальнейшие исследования показали, что помимо высокой распространенности ЭД и СНМП имеют общие факторы риска. Одним из них является

метаболический синдром, клинически проявляющийся сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением [4–6].

В качестве ведущего патогенетического фактора развития тазовых дисфункций большинство исследователей рассматривают тазовую ишемию. Это в полной мере справедливо и в отношении СНМП и ЭД. Выделяют четыре основных общих патофизиологических механизма их развития: уменьшение синтеза оксида азота (NO) в органах малого таза, гиперактивность симпатической нервной системы, увеличение активности фермента Rho-киназы и атеросклероз сосудов малого таза [7, 8].

1. Уменьшение синтеза оксида азота. Роль оксида азота в обеспечении эректильной функции общеизвестна. Эндотелиальная изоформа NO в гладкомышечных клетках сосудов активирует гуанилатциклазу, что приводит к повышению продукции циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и через каскад реакций обуславливает снижение внутриклеточного содержания кальция и расслабление миоцитов кавернозных тел. Уменьшение синтеза NO, таким образом, сопровождается нарушением эректильной функции. В мочевых путях недостаток NO приводит к усилению тонуса гладкомышечных клеток мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, а также увеличению их афферентной активности [9, 10]. Клинически это проявляется симптоматикой гиперактивности мочевого пузыря.

2. Гиперактивность симпатической нервной системы. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что дисфункции нижних мочевых путей и ЭД ассоциированы с артериальной гипертензией, тесно связанной с повышенной активностью симпатической нервной системы [11, 12]. Артериальная гипертензия, наряду с гипергликемией, ожирением и гиперлипидемией, является одним из компонентов метаболического синдрома, связь которого с ЭД и СНМП доказана многочисленными исследованиями [4, 5].

3. Увеличение активности Rho-киназы. С помощью фермента Rho-киназы обеспечивается Ca^{2+} -независимый механизм сокращения гладкомышечных клеток [13]. В эндотелиальных клетках каскад реакций с участием Rho-киназы ведет к уменьшению активности NO, что препятствует расслаблению гладкой мускулатуры и способствует развитию ЭД и СНМП [14]. Повышенная активность Rho-киназы отмечается у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией [15].

В этой связи повышение активности Rho-киназы рассматривается как один из связующих механизмов между ЭД и СНМП [16].

4. Атеросклероз сосудов малого таза. Атеросклеротические поражения сосудов приводят к нарушению кровотока и ишемии органов малого таза, способствуя развитию ЭД и СНМП [17]. В эксперименте было показано, что атеросклеротическое поражение сосудов мочевого пузыря сопровождается снижением эластичности и растяжимости его стенки [18]. При более выраженных атеросклеротических поражениях сосудов, определяемых с помощью доплерографии, наблюдалась меньшая цистометрическая емкость и увеличение частоты мочеиспускания [19]. При ишемии тазовых органов при наполнении мочевого пузыря наблюдается снижение гемодинамических показателей, а после опорожнения реперфузия крови может явиться причиной окислительного повреждения клеток. Особенно выражены реперфузионные повреждения у больных атеросклерозом внутрипузырных сосудов [20].

Таким образом, нарушение кровотока в малом тазу, приводящее к ишемии нижних мочевых путей, рассматривается как ведущий патогенетический фактор развития дисфункций нижних мочевых путей. Доказано, что тазовая ишемия, наряду с инфравезикальной обструкцией и неврологическими заболеваниями, является независимым фактором риска развития СНМП, в частности, гиперактивности мочевого пузыря [21–23]. Гиперактивность мочевого пузыря является широко распространенным заболеванием, существенно ухудшающим качество жизни больных [24, 25]. В клинике урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова изучали состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря [26, 27]. Результаты исследований показали, что степень тяжести нарушений микроциркуляции коррелировала с выраженностью симптоматики заболевания. При этом степень ухудшения артериального кровотока была связана с выраженностью императивных позывов на мочеиспускание, в то время как степень расстройств венозного и капиллярного кровотока — с частотой мочеиспускания. Тяжесть расстройств микроциркуляции в стенке мочевого пузыря зависела от степени опущения тазовых органов и коррелировала с наличием артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронических запоров. Полученные данные позволили сделать вывод о целесообразности применения у пациентов с гиперактивностью мо-

чевого пузыря препаратов, улучшающих состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря [26, 27].

R.T. Kershen et al. [28] показали, что по мере наполнения мочевого пузыря ухудшается кровоток в его стенке, это связано с компрессией внутридетрузорных сосудов, а после опорожнения — кровоток усиливается. Острая задержка мочи с механическим сдавлением интрамуральных сосудов в результате повышенного внутрипузырного давления вызывает стойкий спазм сосудов и ишемию детрузора, что приводит впоследствии к дисфункции мочевого пузыря [29]. В экспериментальном исследовании R. Vince et al. [30] подтверждено, что при увеличении внутрипузырного давления в фазе наполнения происходит снижение перфузии мочевого пузыря. Полученные результаты имеют весьма важное клиническое значение. Непроизвольная сократительная активность мочевого пузыря при детрузорной гиперактивности, увеличение внутрипузырного давления при инфравезикальной обструкции и снижение растяжимости стенки мочевого пузыря при его фиброзировании могут приводить к ухудшению кровотока в стенке мочевого пузыря. Наряду с морфологическими изменениями детрузора на фоне ишемии происходит поражение интрамуральных нервов, приводящее к денервации детрузора и еще большим нарушениям функции мочевого пузыря. Таким образом, ишемия стенки мочевого пузыря является основным патогенетическим механизмом развития сначала гиперактивности мочевого пузыря, а затем, по мере нарастания морфологических изменений и декомпенсации детрузора, — перехода к гипоактивности. Подобная последовательность изменений была выявлена ранее при изучении изменений структуры и функции мочевых путей у больных сахарным диабетом, осложнившимся диабетической цистопатией [31–33].

Исходя из того что у ЭД и СНМП общие патогенетические механизмы, вполне оправдано ожидать, что и методы лечения также должны быть сходные. В этой связи применение иФДЭ 5-го типа полностью укладывается в данную концепцию. Основными терапевтическими механизмами эффективности ФДЭ-5 при СНМП являются релаксация гладких мышц детрузора и уретры и улучшение кровотока в нижних мочевых путях. Оба эти эффекта обусловлены механизмом лечебного действия иФДЭ. Данные препараты блокируют фермент ФДЭ-5, присутствующий в гладкомышечных клетках мочевого пузыря, уретры, предстательной железы, а также стенках

сосудов. ФДЭ-5 способствует превращению цГМФ обратно в гуанозинтрифосфат, что приводит к снижению активности протеинкиназы G, прекращению NO-опосредованного сигнала, повышению концентрации внутриклеточного кальция, снижению концентрации калия, фосфорилированию актина и миозина и в итоге — к сокращению гладкомышечных клеток мочевых путей и вазоконстрикции [34]. Таким образом, иФДЭ-5, повышая концентрацию цГМФ в гладкомышечных клетках, уменьшают тонус нижних мочевых путей и способствуют вазодилатации интрамуральных сосудов — оба указанных эффекта улучшают кровоток в органах малого таза [35, 36]. В эксперименте показано, что ингибиторы ФДЭ-5 также способны ингибировать Rho-киназную активность, что способствует снижению выраженности ишемии стенки мочевого пузыря [37]. Еще один возможный механизм улучшения перфузии крови в стенке мочевого пузыря заключается в улучшении кровотока по везикулярной артерии. Установлено, что эта артерия характерна высокой активностью ФДЭ-5, которая ингибируется тадалафилом [36]. Важным аспектом терапевтического действия иФДЭ 5-го типа является способность модулировать сенсорную функцию мочевого пузыря. В эксперименте было выявлено, что иФДЭ-5 снижают механочувствительную афферентную активность как Аδ-, так и С-волокон, уменьшая чувствительность мочевого пузыря, что особенно важно при лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем [38].

Таким образом, использование ингибиторов ФДЭ для лечения дисфункций нижних мочевых путей представляется фармакологически и патогенетически обоснованным [10, 21]. В настоящее время известны несколько типов ферментов ФДЭ, одни из которых гидролизуют преимущественно циклический аденозинмонофосфат, другие — цГМФ. В ткани мочевого пузыря обнаружены РНК-мессенджеры ФДЭ типов 1А, 1В, 2А, 4А, 4В, 5А, 7А, 8А и 9А, большинство из которых ингибируют расщепление цГМФ [39]. Наибольшее распространение на сегодняшний день получило использование в клинической практике ингибиторов ФДЭ 5-го типа. С помощью иммуногистохимических исследований и путем оценки экспрессии мРНК с помощью количественной полимеразной цепной реакции было установлено, что фермент ФДЭ-5 содержится в мочевом пузыре, мочеиспускательном канале и предстательной железе в мышечных волокнах и кровеносных сосудах, причем наибольшая

концентрация выявлена в мочевом пузыре, а наименьшая — в предстательной железе [40].

Эффективность иФДЭ-5 была подтверждена результатами значительного количества экспериментальных и клинических исследований. В эксперименте показана способность иФДЭ-5 снижать сократительную активность и уменьшать афферентную активность мочевого пузыря у животных с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря вследствие повреждения спинного мозга [41]. Также в эксперименте получены доказательства способности ингибиторов ФДЭ-5 улучшать кровоток в мочевом пузыре [42].

Результаты клинических исследований подтверждают эффективность иФДЭ-5 при лечении СНМП как при их применении в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [43–46]. Так, при назначении тадалафила в дозе 5 мг в сутки улучшение симптоматики при лечении иФДЭ-5 наблюдается уже с первой недели терапии и выражается в статистически значимом снижении суммы баллов по анкете IPSS на 22–37 % [45]. Установлено, иФДЭ-5, существенно улучшая показатели IPSS (International Prostate Symptom Score) и МИЭФ (международный индекс эректильной функции), по сравнению с плацебо достоверно не влияют на максимальную скорость потока мочи [46–48]. Важным направлением клинического применения иФДЭ-5 является их использование в комбинации с другими лекарственными средствами. Результаты опубликованного метаанализа пяти рандомизированных клинических исследований (в двух исследованиях назначали тадалафил в дозе 20 мг, в двух — силденафил по 25 мг и в одном — варденафил по 20 мг) показали, что комбинированная терапия статистически значимо улучшает показатели опросников IPSS (–1,8) и МИЭФ (+3,6) и повышает максимальную скорость потока мочи (+1,5 мл/с) по сравнению с монотерапией α -блокаторами [49].

А.В. Сивков и др. [50] приводят результаты исследования, в котором проведено сравнение эффективности иФДЭ-5 варденафила (20 мг в сутки) и М-холиноблокатора солифенацина (5 мг в сутки) у мужчин с гиперактивным мочевым пузырем и ЭД. Продолжительность лечения составляла 8 нед. Все пролеченные пациенты отметили улучшение. У 4 из 26 пациентов, получавших варденафил, полностью исчезли симптомы гиперактивного мочевого пузыря. У пациентов этой группы была отмечена положительная динамика уродинамических показателей. После лечения достоверно увеличился

средний объем наполнения мочевого пузыря при возникновении первого непроизвольного сокращения детрузора (НСД) с $93,9 \pm 14,4$ до $146,4 \pm 13$ см H_2O , уменьшилось количество НСД с $2,5 \pm 1,1$ до $1,9 \pm 0,9$, снизилась амплитуда максимального НСД с $21,1 \pm 10$ до $15,3 \pm 9,4$ см H_2O , повысилась максимальная цистометрическая емкость с $150,2 \pm 31,5$ до $224,7 \pm 40,1$ мл. После приема солифенацина также все пациенты отметили улучшение, причем эффект лечения был более выраженным в отношении снижения числа мочеиспусканий, императивных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи. Авторы сделали вывод о целесообразности назначения иФДЭ-5 пациентам с гиперактивным мочевым пузырем в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии [50].

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы назначение иФДЭ-5 рассматривается как один из видов патогенетической терапии. Основными механизмами лечебного действия у мужчин с СНМП на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы являются: снижение мышечного тонуса предстательной железы и мочевого пузыря; увеличение оксигенации и перфузии в предстательной железе; снижение пролиферации в предстательной железе; уменьшение воспаления в предстательной железе и торможение афферентной активности мочевого пузыря [51, 52].

Применение иФДЭ-5 представляется патогенетически обоснованным при лечении пациентов с гипоактивностью мочевого пузыря. Это состояние клинически проявляется затруднением мочеиспускания, отсутствием или значительным снижением силы позывов на мочеиспускание и увеличением объема остаточной мочи. В ряде случаев самостоятельное мочеиспускание может отсутствовать [53]. При уродинамическом исследовании выявляют снижение сократительной активности детрузора и уменьшение чувствительности мочевого пузыря. Причины развития гипоактивности мочевого пузыря многообразны. Чаще всего она развивается как осложнение неврологических заболеваний (периферических нейропатий, травм люмбосакрального отдела спинного мозга), вследствие декомпенсации мочевого пузыря у пациентов с инфравезикальной обструкцией, а также при некоторых заболеваниях, приводящих непосредственно к поражению сосудов мочевого пузыря, например сахарном диабете. При этом, независимо от причины, ишемия стенки мочевого пузыря играет важ-

ную, а в некоторых случаях и определяющую роль в развитии и прогрессировании гипoaктивности мочевого пузыря. Так, гипоксия стенки мочевого пузыря сопровождается утратой интрамуральных нервных окончаний (денервация мочевого пузыря), снижением функции гладкомышечных клеток, разрастанием коллагеновых волокон, что зачастую делает данное состояние необратимым [53, 54].

Выделяют отдельную форму дисфункции мочевого пузыря — гиперактивность детрузора с нарушенной сократительной способностью. Ряд исследователей рассматривают ее как переходное состояние от гиперактивности к гипoaктивности детрузора [55]. Клинически это состояние проявляется симптоматикой гипoaктивного мочевого пузыря (учащением мочеиспускания, императивными позывами и ургентным недержанием мочи), при этом отмечается затруднение мочеиспускания и увеличение остаточной мочи, то есть в фазе опорожнения детрузор свою функцию полностью не выполняет. Подобное состояние изучено в эксперименте, а также описано при неврологических заболеваниях, инфравезикальной обструкции, сахарном диабете [55–57]. Дальнейшее прогрессирование данного состояния приводит к развитию «чистой» гипoaктивности детрузора.

D. Gotoh et al. [58] на экспериментальной модели диабетической цистопатии, проявляющейся гипoaктивностью детрузора, изучили влияние тадалафила на кровоток в мочевом пузыре. Животные получали тадалафил в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 7 дней. Прием иФДЭ-5 способствовал улучшению показателей, характеризующих микроциркуляцию в стенке мочевого пузыря, что дало основание авторам указать на перспективность назначения иФДЭ-5 для улучшения кровотока в мочевом пузыре [58]. В другом экспериментальном исследовании на модели нейрогенной гипoaктивности детрузора было показано, что улучшение кровотока в мочевом пузыре способствует усилению сокращений детрузора, уменьшению емкости мочевого пузыря и объема остаточной мочи [59].

Улучшение опорожнения мочевого пузыря при гипoaктивности детрузора является основной целью терапевтических мероприятий. Эту задачу можно выполнить как усиливая сократительную активность детрузора, так и снижая подпузырное сопротивление. Поскольку расслабление гладких миоцитов подпузырной области опосредуется оксидом азота, применение иФДЭ-5 у таких больных

также может иметь терапевтический эффект. В недавно опубликованной работе данная концепция была подтверждена в эксперименте [60]. На модели нейрогенной гипoaктивности детрузора в сочетании с детрузорно-сфинктерной диссинергией было показано, что назначение тадалафила приводило к достоверному уменьшению объема остаточной мочи и увеличению эффективности мочеиспускания, при этом сократительная активность детрузора не увеличивалась. Таким образом, эффективность лечения была достигнута за счет усиления релаксации уретры во время опорожнения, что приводило к повышению эффективности опорожнения [60].

Таким образом, применение иФДЭ-5 у пациентов с дисфункциями нижних мочевых путей является патогенетически обоснованным, а проведенные исследования показывают их клиническую эффективность. На сегодняшний день единственным иФДЭ-5, рекомендованным Европейской ассоциацией урологов и одобренным FDA для лечения СНМП, является тадалафил. В клинических исследованиях была показана эффективность при лечении дисфункций мочевых путей и других иФДЭ-5, используемых для лечения ЭД. В настоящее время имеется 6 коммерчески доступных пероральных иФДЭ-5, помимо тадалафила это силденафил, варденафил, аванафил, уденафил и мироденафил. Учитывая общие фармакологические свойства, есть все основания полагать, что они будут также эффективными при лечении СНМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002;90(9):836-839. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.03040.x>.
2. Braun MH, 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(5):588-594. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00358-0](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00358-0).
3. Korneyev I.A., Alekseeva T.A., Al-Shukri S.H., et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in russian federation men: analysis from a national population-based multicenter study. *Int J Impot Res.* 2016;28(2):74-79. <https://doi.org/10.1038/ijir.2016.8>.
4. Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: The Krimpen Study. *J Urol.* 2009;181(2):710-716. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.025>.
5. Kim S, Jeong JY, Choi YJ, et al. Association between lower urinary tract symptoms and vascular risk factors in aging men: The Hallym

- Aging Study. *Korean J Urol.* 2010;51(7):477-482. <https://doi.org/10.4111/kju.2010.51.7.477>.
6. Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Аль-Шукри С.Х., Пушкарь Д.Ю. Симптомы нижних мочевых путей у мужчин Северо-Западного региона Российской Федерации: анализ результатов популяционного исследования // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 1. – С. 5–9. [Korneyev IA, Alexeeva TA, Al-Shukri SKh, Pushkar DYu. Lower urinary tract symptoms in male population of the Russian Federation North-Western Region: analysis of population study results. *Urologicheskie vedomosti.* 2016;6(1):5-9 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/uroved615-9>.
 7. Speakman MJ PDE5 inhibitors in the treatment of LUTS. *Curr Pharm Des.* 2009;15(30):3502-3205. <https://doi.org/10.2174/138161209789207051>.
 8. Mouli S, McVary KT. PDE5 inhibitors for LUTS. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(4):316-24. <https://doi.org/10.1038/pcan.2009.27>.
 9. Hedlund P. Nitric oxide/cGMP-mediated effects in the outflow region of the lower urinary tract — is there a basis for pharmacological targeting of cGMP? *World J Urol.* 2005;23(6):362-367. <https://doi.org/10.1007/s00345-005-0019-1>.
 10. Andersson KE. LUTS treatment: future treatment options. *NeuroUrol Urodyn.* 2007;26(6):934-947. <https://doi.org/10.1002/nau.20500>.
 11. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, 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):1327-1433. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173072.73702.64>.
 12. Кузьмин И.В. Патогенез, клиническое течение и лечение гиперактивности мочевого пузыря: Дис. ... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2007. [Kuzmin IV. Patogenez, klinicheskoe techenie i lechenie giperaktivnosti mochevogo puzyrja. [dissertation]. Saint Petersburg; 2007. (In Russ.).] Доступно по <http://www.dslib.net/nefrologia/avtoreferat-patogenez-klinicheskoe-techenie-i-lechenie-giperaktivnosti-mochevogo.html>. Ссылка активна на 23.02.2020.
 13. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, Rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non smooth muscle myosin II. *J Physiol.* 2000;522(Pt 2):177-185. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-2-00177.x>.
 14. Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, et al. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res.* 2002;14(1):1-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900814>.
 15. Seko T, Ito M, Kureishi Y, et al. Activation of RhoA and inhibition of myosin phosphatase as important components in hypertension in vascular smooth muscle. *Circ Res.* 2003;92(4):411-418. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000059987.90200.44>.
 16. Rajasekaran M, White S, Baquir A, Wilkes N Rho-kinase inhibition improves erectile function in aging male Brown-Norway rats. *J Androl.* 2005;26(20):182-188. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2005.tb01084.x>.
 17. Barbosa JA, Muracca E, Nakano É, et al. Interactions between lower urinary tract symptoms and cardiovascular risk factors determine distinct patterns of erectile dysfunction: a latent class analysis. *J Urol.* 2013;190(6):2177-2182. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.048>.
 18. Azadzi KM, Tarcan T, Siroky MB, Krane RJ Atherosclerosis-induced chronic ischemia causes bladder fibrosis and non-compliance in the rabbit. *J Urol.* 1999;161(5):1626-1635.
 19. Takahashi N, Shishido K, Sato Y, et al. The association between severity of atherosclerosis and lower urinary tract function in male patients with lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms.* 2012;4(1):9-13. <https://doi.org/10.1111/j.1757-5672.2011.00098.x>.
 20. Kullmann A, Birder LA, Andersson K-E. Translational Research and Functional Changes in Voiding Function in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(4):535-548. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2015.06.001>.
 21. Thurmond P, Yang J-H, Azadzi KM. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8): F738-F743 <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00333.2015>.
 22. Бердичевский Б.А., Бердичевский В.Б. Ишемия детрузора. Клинические эффекты // Урология. – 2019. – № 5. – С. 132–135. [Berdichevsky BA, Berdichevsky VB Detrusor ischemia. Clinical effects. *Urologiia.* 2019;(5):132-135. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.132-135>.
 23. Аляев Ю.Г., Есилевский Ю.М., Шмидт Т.Е. и др. Изменения кровообращения в пузырно-уретральном сегменте у мужчин с нейрогенными и ненейрогенными симптомами нижних мочевыводящих путей // Урология. – 2016. – № 6. – С. 17–21. [Alayev YuG, Esilevskiy YuM, Shmidt TE, et al. Alterations in blood circulation of vesicourethral segment in men with neurogenic and non-neurogenic lower urinary tract symptoms. *Urologiia.* 2016;(6):17-21 (In Russ.)]
 24. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Качество жизни больных с гиперактивностью мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 21–26. [Al-Shukri SKh, Kuzmin IV. Quality of life in patients with overactive bladder. *Urologicheskie vedomosti.* 2011;1(1):21-26. (In Russ.).]
 25. Кузьмин И.В. Эпидемиологические аспекты гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5. – № 3. – С. 30–34. [Kuzmin IV. Epidemiological aspects of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Urologicheskie vedomosti.* 2015;5(3):30-34. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/uroved5330-34>.
 26. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э., и др. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивности мочевого пузыря у женщин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 2. – С. 52–55. [Al-Shukri SKh, Kuz'min IV, Amdiy RE, et al. Microcirculation in urinary bladder wall and clinical symptoms of overactive bladder in women. *Experimental and Clinical Urology.* 2010;(2):52-55 (In Russ.).]
 27. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Шабудина Н.О. Внутрипузырная ультразвуковая доплерография в оценке состояния кровотока в стенке мочевого пузыря у женщин с ирритативными симптомами // Регионарное кро-

- вообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13. – № 1(49). – С. 48–54. [Al-Shukri S, Kuzmin I, Slesarevskaya M, Shabudina N. Intravesical Ultrawave Doppler in assessing blood flow in the bladder wall in women with irritative symptoms. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1 49):48-54 (In Russ.)). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-1-48-54>.
28. Kershen RT, Azadzi KM, Siroky MB. Blood flow, pressure and compliance in the male human bladder. *J Urol*. 2002;168(1):121-125.
29. Кирпатовский В.И., Плотников Е.Ю., Мудрая И.С. и др. Ишемия мочевого пузыря как причина его дисфункции после острой задержки мочи // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 3. – С. 9–13. [Kirpatovskiy VI, Plotnikov EYu, Mudraya IS, et al. Ischemia of the bladder, as the cause of its dysfunction after acute urinary retention. *Experimental and Clinical Urology*. 2012;(3):9-13 (In Russ.)].
30. Vince R, Tracey A, Deebel NA, et al. Effects of vesical and perfusion pressure on perfusate flow, and flow on vesical pressure, in the isolated perfused working pig bladder reveal a potential mechanism for the regulation of detrusor compliance. *NeuroUrol Urodyn*. 2017;37(2):642-649. <https://doi.org/10.1002/nau.23362>.
31. Кузьмин И.В., Шабудина Н.О. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 92–99. [Kuzmin IV, Shabudina NO Pathogenetic basis development of diabetic cystopathy. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;(4):92-99 (In Russ.)].
32. Кузьмин И.В., Шабудина Н.О., Аль-Шукри А.С. Симптоматика и клиническое течение цистопатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – № 2. – С. 73–76. [Kuzmin IV, Shabudina NO, Al-Shukri AS. Semiology and clinical development of cystopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2):73-76 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3759>.
33. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Шабудина Н.О. Дисфункции нижних мочевых путей у больных сахарным диабетом // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 3(95). – С. 114–119. [Al-Shukri SH, Kuzmin IV, Shabudina NO. Lower urinary tract dysfunctions in patients with diabetes mellitus. *Ural Medical Journal*. 2012;(3):114-119. (In Russ.)].
34. Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ Res*. 2003;93(4):280-291. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000087541.15600.2B>.
35. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *NeuroUrol Urodyn*. 2011;30(3):292-301. <https://doi.org/10.1002/nau.20999>.
36. Celtek S, Cameron NE, Cotter MA, et al. Microvascular dysfunction and efficacy of PDE5 inhibitors in BPH-LUTS. *Nat Rev Urol*. 2014;11(4):231-241. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.53>.
37. Morelli A, Filippi S, Sandner P, et al. Vardenafil modulates bladder contractility through cGMP-mediated inhibition of RhoA/Rho kinase signaling pathway in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med*. 2009;6(6):1594-1608. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01249.x>.
38. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63(3):506-516. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.006>.
39. Uckert S, Hedlund P, Andersson KE, et al. Update on phosphodiesterase (PDE) isoenzymes as pharmacologic targets in urology: present and future. *Eur Urol*. 2006;50(6):1194-1207. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.05.025>.
40. Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med*. 2010;7 (1 Pt 1):59-69. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01511.x>.
41. Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S, et al. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized, decerebrate, spinal cord-injured rats. *Eur Urol*. 2010;59(2):272-279. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.03>.
42. Choi H, Bae JH, Shim JS, et al. Mirodenafil prevents bladder dysfunction induced by chronic bladder ischemia in rats. *Int NeuroUrol J*. 2015;19(1):19-26. <https://doi.org/10.5213/inj.2015.19.1.19>.
43. 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. *Eur Urol*. 2011;60(5):1105-1113. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.005>.
44. Калинина С.Н., Бурлака О.О., Александров М.С., Выдрин П.С. Диагностика и лечение симптомов нижних мочевых путей и эректильной дисфункции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 26–33. [Kalinina SN, Burlaka OO, Aleksandrov MS, Vydryn PS Diagnosis and treatment of lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in patients with benign prostate hyperplasia. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(1):26-33 (In Russ.)]. [10.17816/uroved8126-33](https://doi.org/10.17816/uroved8126-33).
45. Oelke M, Giuliano F, Miron V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*. 2012;61(5):917-925. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.013>.
46. Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на симптомы нижних мочевых путей и эректильную функцию у больных ДГПЖ // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 4. – С. 44–49. [Sivkov AV, Keshishev NG, Kovchenko GA. Influence of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors on Lower Urinary Tract Symptoms

- and Erectile function in Patients with BPH. *Experimental and Clinical Urology*. 2010;(4):44-49 (In Russ.)
47. Камалов А.А., Низов А.Н. Эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии симптомов нижних мочевыводящих путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и сочетанной эректильной дисфункцией // Урология. – 2019. – № 4. – С. 130–134. [Kamalov AA, Nizov AN. Efficiency of phosphodiesterase-5 inhibitors for treatment of lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia and concomitant erectile dysfunction. *Urologiia*. 2019;(4):130-134. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.4.130-134>.
 48. Wang Y, Bao Y, Liu J, et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Low Urin Tract Symptoms*. 2018;10(1):84-92. <https://doi.org/10.1111/luts.12144>.
 49. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors Alone or in Combination with α -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61(5):994-1003. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.033>.
 50. Сивков А.В., Ромих В.В., Коршунова Е.С., Коршунов М.Н. Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 4. – С. 54–59. [Sivkov AV, Romih VV, Korshunova ES, Korshunov MN. Type 5 Phosphodiesterase Inhibitors in Treatment of Patients with Hyperactive Bladder. *Experimental and Clinical Urology*. 2010;(4):54-59 (In Russ.)]
 51. Васильев А.О., Говоров А.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: возможность применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа // Медицинский Совет. – 2016. – № 19. – С. 109–113. [Vasiliev AO, Govorov AV, Kasyan GR, Pushkar DYU Benign prostatic hyperplasia: a possibility to use type 5 phosphodiesterase inhibitors. *Medit-sinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(19):109-113 (In Russ)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-109-113>.
 52. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: A potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate*. 2013;73(13): 1391-1402. <https://doi.org/10.1002/pros.22686>.
 53. Andersson KE. The many faces of impaired bladder emptying. *Curr Opin Urol*. 2014;24(4):363-369. <https://doi.org/10.1097/MOU.000000000000059>.
 54. Osman NI, Chapple CR, Abrams P, et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol*. 2014;65(2):389-398. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.015>.
 55. Chancellor MB. The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(Suppl. 1): S23-27. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0778-y>.
 56. Аль-Шукри С.Х., Амдий П.Э., Кузьмин И.В. Снижение сократимости мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урологические ведомости. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 3–8. [Al-Shukri SKh, Amdiy RE, Kuzmin IV. Decrease of urinary bladder contractility in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologicheskie vedomosti*. 2011;1(1):3-8 (In Russ.)].
 57. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Шабудина Н.О. Состояние уродинамики нижних мочевых путей у больных с диабетической цистопатией // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2. – № 4. – С. 3–7. [Al-Shukri SKh, Kuzmin IV, Shabudina NO. Urodynamics of lower urinary tract in patients with diabetic cystopathy. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(4):3-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved243-7>.
 58. Gotoh D., Torimoto K, Tatsumi Y, et al. Tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, improves bladder blood supply and restores the initial phase of lower urinary tract dysfunction in diabetic rats. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(2):666-672. <https://doi.org/10.1111/luts.12272>.
 59. Sekido N, Kida J, Mashimo H, Wakamatsu D, et al. Promising effects of a novel EP2 and EP3 receptor dual agonist, ONO-8055, on neurogenic underactive bladder in a rat lumbar canal stenosis model. *J Urol*. 2016;196(2):609-616. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.064>.
 60. Takaoka EI, Kurobe M, Suzuki T, et al. Urethral dysfunction and therapeutic effects of a PDE5 inhibitor (tadalafil) in a rat model of detrusor underactivity induced by pelvic nerve crush injury. *NeuroUrol Urodyn*. 2020;39(3):916-925. <https://doi.org/10.1002/nau.24310>.

Сведения об авторах:

Игорь Валентинович Кузьмин — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

Абдул Хамидович Аюб — аспирант кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: hammad.315@yandex.ru.

Маргарита Николаевна Слесаревская — канд. мед. наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mns-1971@yandex.ru.

Information about the authors:

Igor V. Kuzmin — Doctor of Medical Science, Professor, Urology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kuzminigor@mail.ru.

Abdul Kh. Ajub — Postgraduate, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: hammad.315@yandex.ru.

Margarita N. Slesarevskaya — Candidate of Medical Science, Senior Research Fellow, Urology Research Center. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mns-1971@yandex.ru.