

# Эректильная дисфункция у мужчин с симптомами нижних мочевых путей

С.П. Даренков<sup>1</sup>, С.И. Гамидов<sup>1-2</sup>, Р.И. Овчинников<sup>1</sup>, О.Х. Тажетдинов<sup>1</sup>, Р.А. Тхагапсоева<sup>1</sup>, А.А. Павловичев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

<sup>2</sup> ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава, г. Москва

Фарматека. – №9 (203) 2010

Распространенность как эректильной дисфункции (ЭД), так и симптомов нижних мочевых путей (СНМП), у мужчин старше 40 лет высока и имеет тенденцию к росту. В последние годы стало появляться все больше данных, свидетельствующих о возникновении и/или прогрессировании ЭД в связи с наличием и выраженностью у мужчин СНМП. По вопросу взаимосвязи ЭД с СНМП существует несколько гипотез. Серьезной предпосылкой для изучения взаимосвязи ЭД и СНМП стали данные о положительном эффекте ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 на СНМП. Подчеркивается важность углубленного изучения данной проблемы, что является весьма актуальным для понимания этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ЭД у мужчин с СНМП.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, симптомы нижних мочевых путей, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

За последнее десятилетие проблема эректильной дисфункции (ЭД) привлекает к себе особое внимание. Проводится большое количество крупных исследований, посвященных этиологии, патогенезу, диагностике и лечению данного заболевания. Особенно большой прогресс был достигнут в результате открытия препаратов для лечения ЭД из группы ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5). Однако до сегодняшнего дня в понимании данного заболевания остается немало «белых пятен».

ЭД – постоянная неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для осуществления полового акта, что значительно снижает качество жизни мужчины [1]. По данным крупного международного исследования в странах Америки и Европы, распространенность ЭД у мужчин в среднем составляет 45% и увеличивается с возрастом: от 30,8% в 30 лет до 76% к 70 годам [2]. После 60 лет наблюдается преобладание более тяжелых форм нарушения эректильной функции [3]. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, подтвердили существование связи между ЭД и сосудистыми заболеваниями, неврологическими, гормональными и психологическими нарушениями, а также такими факторами, как ожирение, малоподвижный образ жизни и курение [4].

Кроме того, по последним данным, до 62,5% мужчин, особенно старше 50 лет, сталкиваются с проблемами мочеиспускания, которые также ухудшают качество их жизни [5]. Для описания этих расстройств в 2002 г. Международным обществом по проблемам, связанным с недержанием мочи (ICS), утвержден термин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Он объединил три группы симптомов: накопления, опорожнения и после мочеиспускания [6]. Самыми распространенными являются симптомы накопления (51,3%), затем идут симптомы опорожнения (25,7%) и симптомы после мочеиспускания (16,9%). При этом наблюдается частое сочетание разных групп СНМП

[5]. Симптомы опорожнения включают такие понятия, как медленная или прерывистая струя мочи, разбрызгивание струи мочи, затрудненное начало мочеиспускания, натуживание при мочеиспускании [6]. Эти симптомы в основном являются следствием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), хотя данный диагноз может быть установлен только в результате гистологического исследования. Данный вид патологии гистологически характеризуется клеточной пролиферацией в транзитной зоне предстательной железы (ПЖ) и патофизиологически – повышением тонуса гладких мышц в ПЖ и зоне шейки мочевого пузыря, приводящим к функциональной обструкции нижних мочевых путей [7].

К симптомам накопления относят учащенное мочеиспускание в дневное время, ноктурию (когда пациенту приходится просыпаться, чтобы помочиться), urgenность (непреодолимое желание помочиться) и недержание мочи [6]. Эти симптомы чаще наблюдаются при гиперактивном мочевом пузыре (ГАМП), который является симптомокомплексом, включающим urgenность и/или urgenное недержание мочи, обычно сопровождающимся учащенным дневным мочеиспусканием или ноктурией [8]. Иногда симптомы накопления у мужчин могут быть вторичными по отношению к инфравезикальной обструкции (ИВО), обусловленной ДГПЖ [9, 10].

Симптомы опорожнения, связанные с ИВО вследствие ДГПЖ или дисфункции детрузора и симптомы накопления широко распространены у пожилых мужчин и часто сочетаются [5, 10].

К последней группе СНМП (после мочеиспускания) относятся чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и терминальное «подкапывание» [6].

Несмотря на общие факторы риска ЭД и СНМП, к которым относятся в первую очередь возраст, затем сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гиподинамия, гиперхолестеринемия, курение и депрессия, до недавнего времени многие авторы не находили связи между ними, и считалось, что эти расстройства развиваются независимо друг от друга [11]. Однако в последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о возникновении и/или прогрессировании ЭД в связи с наличием у мужчин СНМП. Было показано, что эта взаимосвязь выражена настолько сильно, что ее нельзя объяснить только тем, что оба этих расстройства встречаются в сходных возрастных группах. По данным проспективного исследования 2008 г., при наличии СНМП риск развития ЭД оказался выше на 40% [54]. Обнаружено, что мужчины с СНМП имеют значительно больший риск развития ЭД, но при этом авторы данного исследования не разделяли симптомы на группы [2, 11–15]. Таким образом, до настоящего времени вопрос степени влияния различных групп СНМП на эректильную функцию остается открытым. Исследователи, отдельно оценивавшие связь симптомов накопления и опорожнения

с ЭД, представляют противоречивые данные [16–20]. Часть из них свидетельствуют об увеличении распространенности ЭД при наличии симптомов накопления [11, 19]; другие же, напротив, считают, что взаимосвязь ЭД с симптомами опорожнения гораздо сильнее [16, 17, 24]. Зачастую данные различных авторов сложно сопоставить ввиду использования ими различных методик диагностики ЭД и СНМП. К примеру, в США для оценки СНМП используют опросник Американской урологической ассоциации AUA-SI, в то время как в Европе, включая Россию, более распространена шкала IPSS. Тем не менее существуют крупные исследования, в которых объединены данные европейских и американских центров, например MSAM-7, доказывающие наличие связи между ЭД и СНМП [2]. Было выявлено, что СНМП являются независимым фактором риска ЭД, вторым по распространенности после возраста. Однако существует ряд других исследований, в которых никакой статистически значимой связи между ЭД с СНМП не выявлено [21, 22], что порождает дискуссию по данному вопросу.

Неясным остается патогенез взаимосвязи ЭД и СНМП. Биологически такая взаимосвязь возможна благодаря четырем механизмам: уменьшению содержания оксида азота (NO), гиперактивности вегетативной нервной системы, нарушению регуляции Ро-киназы (РоК) и атеросклерозу сосудов малого таза [23]. Эти механизмы могут действовать как раздельно, так и дополняя друг друга. Факторы риска для одного из них могут оказаться таковыми и для другого, а каскадный механизм с вторичных мессенджеров в конце концов приводит к сокращению гладкомышечных клеток (ГМК) кавернозных тел, а также тканей шейки мочевого пузыря и ПЖ. К сожалению, в настоящее время окончательная роль каждого из перечисленных механизмов во взаимосвязи ЭД и СНМП не установлена, и это является предметом дальнейших исследований.

NO-система (сам оксид азота – NO и NO-синтаза) считается главным регулятором расслабления ГМК кавернозных тел полового члена, что и приводит к эрекции. Роль NO и наличие фосфодиэстеразы (ФДЭ) в тканях, относящихся к нижним мочевым путям (ПЖ, мочевой пузырь и мочеиспускательный канал), изучаются в настоящее время. Наличие и функциональное значение ФДЭ типов 4 и 5 в ПЖ уже установлены [25]. Выявлено наличие данного фермента в тканях мочевого пузыря, в исследованиях *in vitro* на крысах доказана эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при наличии ИВО [26–28]. NO активирует гуанилатциклазу ГМК, что в свою очередь повышает уровень цГМФ, который отвечает за расслабление ГМК и тумесценцию. Ингибиторы ФДЭ-5, применяемые в лечении ЭД, препятствуют деградации и гидролизу цГМФ, тем самым оказывая влияние на кавернозную и другие ткани. Однако точный механизм, посредством которого цГМФ вызывает расслабление ГМК, остается невыясненным и является предметом крупных исследований.

Гиперактивность вегетативной нервной системы является компонентом метаболического синдрома и относится к нарушениям регуляции симпатического и парасимпатического тонуса. Интересно отметить, что взаимосвязь метаболического синдрома как такового и ЭД в настоящее время также широко обсуждается и является предметом многих исследований [29]. Снижение симпатического тонуса приводит к ослаблению эрекции. Эпидемиологические исследования показали повышение риска развития СНМП при наличии компонентов метаболического синдрома и ги-

перактивности вегетативной нервной системы, включая сахарный диабет типа 2, применение  $\beta$ -адреноблокаторов, малоподвижный образ жизни, артериальную гипертензию и ожирение [30, 31]. В экспериментах на крысах показано влияние вегетативной активности на размеры и дифференцировку ПЖ [32]. Однако в настоящее время все еще неясно, является ли возникновение СНМП и ЭД следствием нарушений функций мочевого пузыря и полового члена, что создает повышенную центральную активацию, или это результат центрального увеличения чувствительности к периферическим сигналам. Гиперактивность вегетативной нервной системы чаще проявляется краткими физиологическими изменениями настроения (например, тревога может приводить к ЭД, страх вызывает сухость во рту). По данным McVary и соавторов, гиперактивность вегетативной нервной системы ведет к развитию СНМП и субъективному нарушению мочеиспускания [33]. Было установлено, что в данном процессе участвуют норадреналин, эндотелины [34] и простагландин  $F_{2\alpha}$  [35], которые запускают каскад молекулярных сигналов, повышающих внутриклеточный уровень кальция. Кальций связывается к кальмодулином, взаимодействует с молекулами миозина, что приводит к развитию сокращения. Было обнаружено, что ингибиторы ФДЭ-5 способны ослаблять простатический тонус, которому способствуют действие норадреналина и увеличение уровня цГМФ [36]. Вторичные мессенджеры, такие, как простагландин  $F_{2\alpha}$  и эндотелины, также подвергаются влиянию ингибиторов ФДЭ-5 [37].

Как известно, механизм расслабления и сокращения ГМК кавернозной ткани является  $Ca^{2+}$ -зависимым, в то время как путь активации Ро-киназы –  $Ca^{2+}$ -независимый. Недавно было установлено, что РоА, небольшой G-белок и фермент Ро-киназа, возможно, являются медиаторами  $\alpha$ -адренергического (норадреналинового) и запускаемого эндотелином-1 сокращения гладкомышечной ткани [38]. Ро-киназа и РоА в основном синтезируются в ГМК кавернозных тел [39]. Полагают, что активированная РоА-белком Ро-киназа ингибирует регуляторную субъединицу миозинфосфатазы ГМК и тем самым предотвращает дефосфорилицию миофиламентов, поддерживая сократительный тонус [40]. В эндотелиальных клетках человека РоА/Ро-киназный путь ингибирует активацию эндотелиальной NO-синтазы. Таким образом, повышенная активность РоА/Ро-киназы может привести к недостаточному расслаблению гладкомышечных клеток, изменению эластичности стенок мочевого пузыря и возникновению СНМП. Это также означает, что блокада этого механизма представляет собой потенциальную задачу при лечении СНМП. Некоторые авторы полагают, что потенцирование Ро-киназой гладкомышечного тонуса происходит посредством норадреналинового и эндотелинового путей [41]. Исследования *in vivo* доказали наличие дисфункции Ро-киназы в тканях мочевого пузыря при наличии ИВО [42, 43]. К сожалению, в настоящее время доступен лишь один препарат из группы ингибиторов Ро-киназы – фасудил, эффективность которого в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 оценивали пока лишь в опытах на крысах [44]. С учетом особенностей их фармакодинамики препараты данной группы весьма перспективны в плане дальнейших исследований.

Диффузный атеросклероз сосудов ПЖ, полового члена и мочевого пузыря является еще одним механизмом, связывающим СНМП и ЭД [45]. Предполагается, что известные факторы риска ЭД (артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия и сахарный диабет) оказывают косвен-

ное влияние и на СНМП. В недавно проведенном эпидемиологическом исследовании у лиц, имеющих два фактора риска атеросклероза (таких, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и курение), отмечены более высокие показатели шкалы IPSS в сравнении с теми, кто не имел ни одного фактора риска [23]. Изменения гладкомышечной ткани мочевого пузыря, ПЖ и полового члена у экспериментальных животных с гиперхолестеринемией и ишемией тканей малого таза оказались сходными [45]. Высказано предположение, что потенциальными механизмами этих изменений могут быть индуцированные гипоксией сверхэкспрессия гена TSFb1 и синтез поврежденных простаноидов. Ишемия тканей полового члена приводит к гибели его ГМК с развитием ЭД. Недостаток ГМК в мочевом пузыре снижает его эластичность и вызывает СНМП. Подобным образом ишемия тканей мочевого пузыря, возникающая вследствие ИВО или атеросклероза сосудов малого таза, может индуцировать гибель ГМК, в последующем приводить к замещению их коллагеном и развитию фиброза. В ответ на это снижается эластичность, развивается гиперактивность и нарушается сократимость органа. Повреждение ГМК в предстательной железе приводит к снижению растяжимости мочеиспускательного канала, повышению сопротивления потока, снижению скорости мочеиспускания и усугублению СНМП. Атеросклероз сосудов малого таза тесно связан со всеми описанными выше процессами, поскольку данный механизм является компонентом метаболического синдрома (вегетативной гиперактивности), а также опосредованно увеличивает активность Ро-киназы и снижает экспрессию NO-синтазы.

В настоящее время первой линией терапии больных ЭД стали пероральные препараты, что связано с их высокой эффективностью и малой инвазивностью. Среди них ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, варденафил и тадалафил) признаны препаратами выбора. Правомочно предположить, что если между СНМП и ЭД существует тесная взаимосвязь, то лечение одного заболевания может оказывать положительное влияние на другое. Впервые данный вопрос был затронут в 2002 г., когда небольшое исследование, включившее 112 мужчин, продемонстрировало некоторое улучшение симптоматики, оцененной с помощью после приема ингибитора ФДЭ-5 силденафила [46]. В 2006 г. еще в одной работе было показано улучшение симптоматики по шкале AUASS (на 4,6 балла) после 3-месячного курса лечения силденафилом [47]. Эти первые неконтролируемые исследования положили начало изучению эффектов ингибиторов ФДЭ-5 на СНМП. С тех пор проведено четыре крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, доказавших эффективность ингибиторов ФДЭ-5 в отношении СНМП [48–51]. Все они показали улучшение симптоматики, оцененной по шкале IPSS, в среднем на 5 баллов. Данные этих исследований делают гипотезу о ключевой роли эндотелиальной дисфункции во взаимосвязи ЭД и СНМП наиболее обоснованной. Важно отметить, что ни одна из этих работ не продемонстрировала значимых изменений пиковой скорости мочеиспускания (Omax) и объема остаточной мочи после применения ингибиторов ФДЭ-5. Феномен отсутствия изменений параметров мочеиспускания при субъективном улучшении IPSS после назначения этих препаратов объясняют тем обстоятельством, что их паллиативный эффект определяется главным образом воздействием на активность детрузора. Недавнее исследование мужчин с нейрогенным нарушением функции нижних мочевых путей подтверждает эту гипотезу. Оно показало улучшение параметров мочеис-

пускания у пациентов с повреждением спинного мозга, принимавших варденафил за 1–3 ч до уродинамического исследования [52]. Тем не менее однозначного мнения по этому вопросу не существует, поскольку есть данные, говорящие об увеличении Omax и уменьшении объема остаточной мочи после приема ингибиторов ФДЭ-5 [53, 54]. Видимо, из-за противоречивости приведенных данных ингибиторы ФДЭ-5, доказавшие свою эффективность в лечении ЭД, редко используются в терапии только СНМП.

В настоящее время для лечения заболеваний, вызывающих СНМП, применяются более эффективные и патогенетически обоснованные лекарственные средства. Поскольку наиболее распространенной причиной симптомов опорожнения является ДППЖ, а симптомов накопления – ГАМП, такими препаратами являются  $\alpha_1$ -адреноблокаторы и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (5-АРИ), а также представители группы М-холиноблокаторов соответственно. Рассматривая симптомы, вызываемые данными заболеваниями, с позиций взаимосвязи с ЭД, логично предположить использование комбинированной терапии, включающей базисные препараты для лечения СНМП в зависимости от их причины в сочетании с ингибиторами ФДЭ-5. Однако по данному вопросу пока не существует единого мнения, поскольку в настоящее время имеются противоречивые данные о действии препаратов, используемых в лечении СНМП, на ЭД. Например, по данным ряда авторов, на фоне лечения  $\alpha$ -адреноблокаторами отмечается улучшение эректильной функции [55], другие же исследователи не придерживаются такого мнения. По их данным, прием тамсулозина и теразозина не вызывает каких-либо изменений со стороны эректильной функции [56]. А по данным Американской урологической ассоциации (2003), прием  $\alpha$ -адреноблокаторов может негативно сказываться на эректильной функции в 5% случаев [57]. В то же время при комбинированном применении ингибитора ФДЭ-5 и  $\alpha$ -адреноблокатора доксазозина не исключена вероятность существенного снижения артериального давления [58, 59].

Более широко в литературе представлены данные относительно влияния на ЭД препаратов группы 5-АРИ (финастерид и дутастерид), также широко применяемых в лечении СНМП, вызванных ДППЖ. Все авторы приводят данные о негативном влиянии этой группы препаратов на эректильную функцию, хотя степень такого влияния в разных работах варьируется от 2,1 до 38,6% [60–63]. Интересно отметить, что наиболее выраженным этот нежелательный эффект 5-АРИ был в исследованиях, в которых не проводилось плацебо-контроля. Некоторые авторы также выявили, что при условии информированности пациента о возможном ухудшении эректильной функции, частота данного нежелательного эффекта значительно возрастает в сравнении с неинформированными пациентами. Тем не менее, несмотря на несколько отличающиеся данные разных авторов, по заключению мета-анализа Американской урологической ассоциации финастерид вызывает ЭД в 8% случаев [57]. Схожие результаты были получены и в отношении дутастерида.

Уже долгое время для лечения СНМП, вызванных ДППЖ, используется комбинация  $\alpha$ -адреноблокаторов и 5-АРИ, доказавшая свою эффективность во множестве крупных исследований. Однако до сих пор остается неясным, в какой степени выражено негативное влияние комбинации этих препаратов на эректильную функцию и отличается ли оно от наблюдаемого при монотерапии. По некоторым данным, при комбинированном назначении финастерида с  $\alpha$ -адреноблокаторами ЭД возникает в 10% случаев [57]. В то

же время McConnell и соавторы приводят данные о статистически незначительной разнице в частоте возникновения ЭД при использовании комбинированного лечения (5,11%) и монотерапии (4,53%) [64]. Следует отметить, что в настоящее время остаются неосвоенными возможность и перспективы лечения ЭД, вызванной 5-АРИ.

С учетом особенностей фармакодинамики препараты из группы М-холиноблокаторов, применяемые в лечении ГАМП, могут оказывать не прямое, а косвенное влияние на эректильную функцию. Например, это возможно благодаря улучшению ночного сна у больных nocturia и отсутствию прерывания REM-фазы сна. Однако для более детального рассмотрения этого вопроса в настоящее время литературных данных недостаточно.

Таким образом, высокая распространенность ЭД и СНМП, противоречивость данных об их взаимосвязи, а также отсутствие единого стандарта эффективной и безопасной терапии обосновывают более углубленное изучение этой проблемы, что является весьма актуальным и важным для понимания этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ЭД у мужчин с СНМП.

### Erectile Dysfunction in Men with the Lower Urinary Tract Symptoms

**S.P. Darenkov, S.I. Gamidov, R.I. Ovchinnikov, O.Kh. Tazhetdinov, R.A. Tkhangapsoeva, A.A. Pavlovichev**

The prevalence of both erectile dysfunction (ED) and lower urinary tract symptoms (LUTS) in men older than 40 years is high and tends to increase. In recent years, there were more evidence for origin and/or progression of ED in connection with the presence and severity of LUTS in men. There are several hypotheses for the relationship of ED with LUTS. The major prerequisite for the study of the relationship of ED and LUTS are data for the positive effect of phosphodiesterase-5 inhibitors on LUTS. The importance of advanced study of this problem is emphasized. It is highly relevant for understanding the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of ED in men with LUTS.

**Key words:** *erectile dysfunction, lower urinary tract symptoms, phosphodiesterase-5 inhibitors*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Consensus Conference: Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study, 04 October 2006 Eur Urol 2006;50(6): 1306–15.
2. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003;44 (6): 637–49.
3. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol 2000;163 (2): 460–63.
4. Burnett AL. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and erectile dysfunction: association and management. Current Urology Reports 2005;6: 470–75.
5. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study, 04 October 2006 Eur Urol 2006;50(6): 1306–15.
6. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn 2002;21: 167–78.
7. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al. Prospective European doxazosin and combination therapy study investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: The Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urol 2003;61: 119–26.

8. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, et al. Reviewing the ICS 2002 Terminology Report: The ongoing debate. Neurourol Urodyn 2006; 5: 293.
9. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet, or both. Curr Urol Rep 2002;3: 445–51.
10. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol 2006;49: 651–59.
11. Braun MN, Sommer F, Haupt G, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: Co-morbidity or typical «aging-male» symptoms? Results of the «Cologne Male Survey». Eur Urol 2003;44: 588–94.
12. Glija S, Santana AW, Azank F, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction are highly prevalent in ageing men. BJU Int 2006;97: 763–65.
13. Li MK, Garsia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in Asia: A survey of ageing men from five Asian countries. BJU Int 2005;96: 1339–54.
14. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, et al. Prevalence and independent risk-factors for erectile dysfunction in Spain: Results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol 2001;166:569-74; discussion 574–65.
15. Boyle P, Robertson C, Mazetta C, et al. The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centers: The UrEpic study. BJU Int 2003;92: 719–25.
16. Aslan G, Cavus E, Karas H, et al. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Arch Androl 2006;52: 155–62.
17. Elliot SP, Gulati M, Spitalny GM, et al. Obstructive lower urinary tract symptoms correlate with erectile dysfunction. Urol 2004;63: 1148–52.
18. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. J Clin Epidemiol 1998;51: 677–85.
19. Pohnholzer A, Temml C, Obermayr R, et al. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Urol 2004;64: 772–76.
20. Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction in both sexes. Eur Urol 2004;46: 229–34.
21. Costabile RA, Steers WD. How can we best characterize the relationship between erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia? J Sex Med 2006;3: 676–81.
22. Marionneau N, Perrin P, Taieb C. Lower urinary tract symptoms are poorly correlated with erectile dysfunction. Prog Urol 2006; 16(5): 572–77.
23. Pohnholzer A, Temml C, Wehrberger C, et al. The association between LUTS and vascular risk factors in both sexes. Eur Urol 2006;50: 581–86.
24. Liefeld HH, Stoevelaar HJ, McDonnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2002;89: 208–13.
25. Uckert S, Ku the A, Jonas U, et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. J Urol 2001;166: 2484–90.
26. Filippi S, Morelli A, Sandner P, et al. Characterization and functional role of an androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. Endocrinology 2007;148: 1019–29.
27. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hutter J, et al. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. BJU Int 2006;98: 1259–63.
28. Guh JH, Hwang TL, Ko FN, et al. Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor. Mol Pharmacol 1998;53: 467–74.
29. Гамидов С.И., Щербаков Д.В. Влияние метаболического синдрома на функциональное состояние эндотелия у больных органической эректильной дисфункцией // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 2. – С. 78.
30. Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, anthropo-metric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. Blood Press 1999;8: 29–36.
31. Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. J Clin Epidemiol 2001;54: 935–44.
32. McVary KT, Razzaq A, Lee C, et al. Growth of the rat prostate gland is facilitated by the autonomic nervous system. Biol Reprod 1994;51: 99–107.
33. 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: 1327–433.

34. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Actions of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1990;139: 113–22.
35. Azadzi KM, Kim N, Brown ML, et al. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol* 1992;147: 220–25.
36. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Wein PC, editor. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia PA: Saunders 2002: 187–90.
37. Uckert S, Sormes M, Kedia G, et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. *Urology* 2008;71: 526–30.
38. Rees RW, Ziessen T, Ralph DJ, et al. Human and rabbit cavernosal smooth muscle cells express Rho-kinase. *Int J Impot Res* 2002;14: 1–7.
39. Wang H, Eto M, Steer WD, et al. RhoA-mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in erectile function. *J Biol Chem* 2002;277: 306–14.
40. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 2000;522(Pt 2): 177.
41. Wingard CJ, Husain S, Williams J, et al. RhoA-Rho-kinase mediates synergistic ET-1 and phenylephrine contraction of the rat corpus cavernosum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285: 1145–52.
42. Chang S, Hypolite JA, Zderic SA, et al. Enhanced force generation by corpus cavernosum smooth muscle in rabbits with partial bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002;167: 2636–44.
43. Bing W, Chang S, Hypolite JA, et al. Obstruction-induced changes in urinary bladder smooth muscle contractility: a role for Rho kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285: F990-7.
44. Rajasekaran M, White S, Baquir A, et al. Rho-kinase inhibition improves erectile function in aging male Brown-Norway rats. *J Androl* 2005;26: 182–88.
45. Tarcan T, Azadzi KM, Siroky MB, et al. Age related erectile and voiding dysfunction: the role of arterial insufficiency. *Brit J of Urol* 1998;82: 26–33.
46. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil improves lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836–39.
47. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, et al. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006;3: 662–67.
48. McVary KT, Monnig W, Camps JL, et al. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007;177: 1071–77.
49. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, et al. A randomized placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008;53: 1236–44.
50. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;177: 1401–07.
51. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180: 1228–34.
52. Gacci M, Del Popolo G, Macchiarella A, et al. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol* 2007;178: 2040–43.
53. Klotz T, Mathers MJ, Bloch W, et al. Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1999;31: 335–41.
54. Mondul AM, Rimm EB, Giovannucci E, et al. A Prospective Study of Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. *J Urol* 2008;179(6): 2321–26.
55. Kumar R, Nehra A, Jacobson DJ, et al.  $\alpha$ -Blocker Use Is Associated With Decreased Risk of Sexual Dysfunction. *Urol* 2009;74(1): 82–7.
56. Efesooy O, Cayan S, Akbay E, et al. The effect of alpha blocker therapy on sexual functions in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized prospective comparative study. *J Sex Med* 2009; 6(Suppl. 2): 45–193.
57. UA Practice Guideline Committee. AUA Guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530–47.
58. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004;172: 1935–40.
59. Giuliano F, Kaplan SA, Cabanis M-J, et al. Hemodynamic interaction study between the alpha1-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged healthy male subjects. *Urology* 2006; 67(6): 1199–204.
60. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, et al. Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with BPH. *Urology* 2003;61: 791–96.
61. Wilton L, Pearce G, Edet E, et al. The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: A non-interventional observational cohort study in 14,722 patients. *BJU Int* 1996;78: 379–84.
62. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for BPH: Results of a 2-year randomized controlled trial ( the PROSPECT study). *Can Med Assoc J* 1994;155: 1251–59.
63. Stoner E. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43: 284–92.
64. McConnel JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of BPH. *N Engl J Med* 2003;349: 2387–98.