**"Простатопротекторы. Корректоры эректильной дисфункции"**

**Простатопротекторы**

В начале 90-х годов XX столетия значительно повысился интерес урологов всего мира к проблеме лекарственной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Достижения в области изучения этиологии и патогенеза ДГПЖ привели к созданию ряда лекарств, применение которых оказалось настолько эффективным, что можно с большой уверенностью предположить, что в XXI столетии многие больные ДГПЖ будут успешно лечиться лекарственными препаратами, с обеспечением высокого качества жизни, а профилактика ДГПЖ станет реальностью.

Основу современных схем фармакологической коррекции ДГПЖ составляют простатопротекторы.

Простатопротекторы — это лекарственные препараты, комплексно воздействующие на предстательную железу: оказывающие противовоспалительный (прежде всего, антипролиферативный), антиоксидантный, антиишемический, капилляропротекторный, антимикробный эффекты, восстанавливающие дисфункциональное мочеиспускание, нормализующие иммунные, гормональные взаимоотношения и микроциркуляцию в тканях простаты, способствующие восстановлению (сохранению) функций органа.

Классификация простатопротекторов:

I. Препараты с гормональной и антигормональной активностью: антиандрогены, андрогены, гестагены, эстрогены, антиэстрогены, ингибиторы ароматазы.

II. Ингибиторы тестостерон-5α-редуктазы: лекарственные препараты синтетического и растительного происхождения.

III. Антагонисты α1-адренорецепторов: неселективные α1,2-адреноблокаторы, селективные α1-адреноблокаторы, высокоселективные (простатоселективные) αа1A / D-адреноблокаторы.

IV. Фитопрепараты

V. Прочие лекарственные средства: полиеновые антибиотики — регуляторы обмена холестерола и липидов (блокаторы поступления стеролов из желудочно-кишечного тракта), аминокислотные комплексы, экстракты органов животных, токсины (ботокс).

Одной из самых распространенных в настоящее время групп лекарственных средств, применяемых в схемах фармакотерапии ДГПЖ, по праву считаются ингибиторы тестостерон-5α-редуктазы. Описаны две изоформы этого фермента. Тип ІІ фермента 5α-редуктазы, прежде всего, активен в репродуктивных тканях, в то время как тип І фермента ответственен за преобразование тестостерона в коже и печени.

Механизм действия этих препаратов связан с угнетением активности фермента, вызывающего превращение тестостерона (Т) в дигидротестостерон (ДТС). Последний играет важную роль для роста предстательной железы в связи с его выраженным аффинитетом к андрогенным рецепторам предстательной железы, превышающим таковой для тестостерона в 4–5 раз. Необходимо отметить, что с возрастом увеличиваются активность 5α-редуктазы и число цитоплазматических рецепторов андрогенов, что способствует усиленному росту предстательной железы.

Показанием к назначению ингибиторов 5α-редуктазы является ДГПЖ 1–2-й стадии, если количество остаточной мочи не превышает 150 мл, максимальный поток при урофлоуметрии составляет не менее 10 мл / сек. и отсутствуют абсолютные показания для оперативного лечения: камни мочевого пузыря, острая задержка мочеиспускания, признаки хронической почечной недостаточности, повторяющаяся макрогематурия из варикозно расширенных вен шейки мочевого пузыря.

Наибольший экспериментальный и клинический опыт применения препаратов этой группы в лечении ДГПЖ связан с финастеридом, который относится к синтетическим 4-азастероидным соединениям и является ингибитором 5α-редуктазы II типа.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлены как оригинальная, так и генерические версии лекарственных средств, содержащих в качестве действующего вещества финастерид.

В механизме действия финастерида важную роль также играет его влияние на апоптоз. В литературе доказана корреляция между низким апоптозом в строме ПЖ и развитием ДГПЖ. Как показали исследования, препарат, ингибируя превращение тестостерона в дигидротестостерон, активирует через специфические протеазы апоптоз в эпителии и строме простаты, что приводит к уменьшению ее объема. Таким образом, в механизме действия финастерида играет роль остановка, а затем и редукция гиперпластического роста железистого эпителия ацинусов и стромы простаты.

Некоторые авторы считают, что финастерид является единственным препаратом, применяемым для лечения ДГПЖ, который достоверно уменьшает размеры предстательной железы, улучшает симптомы заболевания: увеличивает максимальную объемную скорость потока мочи на 1,3–5,8 мл/с по сравнению с исходными показателями у 50–90 % больных. Кроме того, снижает параметры пузырного и детрузорного давления, которые позволяют более достоверно судить о наличии и степени интравезикальной обструкции.

Клинические данные, характеризующие эффективность препарата, свидетельствуют, что к 12 месяцам лечения им отмечается уменьшение симптоматики ДГПЖ, рассчитанной по шкале I-PSS на 21 %, увеличение максимальной объемной скорости мочеиспускания на 22 % и уменьшение объема простаты на 19 % при ежедневном приеме 5 мг препарата. Важно отметить, что препарат не связывается с андрогенными рецепторами и не дает побочных эффектов, характерных для «классических» гормональных средств.

Финастерид вызывает склерозирование капсулы ПЖ, что затрудняет хирургическое вмешательство, если таковое потребуется после фармакотерапии. К недостаткам финастерида следует также отнести: медленное начало действия (через 3–6 мес. приема); более высокую эффективность терапии при ПЖ больших размеров (40 см и более); воздействие на симптомы обструкции, а не ирритативные; снижение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) крови — специфического маркера рака ПЖ. Причем проскар снижает его уровень даже при наличии рака ПЖ. Так, у большинства больных наблюдается быстрое снижение уровня ПСА в течение первых месяцев лечения, после чего его уровень стабилизируется на более низких цифрах, составляющих приблизительно половину от исходной величины.

**Корректоры эректильной дисфункции**

Регуляторы потенции — группа лекарственных средств, включающая различные препараты, применяемые для лечения эректильной дисфункции.

Эректильная дисфункция (ЭД) — неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта, — остается важной социальной и медицинской проблемой во всем мире. По современным представлениям, при сексуальной стимуляции происходит активация парасимпатической нервной системы. Высвобождение медиаторов, в частности оксида азота (NO, эндотелиального релаксирующего фактора), из эндотелия сосудов кавернозных тел приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани и расслаблению гладкомышечных клеток стенок приносящих артерий и кавернозных тел. Заполнение артериальной кровью кавернозных тел вызывает сдавление венул и блокирование оттока крови из полового члена (веноокклюзионный механизм) — возникает эрекция. Гладкомышечные клетки сосудов метаболизируют цГМФ с помощью фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5). При расслаблении происходит сокращение гладкомышечных клеток, уменьшение притока крови по артериям и увеличение венозного оттока. ЭД может быть обусловлена недостаточной вазодилатацией вследствие дефицита цГМФ или снижения чувствительности сосудов к цГМФ, недостатком компрессии пенильных вен в результате разрастания соединительной ткани или комбинацией этих причин. Считается, что ЭД в 80% случаев возникает ввиду различных органических причин и в 20% — обусловлена психологическими факторами. Часто встречается сочетание этих факторов.

В прошлом эффективная терапия нарушений потенции была связана с интракавернозным введением препаратов, сейчас же увеличилось количество высокоэффективных пероральных лекарственных средств.

Среди препаратов для лечения эректильной дисфункции можно выделить следующие группы:

I) средства, повышающие уровень оксида азота:

1) селективные ингибиторы ФДЭ5: силденафила цитрат, тадалафил, варденафил;

2) активаторы NO-синтазы — Импаза (гомеопатическое средство);

II) альфа-адреноблокаторы:

1) селективные альфа2-адреноблокаторы: иохимбин (иохимбина гидрохлорид);

2) неселективные альфа-блокаторы: фентоламин;

III) аналоги простагландина Е: алпростадил;

IV) средства сложного состава;

V) андрогены: тестостерон;

VI) миотропные спазмолитики: папаверин.

Ингибиторы фосфодиэстеразы являются препаратами первой линии для лечения ЭД. Механизм действия всех трех ЛС этой группы одинаковый: они оказывают периферическое действие, селективно ингибируя цГМФ-специфическую ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ в кавернозных телах. За счет блокады ФДЭ5 и стабилизации цГМФ лекарственные средства этой группы усиливают эффект оксида азота, который активирует гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня цГМФ, расслаблению гладких мышц кавернозных тел и притоку к ним крови. Прямое расслабляющее влияние на гладкие мышцы кавернозных тел у этих препаратов отсутствует. Эти ЛС различаются по продолжительности действия: силденафила цитрат и варденафил действуют до 5 часов, тадалафил — до 36 часов. Эффект проявляется только при сексуальном возбуждении.

Силденафила цитрат и варденафил имеют сходное химическое строение, в то время как тадалафил существенно отличается от них по строению и фармакокинетическим свойствам.

Кроме гладких мышц кавернозных тел, ФДЭ5 в небольших количествах содержится в тромбоцитах, гладкомышечной ткани сосудов и внутренних органов и в скелетных мышцах. Ингибирование ФДЭ5 в этих тканях может приводить к повышению антиагрегационной активности оксида азота тромбоцитов in vitro, подавлению образования тромбоцитарных агрегатов и периферической артериовенозной дилатации in vivo. Между препаратами имеются явные различия по активности в отношении ФДЭ6, которая играет важную роль в преобразовании световых импульсов в нервные в сетчатке.

У всех ингибиторов ФДЭ5 начало действия примерно одинаково (через 30–60 мин), однако продолжительность существенно различается. Дольше других проявляется эффект тадалафила (до 36 ч). Принимают препараты внутрь, примерно за 1 час до полового акта. Все три препарата (силденафила цитрат, варденафил и тадалафил) быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность различна: силденафила цитрата — 40%, варденафила 15%. Концентрация силденафила цитрата и варденафила достигает пика через 1 ч, а тадалафила — через 2 ч. Всасывание происходит в основном в тонкой кишке; прием жирной пищи не вызывает задержки или ухудшения всасывания тадалафила, но уменьшает и замедляет абсорцию силденафила цитрата и варденафила. Период полувыведения силденафила цитрата и варденафила из плазмы крови составляет 3–5 ч, а тадалафила — 17–21 ч. Несмотря на длительный период полувыведения, тадалафил не обладает способностью к кумуляции, равновесные концентрации достигаются на пятый день при ежедневном приеме. Исходные вещества и основные метаболиты практически полностью связываются с белками плазмы.

Все ингибиторы ФДЭ5 имеют сходный механизм действия, который связан с их влиянием на NO/цГМФ. Они усиливают антигипертензивное и улучшающее микроциркуляцию действие донаторов NO, в т.ч. нитратов, поэтому пациентам, получающим подобные препараты, не следует назначать ингибиторы ФДЭ5.

К эндотелиотропным средствам, помимо ингибиторов ФДЭ5, относится гомеопатический препарат Импаза. В состав Импазы входят аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO-синтазе (NO-синтетазе) человека — ферменту, участвующему в выработке оксида азота. Импаза повышает активность эндотелиальной NO-синтазы, восстанавливает выработку эндотелием NO при сексуальной стимуляции, увеличивает содержание в гладких мышцах цГМФ и способствует их расслаблению, что приводит к увеличению кровенаполнения пещеристых тел.

В отличие от ингибиторов ФДЭ5, которые усиливают эффект оксида азота вследствие замедления распада и накопления цГМФ, Импаза непосредственно влияет на выработку эндотелием сосудов оксида азота. Результаты доклинических и клинических исследований позволяют предположить, что Импаза при длительном применении не только способствует нормализации показателей, характеризующих сексуальную сферу (в т.ч. эректильная функция, либидо и др.), но и улучшает эндотелиальную функцию сосудов. Импаза является препаратом выбора у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, т.к. не влияет на уровень АД, не оказывает отрицательного воздействия на коронарное кровообращение. Следует заметить, что при ИБС, как правило, выявляется и ЭД, а этим пациентам, получающим в большинстве случаев донаторы оксида азота (нитраты), противопоказаны ингибиторы ФДЭ5.

Иохимбин (иохимбина гидрохлорид) представляет собой алкалоид из коры западно-африканского дерева Corynanthe yohimbe и корней Rauwolfia serpentina. Является селективным блокатором центральных и периферических пресинаптических альфа2-адренорецепторов. В умеренных дозах вызывает вазодилатацию артерий малого таза, что способствует улучшению эректильной функции, стимулирует сперматогенез. За счет действия на ЦНС улучшает настроение, повышает двигательную активность, сексуальное влечение, может усиливать тревожность. Вышеперечисленные свойства позволяют применять препарат для профилактики и лечения психогенной формы эректильной дисфункции, а также в качестве общеукрепляющего средства для мужчин.

Основной механизм действия фентоламина — неселективная блокада постсинаптических альфа1-адренорецепторов, что приводит к нарушению передачи адренергических сосудосуживающих импульсов. За счет этого фентоламин главным образом действует как блокатор детумесценции и чаще используется в комбинациях (см. далее папаверин). Применяется в виде интракавернозных инъекций и в таблетках перорально.

Алпростадил — аналог простагландина Е, применяется местно. При интракавернозном или интрауретральном введении оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кавернозных тел, способствует увеличению кровотока и улучшению микроциркуляции, что приводит к адекватной эрекции. Не оказывает влияния на эякуляцию и оплодотворение. Один из вероятных механизмов действия препарата обусловлен способностью алпростадила связываться со специфическими рецепторами на поверхности клетки и изменять активность аденилатциклазы. Это приводит к повышению концентрации цАМФ в клетках, уменьшению содержания свободного внутриклеточного кальция и расслаблению волокон гладких мышц кавернозных артерий, что способствует улучшению функционирования веноокклюзионного механизма. С другой стороны, алпростадил является антагонистом соединений, участвующих в передаче нервных импульсов в альфа-адренергических синапсах и подавляет пресинаптический выброс норадреналина в кавернозные тела полового члена.

Алпростадил при интрауретральном введении абсорбируется со слизистой оболочки уретры в губчатое тело. Эффекты развиваются в течение 5–10 мин после введения и продолжаются 30–60 мин. Часть введенной дозы распределяется в пещеристые тела, остаток — в венозную сеть промежности; попавший в центральный венозный кровоток алпростадил почти полностью выводится из системной циркуляции легкими; T1/2 — 0,5–1 мин. Метаболизируется с образованием различных производных ПГЕ1. Применяется непосредственно перед половым актом.

Одновременное применение алпростадила с другими препаратами, вводимыми в кавернозные тела, может привести к затягиванию эрекции или приапизму. К затянувшейся эрекции может привести также одновременное применение алпростадила с миотропными спазмолитиками (папаверин, бендазол) и альфа-адреноблокаторами. Алпростадил может усиливать действие гипотензивных и сосудорасширяющих средств.

Показания к назначению препаратов из основных групп регуляторов потенции общие: эректильная дисфункция нейрогенной, сосудистой, психогенной или смешанной этиологии. Алпростадил также используется для проведения фармакологической пробы в комплексе диагностических тестов при нарушениях эрекции. Препараты сложного состава чаще применяются при психогенной ЭД, при снижении половой активности в пожилом возрасте.

Регуляторы потенции обладают рядом общих для всей группы побочных эффектов. К их числу относятся головная боль, головокружение, кожная сыпь; приапизм. Кроме этого, при применении ингибиторов ФДЭ5 наблюдаются приливы крови к лицу, нарушение зрения при приеме силденафила цитрата и варденафила (изменение цветовосприятия, повышение чувствительности к свету, затуманивание зрения), заложенность носа. При применении иохимбина (иохимбина гидрохлорида) возможно развитие гипертензии, тахикардии, ортостатического коллапса, возбуждения, тремора, раздражительности, тревожности, может наблюдаться уменьшение диуреза. Применение алпростадила может сопровождаться болью в половом члене, кровотечениями из уретры, недержанием мочи, болями в области таза, поясницы, живота; в месте инъекции возможно появление гематомы, развитие зуда, отека и воспаления.

Меньшее, по сравнению с ингибиторами ФДЭ5, иохимбином и алпростадилом, значение в терапии ЭД имеют андроген тестостерон и миотропное средство папаверин.

Тестостерон — естественный биологически активный андроген. Его перпараты применяются для заместительной терапии. Существуют как инъекционные формы, так и пероральные. Показанием к применению является эректильная дисфункция, вызванная гипогонадизмом.

Папаверин применяется для интракавернозных инъекций; используются высокие концентрации, при которых проявляется двойной гемодинамический эффект — расширение пенильных артерий и сужение вен, что приводит к активации веноокклюзионного механизма. Кроме этого папаверин является неселективным ингибитором фосфодиэстеразы. При применении в высоких концентрациях проявляются побочные эффекты папаверина: развитие кавернозного фиброза, приапизм, гепатотоксичность, системное действие. С целью снижения риска приапизма и кавернозного фиброза используют комбинации: папаверин+фентоламин (бимикс), папаверин +фентоламин + алпростадил (тримикс).

Продолжает изучаться влияние на процесс эрекции ВИПа (вазоинтестинальный пептид) — нейротрансмиттера, обеспечивающего расширение сосудов. При интракавернозном введении влияет на тумесценцию, поэтому должен использоваться только в сочетании с фентоламином.