

УДК 616.65-002

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5-ГО ТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ: СПЕРМАТОГЕНЕЗ И ЭРЕКТИЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ

<sup>1</sup>Белый Л.Е., <sup>2</sup>Коньшин И.И.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: lbely@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Ульяновск, e-mail: ilya\_k66@mail.ru

Цель исследования – изучение динамики оплодотворяющей способности спермы у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, получавшим терапию одним из распространенных ингибиторов ФДЭ-5 – тадалафилом. Для оценки тяжести клинической симптоматики использовали шкалу симптомов хронического простатита NIH CPSI. Оценка эректильной функции проводили с помощью расчета международного индекса эректильной функции. Критерием включения пациента в исследуемую группу была сумма баллов, набранная при ответе на вопросы, включенные в домен «эректильная функция», не превышающая 26. Результаты спермограммы интерпретировались в соответствии с нормативными значениями показателей эякулята, рекомендованными ВОЗ в 5-м издании от 2010 г. Все пациенты получали стандартную консервативную терапию, включающую применение антибиотиков, α-адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, биорегуляторных пептидов, иммуномодуляторов. После окончания курса лечения все пациенты в течение 30 суток получали тадалафил (5 мг/сут). Установлено, что сочетанное использование стандартной терапии хронического бактериального простатита и ингибиторов ФДЭ-5 позволяет добиться не только снижения активности воспалительного процесса, но и нивелирования клинической симптоматики и сексуальной дисфункции. Применение ингибиторов ФДЭ-5 у молодых пациентов с хроническим бактериальным простатитом, осложненным эректильной дисфункцией, позволяет добиться не только улучшения качества эрекции, но и других параметров, характеризующих сексуальную функцию мужчины. Применение тадалафила в дозировке 5 мг/сут в течение 30 суток не оказывает негативного влияния на сперматогенез.

**Ключевые слова:** хронический бактериальный простатит, эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, патоспермия, спермограмма, предстательная железа

## APPLICATION OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 INHIBITORS AT THE CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS: SPERMATOGENESIS AND ERECTILE FUNCTION

<sup>1</sup>Belyy L.E., <sup>2</sup>Konshin I.I.

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: lbely@yandex.ru;

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Types of a Medical Care, Ulyanovsk, e-mail: ilya\_k66@mail.ru

Research objective – studying of dynamics of fertilizing ability of a semen at patients with the chronic bacterial prostatitis receiving therapy by one of inhibitors of PDE-5 – tadalafil. For an assessment of gravity of a clinical symptomatology used a scale of symptoms of a chronic prostatitis of NIH CPSI. Assessment of erectile function carried out by means of calculation of the international index of erectile function. The score gathered at the answer to questions, included in the Erectile Function domain, not exceeding 26 was criterion of including of the patient in studied group. Results of a spermogram were interpreted in compliance by standard values of indicators of an ejaculate recommended WHO in the 5th edition of 2010. All patients received the standard conservative therapy including application of antibiotics, and α-adrenoblockers, nonsteroid antiinflammatory preparations, bioregulatory peptides, immunomodulators. After the termination of a course of treatment all patients within 30 days received tadalafil (5 mg/days). It is established. what is use of standard therapy of a chronic bacterial prostatitis and inhibitors of PDE-5 allows to achieve not only depressions of activity of inflammatory process, but also leveling of a clinical symptomatology and sex dysfunction. Application of inhibitors of PDE-5 for young patients with the chronic bacterial prostatitis complicated by erectile dysfunction, allows to achieve not only improvements of quality of an erection, but also other parameters characterizing sex function of the man. Application of tadalafil in a dosage 5mg/days within 30 days has no negative impact on a spermatogenesis.

**Keywords:** chronic bacterial prostatitis, erectile dysfunction, inhibitors phosphodiesterase type 5, spermatopathy, spermogram, prostate

Хронический бактериальный простатит (ХБП) – это воспалительное хроническое заболевание предстательной железы, проявляющееся специфической клинической симптоматикой (боли, нарушение мочеиспускания, изменения в сексуальной сфере, психологические отклонения), воспалительными изменениями в биологических жидкостях (секрет предстательной же-

лезы, эякулят, моча после массажа простаты) и точно установленным лабораторно-инструментальными методами возбудителем. Сексуальная дисфункция, наблюдаемая при ХБП, может проявляться расстройствами эрекции, эякуляции и снижением либидо.

Принято считать, что эректильная дисфункция (ЭД), отмечаемая у пациентов с хроническим простатитом, в большей

степени, обусловлена психогенными и невротическими синдромами. Однако существует и альтернативное мнение, состоящее в признании безусловной важности органических гемодинамических нарушений в патогенезе воспалительного процесса в предстательной железе и формировании недостаточности эректильной функции [3], подтверждаемое исследованиями, посвященными изучению роли гемодинамических расстройств в патогенезе других урологических заболеваний [1, 2].

В настоящее время наиболее перспективным направлением терапии пациентов с хроническим простатитом, сопровождающимся эректильной дисфункцией, является применение ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Данная группа препаратов используется в клинической практике с 1980-х гг., они обладают доказанной в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях высокой эффективностью и безопасностью [5, 9]. Достижением последних лет стала парадигма медикаментозной терапии ЭД, позволяющая исключить необходимость подстраивания сексуальной активности под время приема препарата и, таким образом, ориентироваться на индивидуальные потребности партнеров и их спонтанную сексуальную активность. Данная парадигма подразумевает создание постоянной эффективной концентрации препарата в сыворотке крови и в органе-мишени. Оптимальным ингибитором ФДЭ-5 для достижения этой цели является тадалафил: обладая длительным периодом полувыведения (17,5 ч), он идеально подходит для применения в малых дозах по схеме 1 раз/сут. [5, 6, 7].

Малоизученным вопросом является возможность терапии эректильной дисфункции у молодых пациентов, страдающих ХБП и не исключаяющих в ближайшее время наступления желанной беременности у супруги. Сложность проблемы обусловлена тем, что все ингибиторы ФДЭ-5, несмотря на высокую селективность, воздействуют и на другие изоферменты ФДЭ. В настоящее время ряд исследователей высказывает мнение, что именно семейство изоферментов ФДЭ-11 может принимать участие в регуляции сперматогенеза [4].

Pomara G. и соавт. (2007) провели проспективное, двойное слепое, рандомизированное, перекрестное исследование, описывающее влияние на фертильность эякулята силденафила (50 мг) и тадалафила (20 мг) у молодых мужчин с бесплодием. У 18 молодых мужчин проводили исследование образцов спермы через 1–2 часа после перорального приема одного из указанных ингибиторов ФДЭ-5. Авторы отмечают

значительное увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов в образцах спермы, собранных после приема силденафила, нежели в образцах спермы, собранных до приема данного ингибитора ФДЭ-5. По мнению исследователей, возможно, что стимулирующий результат силденафила на подвижность сперматозоидов связан с непосредственным действием силденафила на митохондрии и кальциевые каналы сперматозоидов. Примечательно, что исследование Pomara G. и соавт. (2007) показало значительное снижение подвижности сперматозоидов после однократного приема тадалафила [12]. Эти выводы не совпадают с результатами более раннего исследования, проведенного Hellstrom и соавт. (2003), исследовавших воздействие тадалафила на оплодотворяющую способность эякулята и сывороточные концентрации половых гормонов у здоровых мужчин и мужчин с эректильной дисфункцией. Авторы указывают, что ежедневный прием тадалафила в дозах 10 и 20 мг в течение 6 месяцев не оказывает неблагоприятного воздействия на сперматогенез и уровень половых гормонов [10]. Однако другие исследователи подчеркивают, что на сегодняшний день данных, подтверждающих безопасность ежедневного приема тадалафила, недостаточно, особенно у пациентов с высоким риском [8, 12].

Влияние тадалафила на подвижность сперматозоидов человека *in vitro* было исследовано Mostafa T. [11]. Образцы спермы подвергали воздействию трех различных концентраций тадалафила (4,0, 1,0, 0,5 мг/мл). Было установлено, что экспозиция образцов спермы с тадалафилом в концентрации 4 мг/мл приводит к значительному снижению подвижности сперматозоидов в сравнении с контролем, тогда как в образцах спермы с тадалафилом в концентрации 1,0 или 0,5 мг/мл имеет место увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов. Ефремов Е.А. и соавт. [4] указывают, что экспозиция образцов спермы с тадалафилом в концентрации 100 нг/мл оказывает подавляющее воздействие на подвижность сперматозоидов. В то же время авторы справедливо замечают, что существуют сложности в оценке взаимосвязи дозы ингибитора ФДЭ-5, его концентрации в плазме крови, секрете простаты и паренхиме яичек, а также имеются затруднения в оценке концентраций ингибитора ФДЭ-5 в эксперименте, относительно возможной концентрации в паренхиме гонад и предстательной железы.

**Цель исследования** – изучение динамики оплодотворяющей способности спермы

у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, получающим терапию одним из распространенных ингибиторов ФДЭ-5 – тадалафилом.

### Материал и методы исследования

В исследование было включено 22 больных с ХБП, осложненным ЭД. В соответствии с рекомендациями NIH (1995) диагноз ХБП ставился на основании наличия соответствующих клинических симптомов, наличия повышенного количества лейкоцитов и бактерий в секрете простаты и эякуляте.

Средний возраст больных составил  $31,3 \pm 4,6$  лет. Все пациенты получали стандартную консервативную терапию, включающую применение антибиотиков,  $\alpha$ -адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, биорегуляторных пептидов, иммуномодуляторов. После окончания курса лечения все пациенты в течение 30 суток получали тадалафил ( $5 \text{ мг/сут}$ ).

Для оценки тяжести клинической симптоматики использовали шкалу симптомов хронического простатита NIH-CPSI. Оценка эректильной функции проводилась с помощью расчета международного индекса эректильной функции (МИЭФ). Критерием включения пациента в исследуемую группу была сумма баллов, набранная при ответе на вопросы, включенные в домен «эректильная функция», не превышающая 26, и возраст не более 37 лет. Для подтверждения наличия хронического бактериального простатита выполняли микроскопическое исследование секрета предстательной железы и бактериологическое исследование эякулята.

Для оценки состояния фертильности сперму получали путём мастурбации, период полового воздержания составил от 3 до 5 суток. Исследование эякулята проводилось двукратно – до стандартной консервативной терапии и после окончания 30-дневного курса тадалафила. Оценивались такие параметры, как pH, объем, вязкость эякулята. Мазки эякулята окрашивали по методике Романовского. Спермограмму оценивали ручным методом при увеличении  $\times 1000$ . Агглютинация, концентрация, подвижность (прогрессивное движение – PR, непрогрессивное движение – NP, неподвижные формы – IM), морфология сперматозоидов оценивались в соответствии с рекомендациями ВОЗ в 5-м издании («WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen», 2010).

Полученные данные были обработаны с использованием методов вариационной статистики. Все данные представлены в виде  $M \pm m$ . Оценка достоверности различий осуществлялась по критерию Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

До начала консервативной терапии индекс симптомов по шкале NIH-CPSI составил  $22,7 \pm 1,4$  баллов. При микроскопии секрета простаты увеличение количества лейкоцитов в секрете простаты было отмечено у всех пациентов и в среднем составило  $25,2 \pm 4,1$  в поле зрения микроскопа. При анализе результатов анкетирования с помощью МИЭФ проводилась интерпре-

тация сексуальной функции по следующим доменам: эректильная функция, удовлетворенность половым актом, оргазмическая функция, либидо, общая удовлетворенность. До начала консервативной терапии были получены следующие данные: средний балл эректильной функции составил  $23,0 \pm 0,4$ , средний балл удовлетворенности половым актом –  $10,8 \pm 0,4$ , оргазмическая функция была оценена в  $8,4 \pm 0,2$  баллов, либидо –  $8,6 \pm 0,2$ , общая удовлетворенность –  $6,7 \pm 0,4$ . При исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил  $3,42 \pm 0,47 \text{ мл}$ , pH  $7,15 \pm 0,22$ , вязкость  $2,41 \pm 0,19 \text{ см}$ , средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила  $58,87 \pm 7,21 \text{ млн/мл}$ . Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR  $42,35 \pm 2,56\%$ , NP  $14,18 \pm 2,34\%$ , IM  $42,12 \pm 3,08\%$ . Показатель агглютинации сперматозоидов составил  $1,4 \pm 0,2$  балла. Показатель MAR-теста составил  $13,6 \pm 2,1\%$ .

После окончания двухэтапного курса лечения, включающего стандартную консервативную терапию и прием тадалафила в течение 30 суток, индекс симптомов по шкале NIH-CPSI составил  $11,6 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ). При микроскопии секрета простаты увеличение количества лейкоцитов больше 10 клеток в поле зрения микроскопа сохранялось только у 4 пациентов и в среднем составило  $12,2 \pm 0,4$  ( $p < 0,005$ ). При интерпретации результатов анкетирования с помощью МИЭФ было установлено, что эректильная функция оценена пациентами в  $25,9 \pm 0,5$  баллов ( $p < 0,001$ ), удовлетворенность половым актом –  $12,9 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ), оргазмическая функция –  $9,7 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ), либидо  $8,4 \pm 0,2$ , общая удовлетворенность  $9,2 \pm 0,4$  ( $p < 0,01$ ), что указывает на достоверное улучшение сексуальной функции на фоне проведенной комплексной терапии. При исследовании эякулята были получены следующие результаты: объем эякулята составил  $2,74 \pm 0,23 \text{ мл}$ , pH  $7,18 \pm 0,20$ , вязкость  $2,21 \pm 0,11 \text{ см}$ , средняя концентрация сперматозоидов в эякуляте составила  $63,22 \pm 6,68 \text{ млн/мл}$ . Подвижность сперматозоидов имела следующие показатели: PR  $41,35 \pm 2,12\%$ , NP  $13,27 \pm 2,44\%$ , IM  $46,05 \pm 3,19\%$ . Показатель агглютинации сперматозоидов составил  $0,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) балла. Показатель MAR-теста составил  $9,7 \pm 0,8\%$ .

### Выводы

1. Сочетанное последовательное использование стандартной терапии хронического бактериального простатита и ингибиторов ФДЭ-5 позволяет добиться не только

снижения активности воспалительного процесса, но и нивелирования клинической симптоматики и сексуальной дисфункции.

2. Применение ингибиторов ФДЭ-5 у молодых пациентов с хроническим бактериальным простатитом, осложненным эректильной дисфункцией, позволяет добиться не только улучшения качества эрекции, но и других параметров, характеризующих сексуальную функцию мужчины.

3. Применение тадалафила в дозировке 5 мг/сут в течение 30 суток не оказывает негативного влияния на сперматогенез.

#### Список литературы

1. Белый Л.Е. Ультразвуковая диагностика у больных с почечной коликой // Клиническая медицина. – 2009. – № 6. – С. 53–56.
2. Белый Л.Е. Ультразвуковая оценка расстройств внутривенного кровотока и нарушений уродинамики у больных с острой обструкцией верхних мочевых путей // Российские медицинские вести. – 2005. – № 3. – С. 49–53.
3. Есилевский Ю.М. Комплексное лечение больных хроническим простатитом и сексуальной дисфункцией // Фарматека. – 2004. – № 16. – С. 3–4.
4. Ефремов Е.А., Евдокимов В.В., Сафаром Р.М. Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на подвижность сперматозоидов человека в эксперименте in-vitro // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 1. – С. 67–74.
5. Локшин К.Л. Современные тенденции в медикаментозной терапии эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 32. – С. 2068–2071.
6. Dunn M.E., Althof S.E., Perelman M.A. Phosphodiesterase type 5 inhibitors' extended duration of response as a variable in the treatment of erectile dysfunction // Int J Impot Res. 2007. Vol. 19. pp. 119–123.
7. Forgue S.T., Phillips D.L., Bedding A.W. Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics // Br J Clin Pharmacol. 2006. Vol. 61. pp. 280–288.
8. Guzik D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P. et al National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // N Engl J Med 2001. Vol. 345. pp. 1388–1393.
9. Hatzimouratidis K., Hatzichristou D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after // Eur Urol. 2007. Vol. 51. pp. 75–88.
10. Hellstrom W.J., Overstreet J.W., Yu A. et al. Tadalafil has no effect on spermatogenesis or reproductive hormones // J Urol. 2003. Vol. 70. pp. 887–891.
11. Mostafa T. Tadalafil as an in vitro sperm motility stimulant // Andrologia. 2007. Vol. 39. pp. 12–15.
12. Pomara G., Morelli G., Canale D. et al. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men // Fertil Steril. 2007. Vol. 88. pp. 860–865.

#### References

1. Belyj L.E. Klinicheskaja medicina, 2009, no. 6, pp. 53–56.
2. Belyj L.E. Rossijskie medicinskie vesti, 2005, no. 3, pp. 49–53.
3. Esilevskij Ju.M. Farmateka, 2004, no. 16, pp. 3–4.
4. Efremov E.A., Evdokimov V.V., Safarom R.M. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija, 2013, no. 1, pp. 67–74.
5. Lokshin K.L. Russkij medicinskij zhurnal, 2011, no. 32, pp. 2068–2071.
6. Dunn M.E., Althof S.E., Perelman M.A. Int J Impot Res, 2007, Vol. 19, pp. 119–123.
7. Forgue S.T., Phillips D.L., Bedding A. Br J Clin Pharmacol, 2006, Vol. 61, pp. 280–288.
8. Guzik D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P. et al N Engl J Med, 2001, Vol. 345, pp. 1388–1393.
9. Hatzimouratidis K., Hatzichristou D. Eur Urol, 2007, Vol. 51, pp. 75–88.
10. Hellstrom W.J., Overstreet J.W., Yu A. et al. J Urol, Vol. 70, pp. 887–891.
11. Mostafa T. Andrologia, 2007, Vol. 39, pp. 12–15.
12. Pomara G., Morelli G., Canale D. et al. Fertil Steril, 2007, Vol. 88, pp. 860–865.

#### Рецензенты:

Мидленко В.И., д.м.н., профессор, директор Института медицины, экологии и физической культуры, УлГУ, г. Ульяновск;  
Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, УлГУ, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 18.04.2014.