

Применение препарата Ферменкол комплекс для лечения больных хроническим калькулезным простатитом

В.Г. Мигов

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Проведена сравнительная оценка эффективности применения ударно-волновой терапии у 132 больных хроническим калькулезным простатитом в составе комплексной терапии, с использованием препарата Ферменкол комплекс. Эффективность терапии в результате применения препарата Ферменкол комплекс повысилась на 30% по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: ударно-волновая терапия, хронический калькулезный простатит, синдром хронической тазовой боли, Ферменкол.

Хронический простатит (ХП) является одной из наиболее распространенных урогенитальных патологий у мужчин репродуктивного возраста [10–13]. Синдром хронической тазовой боли (СХТБ), осложненный формированием конкрементов предстательной железы (ПЖ), вызывает значительное ухудшение качества жизни у пациентов и приводит к различным сексуальным расстройствам. По данным публикаций последних лет, установлен факт нарушения кровообращения в ПЖ на фоне ХП, и рассматривается теория сосудистого генеза возникновения СХТБ (Авдошин В.П., 2000; Лоран О.Б., Сегал А.С., 2002; Аляев Ю.Г. и соавт., 2004, 2005; Ткачук В.Н. и соавт., 2005, 2006; Krieger I. et al., 1999; Kaplan S. et al., 2004).

В Украине заболеваемость простатитом составляет около 19% мужского населения от 20 до 60 лет. Определены основные факторы возникновения простатита: инфекционные поражения урогенитального тракта и патологические процессы в ПЖ вследствие гормональных и иммунных сдвигов в организме мужчины, нарушения васкуляризации и иннервации железы. В последнее время ХП, к сожалению, все чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста (85%), как правило, перенесших трихомонадную, гонококковую, хламидийную и другие инфекции, передающиеся половым путем. Для простатита характерно длительное и упорное течение с частыми рецидивами.

По данным Института урологии НАМН Украины, консультации по поводу ХП составляют не менее трети всех посещений поликлиники.

Раньше считалось, что ХП – болезнь молодых, однако последние эпидемиологические данные свидетельствуют, что он встречается во всех возрастных группах.

На сегодняшний день принято классифицировать простатит согласно рекомендациям НИН. В этой классификации выделены 4 категории:

Категория I – острый бактериальный простатит. Это состояние, при котором отмечают наличие острой инфекции ПЖ, инфекции нижних мочевыводящих путей. Больной находится в тяжелом состоянии, вплоть до сепсиса. При исследовании простатического отделяемого определяют ее гнойный характер (клетки воспаления при микроскопическом исследовании) с выявлением микробов в бактериологическом анализе (в основном грамотрицательных бактерий), при физикальном исследовании ПЖ увеличена и очень болезненна

при пальпации. Это состояние может осложниться образованием абсцесса ПЖ или острой задержкой мочеиспускания.

Категория II – хронический бактериальный простатит. При этом пациент жалуется на боль в тазу без повышения температуры тела. ПЖ чувствительна, может быть болезненна при пальпации, но меньше, чем при категории I. Больной не в септическом состоянии и бактериологический анализ мочи может быть стерильным. При исследовании простатического отделяемого определяется рост микробов (грамотрицательные бактерии). У этих больных часто имеют место рецидивы инфекций мочевыводящих путей.

Категория III – СХТБ. Эта категория подразделяется на две группы:

1. СХТБ воспалительного происхождения (ША) – характерны жалобы на хроническую тазовую боль и сопутствующие симптомы, со стерильной мочой и простатическим отделяемым, однако в простатическом отделяемом и/или в семенной жидкости имеются скопления воспалительных клеток.

2. СХТБ невоспалительного происхождения (ШВ) – симптомы, как при категории ША, но без единого лабораторного признака инфекции или воспаления.

Категория IV – бессимптомный воспалительный простатит. У больного отсутствуют симптомы болезни, но в простатическом отделяемом или в ткани ПЖ, биопсия которой была взята по другому поводу, имеются признаки инфекции или воспаления.

Несмотря на существующие методы и схемы лечения простатита, существует неутешительная статистика: у 90% больных диагностируют хроническую форму и только у 5–7% – острую, которая хорошо поддается лечению и соответственно имеет меньше негативных последствий. Одни из самых частых осложнений ХП – хронический калькулезный простатит (ХКП) и СХТБ. Возможность развития этой патологии врачи часто недооценивают, этиопатогенетическую терапию, как правило, не проводят, что еще больше усугубляет течение заболевания.

Следует отметить, что традиционные методы лечения, применяемые при ХКП и СХТБ, малоэффективны, а массаж ПЖ категорически противопоказан. ХКП требует проведения поэтапного комплексного лечения, имеющего ряд особенностей, о чем следует знать не только врачу, но и пациенту.

Актуальность проблемы лечения пациентов с СХТБ, осложненным конкрементами ПЖ обусловлена рядом факторов. Основным из них является отсутствие единства мнений о патогенезе этой патологии и, как следствие, единого подхода в лечении данного заболевания. Недостаточная результативность существующих схем терапии приводит к краткосрочному эффекту или неполной ликвидации симптомов, что влияет не только на качество жизни пациентов, но и на удовлетворенность лечением, а в результате – подрывает авторитет доктора в глазах пациента. Еще в 1983 г. Meares и Barbalias определили, что у большинства пациентов с СХТБ изменены уродинамиче-

ские показатели, в частности, снижена максимальная скорость мочеиспускания, а кривая мочеиспускания изменена по obstructivному типу. Эти данные согласуются с полученными позже результатами видеоуродинамического исследования, которые свидетельствуют о том, что у этой категории больных во время акта мочеиспускания происходит неполное открытие шейки мочевого пузыря и присутствует детрузорно-сфинктерная диссинергия. Она в свою очередь может приводить к избыточной стимуляции нервных окончаний промежностно-тазовой области, что усугубляет болевую афферентацию. Помимо этого, у части пациентов повышение давления в простатической части мочеиспускательного канала, обусловленное обструкцией, приводит к возникновению уретрально-простатического рефлюкса, что является не только основным фактором в формировании конкрементов ПЖ, но и приводит к химическому индуцированному асептическому воспалению ПЖ [14].

Иными словами, основными этиологическими факторами формирования ХКП являются: хроническое воспаление ПЖ, интрапростатический рефлюкс, нарушение обмена веществ (мочесолевой диатез).

При наличии инфицированных конкрементов ПЖ для эффективной ее санации крайне необходим механизм доставки лекарственного вещества в зону поражения. В данной ситуации врач сталкивается не только с проблемой наличия инфицированного конкремента, санация которого невозможна без его фрагментации, с последующей эвакуацией продуктов дробления, но и с наличием зоны фиброзно-измененной ткани по периферии конкремента, с резким обеднением или полным отсутствием кровотока в ней. Проведенные нами и израильскими учеными исследования свидетельствуют в пользу формирования новых (неоангиогенез) или восстановления старых (реканализация) кровеносных сосудов в фиброзной ткани в результате воздействия экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ). Но данный процесс носит обратимый характер в случае дальнейшей циркуляции в очаге поражения инфекции, приведшей к его формированию. Кроме того, процесс несколько растянут во времени и занимает примерно 5–6 мес, в связи с чем осуществление контроля эффективности терапии также носит затяжной характер. При этом, в зависимости от локализации первичного очага площадь фиброзной ткани колеблется от нескольких миллиметров до 1,5–3 см [21].

Ранее, с разной степенью эффективности, применяли с антифибротической целью такие препараты, как вобензим, биоизим, лидаза, лонгидаза. В целом ответ ткани на их применение не удовлетворял наши запросы. Ответ был найден нашими коллегами косметологами и комбустиологами. Безусловно, в индустрию красоты вкладываются значительные средства, позволяющие вести целенаправленный поиск препаратов, эффективно справляющихся с патологической рубцовой тканью. Таким препаратом стал Ферменкол.

Препарат Ферменкол представляет собой комплекс коллагенолитических протеаз, имеющих высокое сродство к белковым и пептидным субстратам, в первую очередь, коллагену. Механизм действия препарата Ферменкол на рубцы заключается в механическом нарушении структуры избыточного коллагена путем «раскусывания» и, тем самым, нарушения целостности супрамолекулярных структур тропоколлагена, сопровождающегося дальнейшим гидролизом с помощью тканевых коллагеназ и других гидролаз, содержащихся в коже. Таким образом, компоненты препарата Ферменкол являются катализатором природного процесса удаления рубцовой ткани с помощью ферментов самого организма и не воздействуют на метаболизм и функции клеток, органов или систем организма. При этом ферменты, входящие в состав препарата Ферменкол, способны осуществить лишь определенное число (несколько десятков) «раскусываний», после чего они подвергаются разрушению клеточными и межклеточными гидролазами вплоть

до индивидуальных аминокислот. Эти процессы происходят в течение очень ограниченного времени, измеряемого несколькими минутами (наиболее длителен процесс «расплетания» тропоколлагена после первичного «раскусывания»), в течение которых иммунологические реакции организма не формируются, и препарат не оказывает действия на иммунную систему организма. Селективность воздействия обусловлена рядом факторов, в частности невозможностью выработки антител в результате системного воздействия при попадании высоких доз препарата в кровь. В кровоток компоненты препарата Ферменкол могут попасть только при условии:

- 1) инъекционного введения препарата;
- 2) электрофорез или ультрафонофорез будут проводить в области крупных кровеносных сосудов (что исключается самими этими методами);
- 3) концентрация препарата Ферменкол будет настолько велика, что часть ее компонентов минует свои субстраты – молекулы коллагена (так как все точки связывания на них будут уже заняты компонентами препарата Ферменкол), и «прорвется в кровь». Локальная концентрация препарата Ферменкол в этом случае должна превышать 5 мг/мл, что заведомо недостижимо. И даже в этом случае, компоненты препарата Ферменкол будут быстро связаны сывороточными ингибиторами протениназ – так называемыми антипротезазами, содержащимися в крови, и выведены из кровотока.

Относительно данного препарата был выполнен ряд исследований специалистами различных специальностей. Заслуживает отдельного внимания работа коллектива авторов под руководством профессора С.П. Яцыка «Опыт физиотерапевтического лечения пузырно-зависимых форм мегауретера у детей», в которой автор убедительно доказывает, что даже трансдермальный способ введения Ферменкола, а именно электрофорез области мочевого пузыря и нижней трети мочеоточников дает выраженный положительный эффект.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 132 пациента с ХП категории IIIA и IIIB с наличием инфицированных эхоположительных включений. По данным ультразвуковой диагностики (УЗД) наблюдалось образование участков повышенной эхогенности в ткани ПЖ различной плотности с наличием акустической тени или без нее, которые расценивались нами как разные стадии формирования конкрементов железы.

У больных с длительным течением заболевания и наличием СХТБ, как правило, визуализировались конгломераты включений с наличием акустической тени в зоне локального склероза ткани ПЖ.

Во всех случаях ХКП отмечалось нарушение обмена веществ в организме, проявляющегося мочесолевым диатезом (МСД), чаще всего оксалатным (78%) или уратооксалатным (22%).

Всем пациентам проводили доскональное обследование: **ТРУЗИ с доплерографией** сосудов ПЖ. **Анкетирование** с помощью опросника «Индекс симптомов хронического простатита» (NIH-CPSI, 1999), модифицированного нами для ХКП с СХТБ с включением аналоговых ранговых шкал для объективизации болевых ощущений. **Рутинное обследование**, включавшее: общий анализ крови, трехстаканную пробу мочи, транспорт солей, культуральное исследование мочи и эякулята, цитологическое исследование секрета ПЖ, уретральных выделений, ПЦР-диагностику заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП).

Выделено 2 основных типа конкрементов на разных стадиях их развития:

1. **Парауретральные** (округлой или овальной формы от 3 до 5 мм, изредка больше) (рис. 1 и 2).

А. Дающие акустическую тень.

Б. Без акустической или со слабой акустической тенью.

Данные Трузи

Параметр	До лечения	Группа I (n=58)после терапии		Группа II (n=74)после терапии	
V простаты (см³)	32,1 ± 0,45	29,3 ± 0,26		22,45 ± 0,45	
V семенных пузырьков(см³)	3,4 ± 0,9	справа	слева	справа	слева
		2,9 ± 0,9	3,1 ± 0,6	1,56 ± 0,7	1,26 ±0,8
Размер фиброзно-калькулезных зон простаты (мм)					
собственно простатические без эхотени с эхотенью	0,91 ±0,2	0,71 ±0,2		0,49±0,1	
	0,94 ±0,2	0,68±0,2		0,61±0,03	
парауретральные без эхотени с эхотенью	0,65 ±0,2	0,45 ±0,2		0,295±0,15	
	0,71 ±0,2	0,39 ±0,2		0,38±0,04	
Сосуды					
капсульные артерии здоровая доля IR VS	0,115±0,005	0,115±0,005		0,125±0,005	
	0,9±0,02	0,7±0,02		0,58±0,02	
	5,7 ±0,5см\сек	6,7 ±0,5см\сек		6,6±0,1	
сторона конкремента IR VS	0,17±0,05	0,15±0,05		0,12±0,005	
	0,95±0,5	0,85±0,5		0,635±0,005	
	8,4±0,5см\сек	8,1±0,5см\сек		7,6±0,1	
Парауретральные артерии					
здоровая доля IR VS	0,13±0,05	0,13±0,05		0,135±0,05	
	0,95±0,015	0,735±0,015		0,645±0,005	
	9,4±0,5	10,4±0,5		8,5±0,1	
IR VS	0,116±0,05	0,115±0,05		0,12±0,05	
	0,96±0,03	0,86±0,03		0,665±0,015	
	14,7±0,05	13,7±0,05		10,15±0,05	

2. Собственно простатические (хаотически разбросанные конгломераты эхоположительных включений 1–3 мм, как правило, на фоне участка повышенной эхоплотности с обеднением кровотока, суммарно занимающие от 5 до 15 мм, изредка больше, в одной или в обеих долях ПЖ) (рис. 3 и 4).

А. Дающие акустическую тень.

Б. Без акустической или со слабой акустической тенью.

У 132 пациентов с ХКП категорий IIIA и IIIB, с наличием СХТБ в возрасте от 27 до 52 лет и давностью заболевания свыше 3 мес, проведено следующее лечение:

1. Антибактериальная терапия, согласно данным культуральных исследований и ПЦР-диагностики.

2. ЭУВТ ПЖ. С помощью аппарата Richard Wolf Piezo Wave (источник ударных волн-пьезоэлектрическая самофокусирующаяся полусфера) с плотностью потока энергии в зоне фокуса до 0,4 МДж/мм² и давлением до 82,2 мПа, частотой пульсации ударных волн 8 Гц в количестве 2000 импульсов на один сеанс № 10.

3. Трансректальная фотоэлектростимуляция. Частота импульсов электроимпульсации 2500 Гц. Форма импульсов: прямоугольная, биполярная. Максимальное значение тока 100 мА при 620 Ом. Длина волны фотоизлучения 0,65 мкм (микрон). Частота модуляции фотоизлучения 20 мВт, экспозиция 15 мин.

Вторая группа (n=74) дополнительно к базовой терапии получала:

4. Амплипульс ректальный с применением растворов:

- комплекс коллагенолитических протеаз Ферменкол комплекс, 30% раствора димексида.

После проведения ЭУВТ проведена восстановительная терапия. По нашему мнению, недостаточно убрать сам факт воспаления или устранить обострение СХТБ, всегда необходима терапия, приводящая к нормализации функции ПЖ. Процессы формирования рубцовой ткани, как и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), эстрогенозависимы. Поэтому нормализация сексуальной функции и является тем фактором, который стоит на пути восстановления железы. Смещение обмена половых гормонов в сторону синтеза и обмена тестостерона – один из механизмов ее реализации.

Для восстановительной терапии мы использовали пептидные биорегуляторы. В частности – инъекционную форму простатилена, обладающую специфическим органотропным действием на ПЖ. Препарат нормализует процессы микроциркуляции и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, уменьшает и устраняет отеки ткани, лейкоцитарную инфильтрацию (в том числе снижает содержание лейкоцитов в секрете ПЖ), проявляет опосредованное бактериостатическое влияние в отношении микрофлоры секрета, снижает титр выявленного возбудителя вплоть до абсолютной стерильности или угнетает жизнедеятельность микроорганизмов. Простатилен нормализует сперматогенез (увеличивает количество и подвижность сперматозоидов), оказывает модулирующее влияние на состояние Т- и В- лимфоцитов, регулирует тонус мышц мочевого пузыря, включая тонус детрузора, повышает неспецифическую резистентность организма

Нами применен также препарат природного происхождения, полученный по оригинальной технологии из надземной части растения *Tribulus terrestris* L. Препарат содержит преимущественно стероидные сапонины фураностанолового типа, среди которых преобладает протодиосцин. Механизм действия препарата обусловлен этой составляющей. Протодиосцин метаболизируется в организме до дегидроэпиандростерона (ДГЭА), который оказывает благоприятное действие на проницаемость клеточной мембраны, эректильную функцию, метаболизм холестерина и иммунитет. Другие активные фураностаноловые сапонины, входящие в состав экстракта растения *Tribulus terrestris*, вероятно, модулируют эффект протодиосцина. Препарат оказывает общетонизирующее действие и стимулирует некоторые функции половой системы. У мужчин восстанавливает и улучшает либидо и эрекцию. Оказывает стимулирующее влияние на сперматогенез, увеличивая количество сперматозоидов и их подвижность, повышает уровень тестостерона. Результаты применения препарата у здоровых добровольцев показывают, что якорцы стелющиеся влияют на уровень гормонов гипофизарно-гонадной оси в плазме крови, не изменяя существенно уровни гормонов над-

**Результаты анкетирования до и после лечения с помощью опросника
«Индекс симптомов хронического простатита» (NIH-CPSI, 1999)**

Показатель	До лечения		1 месяц после лечения		6 месяцев после лечения	
	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=74)	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=74)	Группа 1(n=58)	Группа 2(n=74)
Боль	15,7±2,1	14,7±2,4	6,9±1,7*	5,8±0,9*	8,3±1,6	7,8±1,1*
Дизурия	8,6±1,9	7,8±1,6	4,3±1,2*	3,1±1,1*	5,2±1,8*	3,9±1,3*
Качество жизни	12,4±1,5	11,3±1,4	5,7±2,1	4,5±2,3*	6,1±1,3*	6,1±2,4*
Клинический индекс	36,7±1,8	33,8±1,8	16,9±1,6*	13,4±1,4*	19,6±1,6*	17,8±1,6*

почечников и адренокортикотропного гормона. При этом отмечен гиполипидемический эффект, причем у пациентов с дислипотеинемией значительно снижает общий ХС и ЛПНП, без воздействия на уровни ТГ и ЛПВП в плазме крови, антигипертензивным и диуретическим действием. Активное вещество протодиосцин быстро выводится из плазмы крови – уже в течение 3-го часа его концентрация является незначительной. Экскретируется преимущественно с желчью. Низкий процент выведения неизмененного протодиосцина в сравнении с принятой дозой подтверждает предположение, что он интенсивно биотрансформируется в организме.

Кроме того назначали витаминотерапию (токоферол), другие антиоксиданты, микроэлементы, в частности цинк и иммуномодуляторы с целью профилактики и для повышения иммунорезистентности организма.

Больные обследованы в динамике – до лечения, через 1 и 6 мес после окончания комплексной терапии.

Критерием для исключения пациентов из исследования было повышение уровня PSA выше 4 нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов преобладали жалобы на умеренные болевые ощущения в промежности, над лобком, паховой области (чаще на стороне локализации конкремента), в мошонке, усиливающиеся после семяизвержения или сидения на жесткой поверхности.

Результаты анкетирования с помощью опросника «Индекс симптомов хронического простатита» до и после лечения представлены в табл. 1.

Динамика ТРУЗИ-картины приведена в табл. 2.

Полученные данные наглядно демонстрируют высокую эффективность вышеописанной базовой терапии и 30% прирост эффективности у группы, применявшей препарат Ферменкол комплекс, что на практике доказывает необходимость постоянного поиска новых и более действенных подходов в лечении сложной и многогранной проблемы СХТБ. В последние годы ударно-волновая терапия приобретает все большую популярность в разных отраслях медицины, и сложно переоценить ее значимость в урологии и андрологии. Мы считаем целесообразным рекомендовать проведение ЭУВТ ПЖ для широкого применения у пациентов с СХТБ в составе комплексной терапии.

Полученные результаты весьма обнадеживающие, однако удовлетворили нас не в полном объеме. Так, если расшифровывать воздействие препарата на площадь фиброзной ткани изолированно для каждого пациента, то эффект зависит от локализации очага поражения (чем глубже от капсулы, а фактически от прямой кишки, тем менее выраженный эффект). Влияние на интенсивность жалоб у больных с СХТБ длительностью более пяти лет не выраженное и сопоставимо с симптоматической терапией, несмотря на положительную динамику относительно плотности и площади фиброза. Следует отметить, что у 16 пациентов (11,8%) не произошло уменьшения площади поражения, но при этом изме-

нились акустические свойства фиброза в сторону уменьшения экзогенности. В ряде случаев полный лизис фиброзной ткани наступил раньше планируемого срока. В случае воздействия на обширные зоны фиброза мы наблюдали раннюю фрагментацию поврежденного участка на несколько неравномерных зон. Но в подавляющем большинстве случаев процесс шел от периферии к центру, демонстрируя недостаточное проникновение препарата вглубь очага фиброза.

Кроме вышеописанных эффектов применения препарата отмечено выраженное уменьшение объема семенных пузырьков и объема ПЖ, что свидетельствует о восстановлении их проходимости и улучшения дренирования не только ПЖ, но и семявыводящих путей.

У троих пациентов было отмечено наличие локальной гипертермии, проявляющейся чувством жара в промежности. Мы задали вопрос производителю о такой избирательной активности препарата, и был получен лаконичный ответ:

1. Накопления Ферменкола в тканях и органах нет и быть не может, так как протеазы в организме не накапливаются в принципе – они или автолизуются, или деградируют под действием эндогенных пептидаз.

2. Локальное повышение температуры тела у некоторых пациентов может возникать в ответ на введение димексида (известный эффект).

3. Отсутствие эффекта может объясняться или субъективным восприятием – например, масса фиброзной ткани большая и эффект от распада ее части незаметен, или просто вследствие накопления патогенной микрофлоры в месте введения локально высокое значение pH (опять же известный эффект – многие микроорганизмы закисляют среду обитания), а Ферменкол при pH <6,5 и > 8,5 проявляет низкую активность (не инактивируется, а именно не проявляет активности).

4. Биодоступность, если выражать ее в процентах от введенного вещества, зависит от толщины наносимого слоя препарата и времени воздействия, так как практически реакция гидролиза коллагена – двухфазная, то есть идет на поверхности (хотя димексид является слабым энхансером проникновения Ферменкола вглубь ткани).

ВЫВОДЫ

Исходя из описанного выше следует отметить, что поиск оптимального метода введения препарата, разработка идеального энхансера для ПЖ (создатели запатентовали и с блеском применили в гелевой форме оригинальный энхансер, эффективность которого доказана, в том числе и нами у пациентов с болезнью Пейрони), а также способ повысить эффективность препарата у пациентов с различной локализацией очагов фиброза в ПЖ находятся на стадии разработки.

Следует подчеркнуть, что какой бы эффективной не была терапия, ее результат может сойти на нет в случае отсутствия восстановительной терапии. Конечным результатом лечения является не только устранение СХТБ, но и сексуальное здоровье пациента в целом, а также повышение качества его жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diomed M, Sallustio F, Rizzato B et al. Sildenafil increases cerebrovascular reactivity: a transcranial Doppler study. *Neurology* 2005;65(6):919–21.
2. Tsai BM, Turrentine MW, Sheridan BC, Wang M et al. Differential Effects of Phosphodi-esterase-5 Inhibitors on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and Pulmonary Artery Cy-tokine Expression. *Ann Thorac Surg* 2006;81:272–8.
3. Rosengarten B, Schermuly RT, Voswinckel R. et al. Sildenafil improves dynamic vascular function in the brain: studies in patients with pulmonary hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(3):194–200.
4. Jain NK, Patil CS, Singh A, Kulkarni SK. Sildenafil, a phosphodi-esterase-5 inhibitor, enhances the antinociceptive effect of morphine. *Pharmacology* 2003;67(3):150–6.
5. Patil CS, Padi SV, Singh VP, Kulkarni SK. Sildenafil induces hyperalgesia via activation of the NO-cGMP pathway in the rat neuropathic pain model. *Inflammopharmacology* 2006;14(1-2):22–7.
6. Desouza C, Akers D, Parulkar A, Fonseca VA, Lumpkin D. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(8):336–9.
7. Teixeira CE, Priviero FB, Webb RC. Differential effects of the phosphodi-esterase type 5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil in rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316(2):654–61.
8. Gori T, Sicuro S, Dragoni S et al. Sildenafil Prevents Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia and Reperfusion via Opening of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels. A Human In Vivo Study. *Circulation* 2005;111:742–6.
9. Gross GJ. Sildenafil and Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation* 2005;111;721–723.
10. Collins M.M., Stafford R.S., O'Leary M.P., Barry M.J. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J. Urol* 1998; 159:1224–8.
11. Nickel C.J. Prostatitis: evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999; 26:737–57.
12. Krieger J.N. Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia. *Urol Nefrol* 2004; 56:99–10.
13. Dominique G.J., Human L.G., Hellstrom W.J.G. Hidden microorganisms in «abacterial» prostatitis/prostodynia// *J.Urol* 1997; 157(4): 243A.
14. Alexander R.B. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome. *Ann. Intern Med* 2004; 141:581–9.
15. Каменев Ю.Ф. Природа хронической тазовой боли. – М., 2003; 7–14, 78–84.
16. Ferrari F, Ottani A, Giuliani D. Influence of sildenafil on central dopamine-mediated behaviour in male rats. *Life Science* 2002;70;1501–1508.
17. Руководство по урологии /Под редакцией Н.А. Лопаткина. – В 3-х томах. – М., 1998.
18. McVary K.T., McKenna K.E. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep* 2004;5 (4):251–7.
19. Sairam K., Kulinskaya E., McNicholas T.A. et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002;90(9):836–9.
20. Горпинченко И.И. Лечение пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей и эректильной дисфункцией// *Здоровье мужчины.* – 2011. – № 3. – С. 76–77.
21. Горпинченко И.И., Мигов В.Г. Ударно-волновая терапия больных хроническим калькулезным простатитом // *Здоровье мужчины.* – 2012. – № 4. –С. 75–78.