

18. Gerstein HC, Yusuf S, Bouillon-Buich J et al. DREAM (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) trial investigators: Effect of rosiglitazone on the glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
19. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Diabetes Care 2002; 25 (10): 1737–43.
20. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese patient. *Diabetes Care* 2004; 27: 151–61.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
22. DCCT and EDIC. The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study. *N Engl J Med* 2005; 353 (25): 2038–48.
23. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (5): 937–42.
24. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145.
25. Мкртчян АМ. Профилактика сахарного диабета типа 2; <http://www.lvrach.ru/2002/05/4529428/>
26. Rautio N, Jokelainen J, Pölonen A et al. Changes in lifestyle modestly reduce the estimated cardiovascular disease risk in one-year follow-up of the Finnish diabetes prevention program (FIN-D2D) *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014; 14(745)15114521713.
27. Редькин ЮА, Богомолов ВВ, Древалев АВ. Влияние различных факторов на эффективность самоконтроля при сахарном диабете. *Cons. Med.* 2011; 13 (12): 54–8.
28. Филиппов ЮИ, Ибрагимов ЛИ, Майоров АЮ, Шестакова МВ. Визуализация данных самоконтроля гликемии – ключ к повышению эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом. *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 56–62.
29. Верткин АЛ, Магомедова А, Ястребова ОВ и др. Качественный анализ амбулаторной эндокринологической помощи пациентам с сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном этапе в аспекте проблемы гипогликемических состояний. *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 31–5.
30. Аметов АС, Стельмах МВ. Оценка гликемии при сахарном диабете: самоконтроль глюкозы в крови и измерение гемоглобина А_{1с}. *Cons. Med.* 2013; 15 (10): 139–44.
31. Черникова НА. Роль самостоятельного мониторинга гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2. *Cons. Med.* 2014; 16 (1): 63–7.
32. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

Новые аспекты применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции

С.И.Гамидов^{1,2,3}, Р.И.Овчинников¹, А.Ю.Попова^{1,3}

¹Отделение андрологии и урологии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

²Кафедра урологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

³Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

В настоящее время существует достаточно большое количество эффективных методов медикаментозного лечения эректильной дисфункции (ЭД). Выбор метода лечения определяется его инвазивностью. В случае недостаточной эффективности менее инвазивной методики переходят к более инвазивной. Таким образом, большинство клиницистов начинают лечение с назначения пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), при недостаточной эффективности которых назначают другие пероральные препараты, интракавернозные инъекции или вакуумные устройства. Возможно также проведение комбинированного лечения. При неэффективности подобных методов возможно проведение оперативных вмешательств.

Силденафил цитрат – первый ингибитор ФДЭ-5

Ингибиторы ФДЭ-5 являются высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для лечения ЭД и рекомендуются в качестве средств первой линии [1]. Число больных, принимающих эти препараты, продолжает увеличиваться параллельно с ростом распространенности ЭД.

В 1998 г. для клинического применения был одобрен препарат силденафила цитрат. Этот момент не просто стал точкой отсчета существования на фармакологическом рынке очередного лекарственного средства. Он оказался началом новой эры в области сексуальной медицины, ознаменовавшейся настоящим прорывом в фундаментальной и клинической сферах, а также в общественном восприятии сексуальной патологии.

Силденафил стал первым эффективным и безопасным пероральным препаратом для лечения ЭД. История открытия силденафила является примером того, как случайное наблюдение может оказать огромное влияние на ход научного прогресса. В процессе клини-

ческих исследований нового антиангинального препарата исследователи отметили, что хотя прием лекарства не сопровождается значимым клиническим улучшением течения стенокардии, у многих больных он приводит к развитию своеобразного «побочного эффекта», заключающегося в улучшении эректильной функции. Это наблюдение стало причиной изучения возможности применения данного вещества в лечении ЭД.

Впрочем, не следует думать, что открытие силденафила было простой удачей. Ему предшествовало накопление знаний о роли оксида азота (NO) в обеспечении нормального функционального состояния сердечно-сосудистой системы, начало которому положили R.Furchgott и J.Zawadzki [2].

Открытие силденафила, селективного ингибитора ФДЭ-5, стало причиной многочисленных фундаментальных исследований, показавших, что именно этот тип фермента доминирует в кавернозной ткани, что обеспечивает селективность воздействия препарата. Следует отметить, что эти исследования позволили также выяснить механизмы действия и других, уже длительное время применявшихся в клинической практике препаратов, в частности папаверина и простагландина E₁ [3], и значительно расширить знания о механизме эрекции и его нарушениях, приводящих к ЭД.

Большое влияние появление силденафила оказало и на клинические исследования в области сексуальной медицины. В последние годы была уточнена терминология и разработаны новые определения разных форм сексуальных нарушений. Клинические исследования силденафила стали стимулом для создания новых дневников и анкет для оценки состояния сексуальной функции мужчин. Анализ демографических показателей участников крупномасштабных клинических

исследований позволил выявить факторы риска ЭД, что, в свою очередь, способствовало пониманию ее патогенеза.

Появление силденафила имело огромный общественный резонанс. Большое число больных с ЭД, ранее не обращавшихся к врачам, получили надежду на излечение, и к настоящему времени миллионы мужчин во всем мире вернулись к нормальной сексуальной жизни благодаря приему этого препарата.

Дозу препарата подбирают путем титрования, начиная с 50 мг, с последующим изменением дозы (либо уменьшением до 25 мг, либо увеличением до 100 мг) в зависимости от эффекта и переносимости. Силденафил принимается 1 раз в день, за 1 ч до предполагаемого полового акта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема и сохраняется в течение 3–5 ч, а по некоторым данным – и до 12 ч [3]. Важно отметить, что прием препарата сам по себе не приводит к возникновению эрекции, и для начала его действия необходима сексуальная стимуляция.

Силденафил противопоказан пациентам, принимающим нитраты, пациентам с гипотензией, тяжелой печеночной недостаточностью (препарат метаболизируется печеночным цитохромом P-450 3A4) и больным с пигментной ретинопатией.

Клиническая эффективность силденафила оценена в многочисленных исследованиях, проведенных по всему миру. S. Carson и соавт. объединили данные, полученные в 11 дважды слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности почти 3 тыс. больных с ЭД. Через 12 нед после начала приема препарата улучшение эрекции отметили 76% мужчин, получавших силденафил, и 22% получавших плацебо, при этом процент успешных попыток совершения полового акта составил 66 и 26% в первой и второй группе соответственно. Эффективность разных доз силденафила составила 65% для 25 мг, 74% – для 50 мг и 82% – для 100 мг. Высокая эффективность силденафила отмечена в разных возрастных группах. Так, среди больных в возрасте моложе и старше 65 лет эффективность силденафила составила 77,6 и 69,2% соответственно. Достоверно более высокая эффективность силденафила по сравнению с плацебо также имела место у больных с ЭД разной степени тяжести и разной этиологии [4].

Применение силденафила у особых категорий больных с ЭД

Как известно, **артериальная гипертензия (АГ)** является одним из факторов риска ЭД. Хотя силденафил обладает некоторым гипотензивным действием, этот препарат безопасен у пациентов с АГ, как получающих, так и не получающих гипотензивные препараты [5, 6]. Эффективность силденафила у больных с ЭД, страдающих АГ, высока. Среди больных АГ разного происхождения прием плацебо и силденафила сопровождался улучшением эрекции у 18 и 70% больных соответственно. Среди мужчин, принимавших 2 и более гипотензивных препарата, эти показатели составили 17,6 и 71% [6].

Другим хорошо известным фактором риска ЭД является **курение**. Эффективность силденафила среди курильщиков не уступала таковой среди некурящих (80 и 74% соответственно) [4].

Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что **депрессия** является второй по распространенности после сердечно-сосудистых факторов риска причиной развития ЭД. Кроме того, наличие ЭД утяжеляет депрессивную симптоматику. Лечение силденафилем не только было высокоэффективным у больных с депрессией в отношении улучшения эректильной функции, но также сопровождалось снижением выраженности депрессивных проявлений [7].

Разные **неврологические заболевания**, как уже говорилось, также могут являться причиной развития

ЭД. По данным исследований, эффективность силденафила среди пациентов с паркинсонизмом, рассеянным склерозом и травмами спинного мозга превышает 80%, что соответствует данным, полученным в общей популяции больных с ЭД [8].

Особыми группами больных с ЭД, трудно поддающимися лечению, являются пациенты с **сахарным диабетом (СД)** и перенесшие радикальную простатэктомию (РП).

У больных СД эффективность силденафила зависит от тяжести течения СД и наличия его осложнений. Так, в исследовании S. Carson и соавт. среди больных СД без осложнений улучшение эрекции отметили 69%, получавших силденафил, и 8% больных, получавших плацебо. При наличии одного осложнения эти показатели составили 43 и 12%, а двух – 43 и 10% соответственно. Во всех группах эффективность силденафила была достоверно более высокой по сравнению с плацебо [4].

Эффективность лечения ЭД после РП определяется рядом факторов. По данным R. Raina и соавт., лечение силденафилем было эффективным у 71,7% больных после двусторонней нервосберегающей РП, у 50% – после односторонней нервосберегающей РП и лишь у 15% пациентов с ЭД – после ненервосберегающей операции [9].

Кроме этого, особенностью течения ЭД у подобных больных является возможность прогрессивного улучшения эрекции в течение до 4 лет после операции, в связи с чем окончательно о неэффективности того или иного метода лечения можно судить только через несколько лет после операции. Это подтверждается данными обследования 316 пациентов с ЭД после РП, в 95% случаев носившей двусторонний нервосберегающий характер. Эффективность силденафила составила 26% в течение первых 6 мес, 36% в период с 6 до 12 мес, 50% – с 12 до 18 мес и 60% – с 18 до 24 мес после операции [10].

Разнородность клинических ситуаций, сопровождающихся ЭД, диктует необходимость индивидуального подхода при подборе дозы и аккуратность при титровании силденафила. Такой подход обеспечивает хороший результат при наименьшем риске нежелательных явлений. Одним из препаратов, обеспечивающих возможность индивидуализированной тактики терапии ЭД, является новая форма силденафила – препарат Торнетис® («индивидуальная формула любви и приверженности пациента к лечению»).

Анализ эффективности и переносимости силденафила

Несмотря на высокую эффективность силденафила, сохраняется определенное число пациентов, у которых прием этого препарата не приводит к улучшению эрекции. Во многих случаях это связано с неправильным приемом лекарства [11]. Пациентам, особенно в начале лечения, следует рекомендовать принимать силденафил натощак не менее чем за 30 мин до начала сексуальных действий. Важно также объяснять больным, что действие препарата развивается только на фоне адекватного сексуального возбуждения и в значительной степени зависит от него. Во многих случаях лечение следует начинать со 100 мг, что позволит получить максимальный ответ уже в начале лечения и внушит пациентам уверенность в успехе лечения. Кроме того, исследования показали, что у части больных максимальный эффект силденафила достигается к 6–8-му приему, в связи с чем у многих больных окончательная оценка эффективности препарата должна производиться после нескольких попыток его применения.

Заслуживает внимания работа A. Eisenhardt и соавт., которые обнаружили, что клиническая эффективность силденафила зависит от генетических факторов. При анализе взаимосвязи между полиморфизмом генов

GNB3 C825T и ACE I/D было обнаружено, что в группе носителей аллели GNB3 825C силденафил был эффективен лишь у 50% мужчин, в то же время среди обладателей генотипа TT этот показатель превышал 90%. Схожие результаты были получены и в отношении полиморфизма ACE I/D – среди носителей аллеля D гена ACE эффективность силденафила не превышала 50%, в то время как у мужчин с генотипом 2 она составила 75% [12].

Долговременная эффективность силденафила также была исследована Montorsi и соавт., опросившими 2618 пациентов, принимавших препарат в течение 3 лет. В целом 96% из этих больных были удовлетворены лечением и лишь 1,6% прекратили его в связи с низкой эффективностью. Лабораторные исследования также не подтвердили существования эффекта тахифилаксии при приеме силденафила [13].

Важной характеристикой любого фармакологического препарата являются его побочные эффекты. К числу наиболее частых побочных эффектов при приеме силденафила относятся головная боль (7%), покраснение лица (7%), головокружение (2%), диспепсические расстройства (1,8%), заложенность носа (1,4%) и нарушения зрения, обычно в форме голубого окрашивания предметов (1,2%). В большинстве исследований частота побочных эффектов и отказов от лечения в результате их развития была сопоставима в группах больных, получавших силденафил и плацебо. Следует также отметить, что частота побочных эффектов снижается по мере приема препарата. Так, в исследовании S. Carson частота всех побочных эффектов, кроме нарушений зрения и диспепсических расстройств, прогрессивно снижалась по мере адаптации к использованию препарата. Головные боли в начале исследования отмечали 7% больных с ЭД, а после 16 нед – менее 1%, частота головокружений также снизилась с 7% до менее чем 1%, а заложенности носа – с 1,4% до менее чем 0,5% [14]. Важным обстоятельством является также и то, что 2/3 больных в процессе проведения этого исследования увеличивали дозу силденафила в ходе титрования дозы. Таким образом, при длительном приеме частота большинства побочных эффектов силденафила не превышает таковую для плацебо.

Все больший интерес привлекает возможность применения силденафила при разных заболеваниях, помимо ЭД. В исследовании K. Sairam и соавт. оценивалось влияние силденафила на выраженность нарушений мочеиспускания у больных с ЭД. Через 1 и 3 мес после начала лечения отмечено значительное снижение тяжести симптомов заболеваний нижних мочевых путей, которое сопровождалось улучшением эректильной функции [15].

Прием силденафила приводит к улучшению состояния пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией. Еще одним из возможных направлений будущих исследований силденафила является применение данного препарата в лечении эндотелиальной дисфункции.

Безопасность сексуальной активности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Половой акт в большинстве случаев сопровождается физической нагрузкой. Это заставляет часть людей, и в первую очередь мужчин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и их партнерш, беспокоиться о возможности развития разных осложнений вследствие сексуальной активности, что может привести к ограничению или полному отказу от нее. Эти опасения подкрепляются историями об известных людях, смерть которых якобы имела место во время полового акта. В то же время данные исследований показывают, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих кардиологической па-

тологией, во время и непосредственно после сексуальной активности хотя и существует, но является относительно невысоким. К примеру, риск развития инфаркта миокарда у здорового 50-летнего мужчины в течение года составляет 1%. В результате сексуальной активности этот риск возрастает до 1,01% у здорового мужчины и до 1,1% – у мужчины с подтвержденным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) [16]. Абсолютный риск развития сердечно-сосудистых осложнений для здорового мужчины составляет 1 шанс из 1 млн. Этот показатель возрастает до 2 шансов из 1 млн в течение 2 ч после полового акта для здорового мужчины и до 20 шансов из 1 млн для мужчины, страдающего ИБС.

Во время полового акта в среднем максимальная частота сердечных сокращений мужчины достигает 120–130 уд/мин, при этом систолическое артериальное давление повышается до 150–180 мм рт. ст. Эти показатели имеют место в течение лишь 3–5 мин при средней длительности полового акта от 5 до 15 мин. Уровень нагрузки на сердце принято выражать в метаболических эквивалентах (МЕТ). Один МЕТ соответствует энергетической потребности, выраженной в потреблении кислорода в покое, которое составляет 3,5 мл кислорода на 1 кг массы тела в минуту. В большинстве случаев при сексуальной активности с привычной партнершей нагрузка составляет 2–3 МЕТ, при максимальном значении 5–6 МЕТ, в зависимости от интенсивности и позы. Это соответствует прохождению 1,5 км в течение 20 мин или подъему на 20 ступеней в течение 10 с. Все изложенное указывает на то, что сексуальная активность в привычных условиях и со знакомой партнершей не представляет как для здорового мужчины, так и для больного с ИБС большую опасность, чем разные формы повседневной физической активности.

С целью стандартизации оценки кардиального риска у мужчин с ИБС, возобновляющих сексуальную активность, создано несколько рекомендаций, наиболее широко известными среди которых являются Принстонские рекомендации [16]. В соответствии с этими рекомендациями все пациенты разделяются на 3 группы риска в зависимости от количества имеющихся у них факторов риска ИБС и/или тяжести сердечно-сосудистой патологии. Большая часть пациентов относится к группе низкого риска и не нуждаются в дополнительном кардиологическом обследовании перед возобновлением половой активности, которая для них не представляет опасности. Больные из группы среднего риска нуждаются в дополнительном кардиологическом обследовании, после которого их относят к группе низкого или высокого риска. У пациентов из группы высокого риска имеет место тяжелая сердечно-сосудистая патология, сопровождающаяся выраженной сердечной недостаточностью. Эти больные нуждаются в проведении специализированного лечения, после которого вновь рассматривается вопрос об опасности для них сексуальной активности [16].

После внедрения в клинику первого ингибитора ФДЭ-5, силденафила, стали появляться сообщения о развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и внезапную коронарную смерть, у людей, принимавших данный препарат. Однако в дальнейшем многочисленные исследования показали, что применение силденафила не сопровождается клинически значимыми изменениями показателей гемодинамики и сердечной деятельности в покое и при нагрузке, как у здоровых лиц, так и у больных с ИБС, а также у пациентов, получающих гипотензивные препараты. Важно отметить, что оценку показателей гемодинамики и сердечной деятельности проводили при нагрузках, которые имеют место во время полового акта. Эти данные получили подтверждение и

при длительном клиническом наблюдении. Тем не менее, наличие сердечно-сосудистой патологии у пациента диктует необходимость тщательного подбора дозы силденафила и регулярного врачебного контроля за состоянием пациента.

Новые формы силденафила

Одним из новых препаратов, содержащих силденафил, является препарат Торнетис® (Сандоз). Препарат позволяет тщательно подбирать дозировки, индивидуализируя терапию ЭД.

На предпочтения пациентов при выборе препаратов влияют многие факторы, включая эффективность, качество эрекции, стойкость улучшения, скорость начала и длительность действия препарата, спектр побочных эффектов, а также стоимость лечения [17]. По данным I. Eardley и соавт., эффективность является наиболее важным фактором, определяющим предпочтения больных. Меньшее значение придается (в порядке убывания) переносимости, безопасности, возможности сочетания с другими препаратами, стоимости, скорости начала действия и длительности действия [18].

Основное преимущество препарата Торнетис® – возможность деления таблетки на 4 части, а значит, возможность подбирать дозировку индивидуально, в зависимости от реальной клинической ситуации, сопутствующей патологии, изменений в терапии и достигать желаемых результатов. По неопубликованным, но доступным на сайте Food and Drug Administration данным, при проведении клинических исследований примерно у 15% пациентов была достаточна дозировка в 75 мг [19]. Отсутствие в линейке такой дозы существенно ухудшает потребительские свойства силденафила. Это особенно важно для пациентов с сопутствующей патологией, так как риск развития побочных явлений увеличивается с дозировкой, с одной стороны, и пропорционален числу принимаемых препаратов – с другой. Таким образом, возможность остановиться на 75 мг также поможет снизить риск развития нежелательных явлений, связанных с силденафилом.

Отличительной особенностью препарата Торнетис® является таблетка, делимая на 4 части одним нажатием. Основным концептуальным подходом при назначении препаратов ингибиторов ФДЭ-5 является использование минимально эффективных доз. До этого назначение каждому пациенту препарата в индивидуальной дозе было весьма затруднительным и во многих случаях приводило к неоправданному завышению дозировки [20].

Появление на рынке новых препаратов делает терапевтический арсенал врача-андролога более разнообразным, улучшает качество жизни пациентов и в еще большей степени увеличит число пациентов, удовлетворенных лечением ЭД.

Заключение

Таким образом, силденафил стал первым эффективным пероральным препаратом для лечения ЭД, появление которого является началом новой эры в развитии сексуальной медицины, которая в последние годы стала самостоятельным разделом современной урологии. Клиническая эффективность силденафила оценена в большом количестве исследований, проведенных во многих странах мира. Прием препарата приводит к улучшению эректильной функции у больных разного возраста, независимо от этиологии, тяжести и длительности течения ЭД. Эффективность препарата носит

долгосрочный характер, и подавляющее большинство пациентов продолжают прием силденафила спустя годы после начала лечения. Побочные эффекты силденафила в большинстве случаев имеют умеренную выраженность, и их частота снижается с течением времени при приеме препарата. Прием силденафила не оказывает неблагоприятного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы, более того, он сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия сосудов, нарушения которого играют важную роль в патогенезе разных сердечно-сосудистых заболеваний. Возможность коррекции эндотелиальной дисфункции с применением силденафила в будущем может привести к расширению показаний для применения этого препарата.

Доказанные клиническими исследованиями эффективность и высокий профиль безопасности силденафила, тем не менее, требуют аккуратного титрования и индивидуального подбора дозы у пациентов с сопутствующей патологией, что позволяет достигать наилучшего результата с минимальным риском нежелательных явлений.

Литература

1. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update. *Eur Urol* 2006; 49: 806–15.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
3. Krane RJ. Changes in ED therapy in the Viagra era. *World J Urol* 2001; 19: 23–4.
4. Carson CC, Burnett AL, Levine LA, Nebra A. The efficacy of Sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 12–27.
5. Vandi Y, Klein L, Nassar S et al. Effects of Sildenafil citrate on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Urology* 2002; 59: 747–52.
6. Kloner RA, Brown M, Prisant LM et al. Effects of Sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Sildenafil Study Group. Am J Hypertens* 2001; 14: 70–3.
7. Numberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ et al. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of Sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression. *Urology* 2002; 60: 58–66.
8. Fowler CJ, Miller JR, Shariief MK et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 700–5.
9. Raina R, Laken MM, Agarwal A et al. Longterm effect of Sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: a 3year followup. *Urology* 2003; 62: 110–5.
10. Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1138–44.
11. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A et al. Achieving treatment optimization with Sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 28–37.
12. Eisenhardt A, Siffert W. Genetic risk factors for erectile dysfunction and genetic determinants of drug response – on the way to improve drug safety? *Herz* 2003; 28: 304–13.
13. Steers WD. Tachyphylaxis and phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Urol* 2002; 168: 207–9.
14. Carson CC. Sildenafil citrate treatment for erectile dysfunction: rate of adverse events decreases with time. *J Urol* 2002; 167 (Suppl.): 179–83.
15. Sairam K, Kulimbaya E, McNicholas TA et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836–9.
16. Nebra A, Jackson G, Miner M et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 766–78.
17. Mulball JP. Understanding erectile dysfunction medication preference studies. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 367–73.
18. Eardley I, Rosen R, Fisher W et al. What men want: desired attributes of ED therapy among men with ED in the MALES 2004 study. *J Sex Med* 2004; 1 (Suppl. 1): 42.
19. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/NDA/98/viagra/APP/EN_A34_THRU_APPEN_A43_6.PDF
20. Пушкарь ДЮ, Сегал АС. Расширение показаний к использованию ингибиторов ФДЭ-5, включая новую форму варденафила. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 3: 4–8.

RU1405211484

