

Эффективность и безопасность применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции

Профессор С.И. Гамидов¹⁻³, к.м.н. Р.И. Овчинников¹, к.м.н. А.Ю. Попова^{1,2}

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Для цитирования. С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова. Эффективность и безопасность применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции // PMЖ. 2015. № 11. С. 610–614.

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 интракавернозные инъекции или вакуумные устройства. Возможно также проведение комбинированного лечения. При неэффективности подобных методик возможно проведение оперативного вмешательства (фаллопротезирование).

Силденафил – первый ингибитор ФДЭ-5

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

В 1998 г. для клинического применения был одобрен препарат силденафил. Этот момент стал не просто 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. Истории открытия силденафила предшествовало накопление знаний о роли оксида азота в обеспечении нормального функционального состояния сердечно-сосудистой системы, начало которому положили R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [2]. Тем не менее сегодняшнее применение препарата в качестве терапии ЭД является примером того, как случайное наблюдение может оказать огромное влияние на ход научного прогресса. В процессе клинических испытаний антиангинальных свойств силденафила исследователи отметили, что хотя прием лекарства не сопровождается значимым клиническим улучшением течения стенокардии, у многих больных он приводит к развитию своеобразного «побочного эффекта», заключавшегося в улучшении эректильной функции. Это наблюдение стало причиной дальнейшего изу-

чения возможности применения данного вещества в лечении ЭД.

Открытие силденафила, селективного ингибитора ФДЭ-5, стало причиной проведения 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, разработаны новые определения разных форм сексуальных нарушений. Клинические испытания силденафила стали стимулом для создания новых дневников и анкет для оценки состояния сексуальной функции мужчин. Анализ демографических показателей участников крупномасштабных клинических испытаний позволил выявить факторы риска ЭД, что, в свою очередь, способствовало пониманию ее патогенеза.

Появление силденафила имело огромный общественный резонанс. Большое количество больных с ЭД, ранее не обращавшихся к врачам, получили надежду на восстановление половой функции, 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 уменьшение до 25 мг, либо увеличение до 100 мг) в зависимости от эффекта и переносимости. Силденафил принимается 1 р./сут, за 1 ч до предполагаемого полового акта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема и сохраняется в течение 3–5 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 P450 3A4) и пигментной ретинопатией [20].

Клиническая эффективность силденафила оценена в многочисленных исследованиях, проведенных по все-

му миру. С.С. Carson et al. объединили данные, полученные в 11 двойных 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 1-й и 2-й группах соответственно. Эффективность различных доз силденафила составила 65% для 25 мг, 74% – для 50 мг, 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 таковой 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 с АГ различного 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 силденафилом не только было высокоэффективным у больных депрессией в отношении улучшения эректильной функции, но и сопровождалось снижением выраженности депрессивных проявлений [7].

Различные неврологические заболевания, как говорилось выше, 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 поддающейся лечению, являются пациенты с сахарным диабетом (СД) и пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию (РП).

У больных СД эффективность силденафила зависит от тяжести течения основного заболевания и наличия его осложнений. Так, в исследовании С.С. Carson et al. среди больных СД без осложнений улучшение эрекции отметили 8% больных, получавших плацебо, и 69%, получавших силденафил. При наличии 1 осложнения эти показатели составили 12 и 43%, а 2-х – 10 и 43% соответственно. Во всех группах эффективность силденафила была достоверно более высокой по сравнению с таковой плацебо [4].

Эффективность лечения ЭД после РП определяется рядом факторов. По данным R. Raina et al., лечение сил-

денафилом было эффективным у 71,7% больных после двухсторонней нервосберегающей РП, у 50% после односторонней нервосберегающей РП и лишь у 15% пациентов с ЭД после нервосберегающей операции [9].

Кроме того, 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 от 6 до 12 мес., 50% – от 12 до 18 мес., 60% – от 18 до 24 мес. после операции [10].

Анализ эффективности и переносимости силденафила

Несмотря на высокую эффективность силденафила, сохраняется определенное количество 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 [21]. 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 его успехе [21–23]. Кроме того, исследования показали, что у части больных максимальный эффект силденафила достигается к 6–8 приему, в связи с чем у многих больных окончательная оценка эффективности препарата должна проводиться после нескольких попыток его применения [24, 37, 38].

Заслуживает внимания работа A. Eisenhardt et al., 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 аллели ACE D эффективность силденафила не превышала 50%, в то время как у мужчин с генотипом II она составила 75% [12].

Долговременная эффективность силденафила также была исследована Montorsi et al., опросившими 2618 пациентов, принимавших препарат в течение 3 лет. В целом 96% этих больных были удовлетворены лечением, и лишь 1,6% прекратили его в связи с низкой эффективностью [25]. Остальные 2,4% пациентов прекратили прием препарата по другим причинам. Лабораторные исследования 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%) [26].

Следует также отметить, что частота побочных эффектов снижается по мере приема препарата. Так, в ис-

следовании С.С. Carson частота всех побочных эффектов, кроме нарушений зрения и диспепсических расстройств, снижалась за период приема препарата. Головные боли в начале исследования отмечали 7% больных 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. Таким образом, при длительном приеме частота большинства побочных эффектов силденафила не превышает таковую для плацебо.

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

Прием силденафила приводит к улучшению состояния пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией [27, 28]. Еще одним из возможных направлений будущих исследований силденафила является применение данного препарата в лечении эндотелиальной дисфункции [29–31].

Безопасность сексуальной активности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Половой акт в большинстве случаев сопровождается физической нагрузкой. Это заставляет часть людей, в первую очередь мужчин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и их партнерш, беспокоиться о возможности развития различных 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 патологией, 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 1 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]. В соответствии с этими данными 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 [33].

Во время полового акта в среднем максимальная частота сердечных сокращений мужчины достигает 120–130 уд./мин, при этом систолическое АД повышается до 150–180 мм рт. ст. [34]. 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, которая составляет 3,5 мл кислорода / 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 вышеизложенное указывает на то, что сексуальная активность в привычных условиях и со знакомой партнершей не представляет как для здорового мужчины, так и для больного ИБС большую опасность, чем различные 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 нуждается 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 о степени опасности для них сексуальной активности [16].

Изменения кавернозной электрической активности и гемодинамики полового члена при лечении силденафилом

Для оценки влияния силденафила на кавернозную электрическую активность и гемодинамику полового члена мы провели собственное исследование [17, 35, 36]. 291 больной с ЭД различной этиологии в возрасте 21–73 лет (в среднем $59,1 \pm 14,7$ года) после обследования, включавшего анкету для оценки сексуального здоровья мужчины (Международный индекс эректильной функции (МИЭФ)), фармакодоплерографию (ФДГ) и электромиографию (ЭМГ) полового члена, были разделены на группы, сопоставимые по возрасту, степени тяжести, предположительной этиологии и патогенезу ЭД [17]. В группу силденафила вошел 81 пациент, принимавший 25–100 мг силденафила за 1 ч до полового акта в течение 6 мес. Контрольное обследование, проводившееся ежемесячно, включало анкетирование МИЭФ, ФДГ и ЭМГ полового члена.

Показатель «эректильная функция» МИЭФ при лечении силденафилом возрос на 61,7% ($p < 0,05$). При ФДГ после лечения силденафилом пиковая систолическая скорость в кавернозных артериях и индекс резистентности возросли на 16,1 и 34,6% соответственно ($p < 0,05$). Конечная диастолическая скорость достоверно уменьшилась на 27,2% ($p < 0,05$). При ЭМГ полового члена за время лечения силденафилом доля норморефлекторных ЭМГ-кривых увеличилась на 43,2%, а количество арефлекторных ЭМГ-кривых достоверно сократилось на 73,2% ($p < 0,05$) [17].

Таким образом, по результатам ФДГ силденафил оказывает влияние на показатели как артериального, так и венозного кровотока в половом члене, что делает его показанным при васкулогенной ЭД в первую очередь. При ЭМГ наблюдалось улучшение кавернозной

электрической активности при лечении силденафилом – очевидно, за счет улучшения гемодинамики полового члена и оксигенации кавернозной ткани. Кроме того, по результатам анкетирования МИЭФ силденафил дает быстрый стойкий реабилитационный эффект.

Новые препараты силденафила

Фармацевтический рынок представлен не только оригинальным препаратом силденафила, но и так называемыми дженериками, одним из которых является препарат **Динамико**.

На предпочтения пациентов при выборе препаратов влияют многие факторы, среди которых – эффективность, качество эрекции, стойкость улучшения, скорость начала и длительность действия препарата, а также спектр побочных эффектов [18]. Эффективность и безопасность – наиболее важные факторы, определяющие предпочтения больных. Результаты исследований показывают, что клиническая эффективность Динамико сопоставима с таковой оригинального препарата. Кроме того, частота побочных эффектов (головная боль, гиперемия кожи) оказалась даже ниже, чем у других препаратов силденафила [17]. Это очень важно для тех пациентов, у которых при проводившейся терапии отмечались нежелательные явления. Препарат Динамико обеспечивает качественную эрекцию с минимумом побочных эффектов и не вызывает привыкания или зависимости [17, 19].

Появление на рынке новых эффективных и безопасных препаратов, способных повысить качество жизни пациентов с ЭД, делает терапевтический арсенал уролога-андролога более разнообразным и позволяет увеличивать число больных, удовлетворенных таким лечением.

Заключение

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. Силденафил оказывает влияние на показатели как артериального, так и венозного кровотока в половом члене, поэтому препарат показан в т. ч. при васкулогенной ЭД. При лечении силденафилом наблюдается улучшение кавернозной электрической активности, что оправдывает его применение и при нейрогенной ЭД. По результатам анкетирования МИЭФ, силденафил дает быстрый и стойкий лечебный эффект. Эффективность и безопасность применения силденафила оцениваются как хорошие. Как при краткосрочном, так и при длительном применении силденафил не вызывает зависимости и привыкания.

Литература

1. Wespes E., Amar E., Hatzichristou D. et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update // *Eur Urol*. 2006. Vol. 49. P. 806–815.
2. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980. Vol. 288. P. 373–376.
3. Krane R.J. Changes in ED therapy in the Viagra era // *World J Urol*. 2001. Vol. 19. P. 23–24.
4. Carson C.C., Burnett A.L., Levine L.A., Nehra A. The efficacy of Sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction // *Urology*. 2002. Vol. 60. P. 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. Vol. 59. P. 747–752.
6. Kloner R.A., Brown M., Prisant L.M. et al. Effects of Sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group // *Am J Hypertens*. 2001. Vol. 14. P. 70–73.
7. Numberg H.G., Seidman S.N., Gelenberg A.J. et al. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of Sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression // *Urology*. 2002. Vol. 60. P. 58–66.
8. Fowler C.J., Miller J.R., Sharief M.K. et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005. Vol. 76. P. 700–705.

9. Raina R., Laken M.M., Agarwal A. et al. Long term effect of Sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: a 3 year follow up // *Urology*. 2003. Vol. 62. P. 110–115.
10. Begg C.B., Riedel E.R., Bach P.B. et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy // *N Engl J Med*. 2002. Vol. 346. P. 1138–1144.
11. McCullough A.R., Barada J.H., Fawzy A. et al. Achieving treatment optimization with Sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction // *Urology*. 2002. Vol. 60. P. 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. Vol. 28. P. 304–313.
13. Steers W.D. Tachyphylaxis and phosphodiesterase type 5 inhibitors // *J Urol*. 2002. Vol. 168. P. 207–209.
14. Carson C.C. Sildenafil citrate treatment for erectile dysfunction: rate of adverse events decreases with time // *J Urol*. 2002. Vol. 167 (suppl). P. 179–183.
15. Sariam K., Kulimbaya E., McNicholas T.A. et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms // *BIU Int*. 2002. Vol. 90. P. 836–839.
16. Nehra 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. Vol. 87 (8). P. 766–778.
17. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Силденафил цитрат в лечении мужчин с эректильной дисфункцией // *Урология*. 2014. № 6. С. 99–103.
18. Mulhall J.P. Understanding erectile dysfunction medication preference studies // *Curr Opin Urol*. 2004. № 14. P. 367–373.
19. Тевлин К.Б., Брук Ю.Ф. Вопросы выбора ингибитора ФДЭ-5: эффективность и безопасность // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 2. С. 46–50.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Динамико <http://medi.ru/doc/a16918.htm>.
21. Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И., Мазо Е.Б., Овчинников Р.И. Новый подход к повышению эффективности фармакотерапии эректильной дисфункции // *Терапевтический архив*. 2002. Т. 74. № 10. С. 75–77.
22. Овчинников Р.И., Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И. Преимущества комбинирования силденафила и альпростадилла у нереспондентов к монотерапии эректильной дисфункции // *International Journal of Impotence Research*, 2002. Vol. 14. Suppl. 4. P. 64.
23. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Пероральная моно- и комбинированная терапия эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиестеразы-5 и импазой – новым отечественным индуктором NO-синтазы // *PMЖ*. 2004. Т. 12. № 8 (208). С. 552–559.
24. Гамидов С.И., Дмитриев Д.Г., Овчинников Р.И. Эректильная дисфункция у мужчин // *Consilium-Medicum*. 2003. Т. 5. № 12. С. 736–742.
25. Montorsi F., McDermott T.E., Morgan R. et al. Efficacy and safety of fixed dose oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies // *Urology*. 1999. Vol. 53. P. 1011–1018.
26. Padma-Nathan H., Steers W.D., Wicker P.A. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group // *Int J Clin Pract*. 1998. Vol. 52. P. 375–379.
27. Wilkens H., Guth A., König J. et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 1218–1222.
28. Ghofrani H., Wiedemeyer R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2002. Vol. 360. P. 895–900.
29. Desouza C., Parulkar A., Lumpkin D. et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1336–1339.
30. Kimura M., Higashi Y., Hara K. et al. PDE5 inhibitor sildenafil citrate augments endothelium-dependent vasodilation in smokers // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 1106–1110.
31. Park J.W., Mrowietz C., Chung N., Jung F. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004. Vol. 31. P. 173–183.
32. Vlachopoulos C., Tsekoura D., Alexopoulos N. et al. Type 5 phosphodiesterase inhibitor by sildenafil abrogates acute smoking-induced endothelial dysfunction // *Am J Hypertens*. 2004. Vol. 17. P. 1040–1044.
33. Muller J.E. Sexual activity as a trigger for cardiovascular events: what is the risk? // *Am J Cardiol*. 1999. Vol. 84. P. 2–5.
34. Jackson G. Sexual intercourse and stable angina pectoris // *Am J Cardiol*. 2000. Vol. 86. P. 35–37.
35. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Мониторинг пенильного кровотока и неврологических изменений в кавернозных телах при длительном лечении силденафилом цитратом: Мат-лы 1-го конгресса и выставки «Мужское здоровье и долголетие». Москва, 20–22 февраля 2003 г. С. 85.
36. Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Мазо Е.Б. Влияние фармакотерапии эректильной дисфункции на кавернозную электрическую активность и гемодинамику полового члена: Мат-лы Федерального конгресса «Сексуальное здоровье мужчины. Текущие интересы науки и здравоохранения». Ростов, 26–27 сентября 2013 г. С. 69–70.
37. Giuliano F., Jackson G., Montorsi F. et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database // *Int J Clin Pract*. 2010, Jan. Vol. 64 (2). P. 240–255.
38. McCullough A.R., Barada J.H., Fawzy A. et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction // *Urology*. 2002. Vol. 60. P. 28–38.

Статья создана при поддержке ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35.

Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35 www.teva.ru

FIRE-DYNUro-ART-160615-MEDIA-1655-150616