

Лечение эректильной дисфункции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и коморбидным состоянием: обзор клинических исследований по курсовой терапии препаратами фосфодиэстеразы-5 типа

Шарвадзе Г. Г.¹, Далари Р. Р.², Марданов Б. У.¹, Мамедов М. Н.¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ФГБУ “9 лечебно-диагностический центр Министерства обороны Российской Федерации”. Москва, Россия

В обзорной статье рассматриваются вопросы лечения эректильной дисфункции (ЭД) длительными курсами постоянного приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). ЭД — актуальная проблема современного здравоохранения, нарушение эрекции является распространенной медицинской проблемой, которая, негативно влияя на качество жизни и межличностные отношения людей. На начальных этапах лечение ЭД препаратами класса ингибиторов ФДЭ-5 рассматривалось как симптоматическая терапия. Однако в последнее время стало появляться больше работ, подтверждающих целесообразность постоянного, длительного приема ингибиторов ФДЭ-5. Это обусловлено тем, что препараты этого класса воздействуют на причинно-следственный механизм развития ЭД, в частности, на эндотелиальную дисфункцию. Как известно, при эндотелиальной дисфункции имеет место нарушение действия оксида азота, синтезируемого эндотелием, а длительное применение ФДЭ-5 способствует повышению активности цепи биохимических реакций, которые обычно должны запускаться оксидом азота. На основании обзора исследований дела-

ется предположение о том, что ингибиторы ФДЭ-5 не только не являются опасными для сердечно-сосудистой системы препаратами, но могут оказывать позитивные эффекты на сердечно-сосудистую систему в целом. Исследования в данном направлении продолжают. Существует предположение, что постоянный длительный прием ингибиторов ФДЭ-5 способствует восстановлению нормальной эндотелиальной функции, что может сопровождаться улучшением состояния сердечно-сосудистой системы и снижением частоты осложнений.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ингибиторы ФДЭ-5 типа, длительное курсовое применение, сердечно-сосудистые заболевания.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(3):79–84
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-79-84>

Поступила 29/01-2018

Принята к публикации 06/03-2018

Management of erectile dysfunction in cardiovascular patients with comorbidities: review of the trials on continuing therapy with phosphodiesterase-5 medications

Sharvazde G. G.¹, Dalari R. R.², Mardanov B. U.¹, Mamedov M. N.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²The 9th Treatment and Diagnostic Center of the Ministry of Defense. Moscow, Russia

The review is focused on the issues of erectile dysfunction (ED) management by long term courses of continuous intake of the phosphodiesterase-5 type (PDE5) inhibitors. ED is an actual problem of modern healthcare, prevalent and influencing negatively life quality and interpersonal relations. At early stages the management of ED by the PDE5 inhibitor drugs was regarded as symptomatic. However recently there are more and more publications that confirm continuous long term intake of PDE5 inhibitors. This can be explained by the mechanism of this drugs class action that includes the causation of the disorder, particularly, endothelial dysfunction. It is well known that in erectile dysfunction there is malfunction of nitric oxide synthesis by endothelium, and long term usage of PDE5 facilitates the increase of biochemical reactions that can

be started by nitric oxide. Based on the review data, a proposition made that PDE5 inhibitors are not harmful for cardiovascular system, but may present with positive effects on cardiovascular system in general. The trials towards this direction continue. There is also a suggestion that intake of PDE5 inhibitors helps to restore normal endothelial function that may lead to better condition of cardiovascular system and decrease complications rate.

Key words: erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors, long term course therapy, cardiovascular diseases.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(3):79–84
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-79-84>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЖ — качество жизни, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа, ЭД — эректильная дисфункция, ЭФ — эректильная функция, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 583-88-93

e-mail: giga@bk.ru

[Шарвадзе Г. Г.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ, Далари Р. Р. — врач уролог, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией по разработке междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ].

Терминология и эпидемиология

Учитывая тот факт, что продолжительность жизни мужчин в большинстве развитых и развивающихся стран неуклонно увеличивается, такое состояние как эректильная дисфункция (ЭД), значительно снижающее качество жизни (КЖ), заслуживает особого подхода и внимания. С современных позиций, под термином ЭД понимают неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной потребности. Согласно международной статистике, 30% мужчин в возрасте 18-60 лет имеют различной степени выраженности нарушения эректильной функции (ЭФ) [1, 2].

На основании результатов исследований становится ясным, что ЭД — одна из актуальных проблем современного здравоохранения и показатель репродуктивного здоровья мужчин. В многочисленных работах продемонстрировано, что ЭД является предиктором сердечно-сосудистых событий, и оказывает существенное влияние на КЖ мужчин с коморбидными заболеваниями [3]. Доказанными факторами риска развития ЭД являются: возраст, хронический стресс, ненормированный рабочий график, мужчины, не состоящие в браке, низкий уровень образования, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д. [4]. В НИМЦ урологии МЗ РФ (2011г)

были сформулированы этиологические факторы развития ЭД (рисунок 1).

Распространенность клинически выраженной ЭД среди мужчин планеты довольно высока. В то же время доказано, что между возрастом и ЭД имеется прямая зависимость. В известном исследовании MALES (Men's Attitudes to Life Events and Sexuality) частота ЭД среди мужчин в возрасте 60-69 лет оказалась почти в 2 раза выше по сравнению с мужчинами в возрасте 40-49 лет [5]. В выполненном масштабном эпидемиологическом исследовании продемонстрировано, что среди амбулаторных пациентов ~52% мужчин в возрасте 40-70 лет страдают ЭД [6]. По результатам исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study), ЭД имела место у 40% мужчин в возрасте 40-50 лет, у половины мужчин в возрасте 50-60 лет и у 70% мужчин >60 лет, независимо от региона проживания и этнической принадлежности [7]. На основании данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире к 1998г мужчин, страдающих ЭД, насчитывалось порядка 100 млн, к 2005г их количество возросло до 400 млн. И согласно прогнозам, к 2025г количество больных с ЭД в мире может достичь 900 млн человек [8].

Высокое распространение ЭД отмечается в экономически развитых странах. В США, например, ЭД страдают до 30 млн мужчин, в Германии

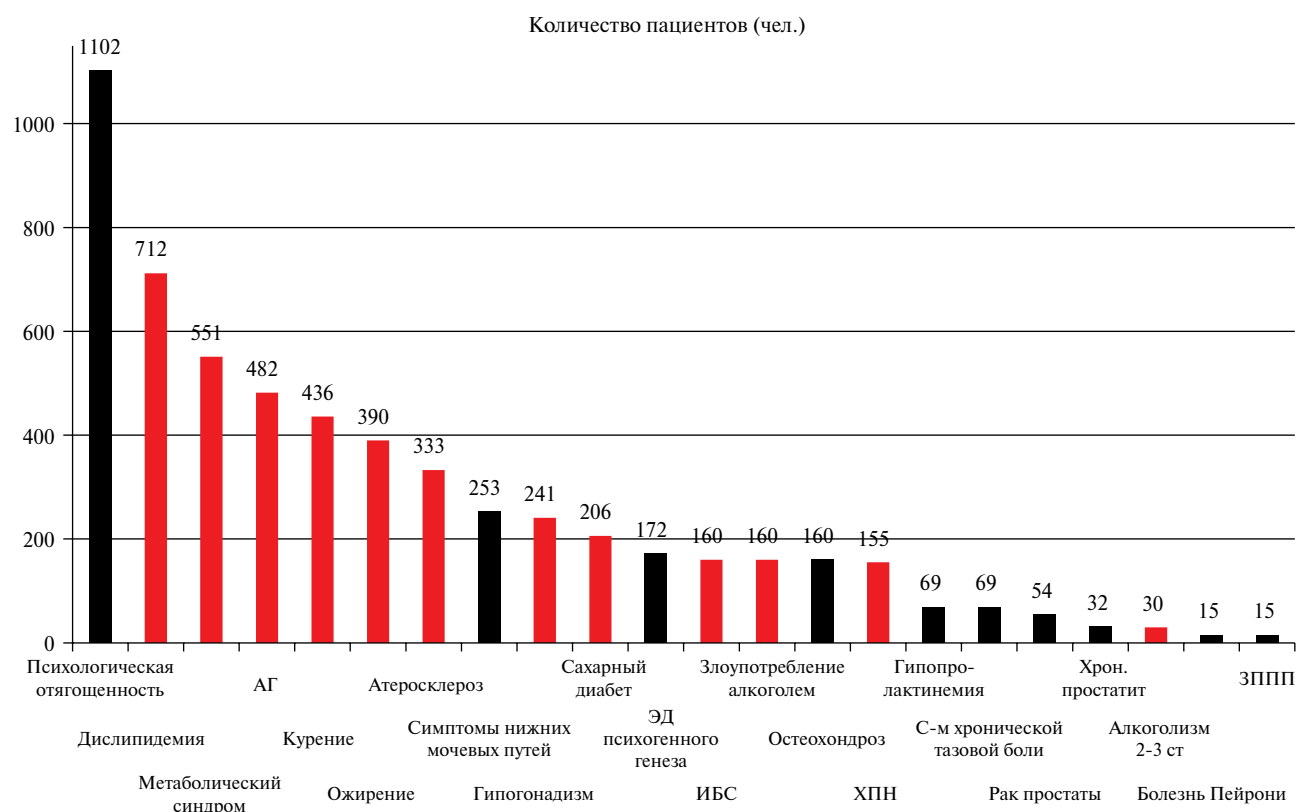


Рис. 1 Этиологические факторы развития ЭД.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая почечная недостаточность, ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем.

Таблица 1

Клинические характеристики ингибиторов ФДЭ-5

| Показатель | Силденафил | Варденафил | Тадалафил | Уденафил |
|--------------------------------------|----------------|------------|------------|-------------|
| Время начала эффекта, мин | 25 | 25 | 30 | 30 |
| Средняя продолжительность эффекта, ч | 12 | 12 | 36 | 24 |
| Эффективность, % (доза) | 66 (50-100 мг) | 65 (20 мг) | 75 (20 мг) | 88 (100 мг) |
| Диапазон выпускаемых дозировок, мг | 25, 50, 100 | 5, 10, 20 | 5, 20 | 100 |

>4,5 млн [9]. Однозначных данных о распространенности ЭД в России нет, т.к. крупные эпидемиологические исследования не проводились. Однако специалисты предполагают, что нарушениями эрекции в РФ страдают >5 млн мужчин. В то же время есть все основания считать, что мужчин, страдающих ЭД, в России может быть больше, и количество сопоставимо с высокоразвитыми странами. Ведь учитывая наличие высокой распространенности в России, большей, чем в европейских странах, таких неблагоприятных факторов развития ЭД как курение, злоупотребление алкоголем, хронического стресса, крайне необходимо проведение эпидемиологических исследований по распространенности ЭД [9].

Одно из немногочисленных эпидемиологических исследований по распространенности ЭД в РФ проведено среди мужчин в возрасте 20-75 лет. При анализе опросника МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) было отмечено, что лишь у 10% мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то же время легкая степень ЭД присутствует у 71%, средняя — у 7%, тяжелая — у 12% респондентов. Таким образом, из 1225 опрошенных мужчин симптомы ЭД были обнаружены у 1101 респондента. Из 1225 мужчин 115 ответили, что прекратили половую жизнь, причем 69,6% из них причиной прекращения назвали ЭД [10]. В исследовании, проведенном в НИМЦ ПМ (Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины) у 300 мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском ЭД была диагностирована в 61% случаев, тогда как среди мужчин с верифицированным диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) нарушение ЭФ было диагностировано на 50% чаще и составляло 92,7% случаев [11].

Место ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) в лечении ЭД

На протяжении длительного времени препаратами первой линии для лечения пациентов с ЭД остаются ингибиторы ФДЭ-5. При этом их можно назначать при ЭД различного генеза (уровень доказательности А) [12, 13].

В настоящее время препараты ингибиторов ФДЭ 5 типа проявили себя как высокоэффективные препараты, отличающиеся хорошим профилем безопасности. В Российской Федерации зарегистрировано 4 препарата из этого класса:

- Силденафил является первым и классическим представителем класса ингибиторов ФДЭ-5. Эффект препарата развивается через 20-30 мин после приема таблетки, при этом длительность действия достигает 12 ч. Форма выпуска: пероральные таблетки по 25, 50 и 100 мг. Рекомендованная начальная дозировка — 100 мг, затем по мере достижения необходимого эффекта дозу можно снижать. Не рекомендуется принимать одновременно с жирной пищей и алкоголем, по причине снижения эффекта.

- Варденафил — эффект наступает уже через 10 мин после приема препарата, продолжительность действия до 12 ч. Форма выпуска: пероральные таблетки по 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая доза составляет 10 мг.

- Тадалафил обладает более длительным эффектом, сохраняющимся до 36 ч. Дозировки препаратов — 5 и 20 мг. Рекомендуемая доза при применении 1 раз в сут. составляет 5 мг. Препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (<1-2 раз в нед.) рекомендовано назначение “по требованию” в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью.

- Уденафил (Зидена) — относительно новый препарат, зарегистрированный в России недавно. Препарат отличается быстрым началом терапевтического действия и длительным эффектом — в среднем ~24 ч. Также стоит отметить, что препарат можно применять совместно с жирной пищей и алкоголем.

Клинико-фармакологические характеристики ингибиторов ФДЭ-5 представлены в таблице 1.

Изначально препараты из класса ингибиторов ФДЭ-5 рассматривали в качестве симптоматической терапии, принимаемой “по требованию”. Однако в настоящее время имеется информация, указывающая на целесообразность постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5.

Постоянная терапия ингибиторами ФДЭ-5 обладает рядом преимуществ: повышается эффективность лечения, достигается спонтанность половой близости, сохраняется возможность сохранения ЭФ после курса терапии, улучшение кровоснабжения кавернозных тел, благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему в целом.

Уже на стадии первых сравнительных исследований применения ингибиторов ФДЭ-5 “по требованию” и их длительного приема было показано, что эффективность терапии длительного приема, не уступает общепринятому методу лечения [14]. При сравнении эффективности и переносимости ежедневного приема тадалафила в дозе 10 мг с приемом в дозе 20 мг перед каждым половым актом у 143 больных ЭД средней и тяжелой степени, в обеих группах было отмечено существенное улучшение ЭФ. Однако среди мужчин, получавших препарат на постоянной основе, оно было достоверно более выраженным [15]. В ряде других работ показана высокая эффективность постоянного приема силденафила и тадалафила [16]. Курсовая терапия ежедневного приема ингибиторов ФДЭ-5 представляет высокий интерес в лечении пациентов, у которых прием этих препаратов “по требованию” неэффективен или малоэффективен. Как показывает статистика, количество таких пациентов достигает 30-40% [17]. Постоянный прием ингибиторов ФДЭ-5 может рассматриваться в качестве дополнительной возможности улучшить ЭФ в группе “тяжелых для лечения” пациентов: больных сахарным диабетом и пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [18]. Существуют данные, указывающие на то, что курсовая терапия ингибиторами ФДЭ-5 позволяет сохранять у части больных ЭФ после прекращения приема препаратов. Возможность сохранения способности к достижению эрекции у части больных, показали в исследовании с применением силденафила в дозе 50 мг на ночь в течение года. Терапия сопровождалась значительным улучшением ЭФ в период лечения, а также через 1 мес. после окончания терапии [19]. В другом исследовании показано сохранение ЭФ после лечения препаратом тадалафил у 60 мужчин с ЭД в возрасте 60-70 лет. Пациенты получали тадалафил в дозе 20 мг через сут. в течение 3 мес. До начала терапии всем мужчинам было выполнено ультразвуковое исследование толщины стенки брахиоцефальных артерий. Через 1 мес. после прекращения приема препарата сохранение ЭФ отмечено у 42% больных. При этом восстановление спонтанных эрекций отмечалось у 65% пациентов с нормальной толщиной стенок сонных артерий, а у пациентов с атеросклеротическим поражением — лишь у 16%. Объяснить такое различие можно меньшей степенью поражения артерий полового члена у большинства мужчин с интактными сонными артериями [20].

Улучшение кровоснабжения кавернозных тел, достигаемое, прежде всего, за счет увеличения длительности ночных эрекций, обеспечивает сохранность гладкомышечной ткани последних, благодаря выполнению трофической функции. Следует отметить, что в настоящее время, повышенный интерес

исследователей, занимающихся изучением ЭД и ее лечением, в частности постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5, основан на определении функционального состояния эндотелия. Нормальный эндотелий обладает целым рядом разнообразных функций. Под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение баланса между выделяемыми эндотелиальными клетками вазодилаторами и вазоконстрикторами с преобладанием последних [21].

Патогенетические основы применения ингибиторов ФДЭ-5 при ЭД

Доказано, что важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играет снижение синтеза и биологической доступности оксида азота (NO), который, в свою очередь, помимо вазодилатирующего свойства, является антиагрегантом, а также угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность гиперкоагуляции и формирования тромбов. Сказанное позволяет рассматривать NO в качестве основного антиатерогенного субстрата. Помимо этого, NO служит и базовым медиатором эрекции, в процессе развития которой его действие приводит к расслаблению гладкомышечных клеток кавернозных тел, что обеспечивает резкое усиление притока к ним артериальной крови. В начале процесса эрекции NO выделяется из нервных окончаний, а в дальнейшем — из эндотелиальных клеток под действием повышенного давления со стороны тока крови. Развитие эндотелиальной дисфункции нарушает этот процесс. В последующем к развитию сосудистой ЭД приводит отсутствие достижения достаточного уровня артериального кровотока в кавернозных телах [21]. Патогенетически эндотелиальная дисфункция рассматривается, как ранняя, потенциально обратимая стадия атеросклеротического процесса. Таким образом, на уровне сосудов полового члена эндотелиальная дисфункция приводит к развитию ЭД, а в коронарных сосудах — к развитию ИБС. Необходимо отметить, что клинические проявления эндотелиальной дисфункции ограничиваются нарушениями эрекции, тогда как в других сосудистых руслах столь ранние патологические изменения, как правило, протекают бессимптомно. Это определяет значение ЭД в качестве раннего предиктора системных сосудистых поражений [3]. Доказательство роли ЭД, как раннего предиктора субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний привело к формированию следующей концепции: “человек с ЭД и без симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы должен считаться кардиологическим (или сосудистым) пациентом, пока не доказано обратное”.

В последние годы довольно подробно изучалось влияние ингибиторов ФДЭ-5 на эндотелиальную функцию. При эндотелиальной дисфункции

происходит нарушение эффектов NO, выделяемого эндотелием, а ингибиторы ФДЭ-5 повышают активность каскада биохимических реакций, который в норме должен запускать как раз NO. Применение силденафила в дозах 25-100 мг сопровождалось улучшением системной эндотелиальной функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ИБС, сахарным диабетом, а также у курящих лиц [22]. В исследованиях с включением больных с сердечной недостаточностью силденафил, помимо коррекции эндотелиальной дисфункции плечевых и коронарных артерий, также приводил к уменьшению застоя в малом кругу кровообращения, и оказывал умеренное антиагрегантное действие [23].

На основании того, что все ингибиторы ФДЭ 5 типа улучшают как системную, так и локальную эндотелиальную функцию после однократного приема, сделано предположение, что отмеченные позитивные сдвиги в значительной степени более выражены у больных с так называемой артериальной ЭД. Сказанное, по-видимому, объясняется отсутствием нарушений функции эндотелия. Эффект, оказываемый выделяемым эндотелием NO, приводит к быстрой максимально возможной вазодилатации и, таким образом, увеличению внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата в ответ на супрессию ФДЭ-5 сопровождается лишь небольшим ее усилением. В случае же исходного снижения активности эндотелиального NO повышение внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата обеспечивает значительно большее усиление вазодилатации за счет активации незадействованных ранее внутриклеточных механизмов [21].

Тем не менее, стоит отметить, что эффекты курсового приема ингибиторов ФДЭ-5 на эндотелиальную функцию изучены недостаточно. В исследовании с участием 32 пациентов с ЭД, имевших сосудистые факторы риска, изучали действие длительного приема ингибитора ФДЭ-5 тадалафила на системную эндотелиальную функцию. Пациенты рандомизированы в 2 группы, которые получали тадалафил в дозе 20 мг либо плацебо через сут., курс лечения составил 4 нед. Системную эндотелиальную функцию оценивали с помощью ультразвукового исследования плечевой артерии, а также лабораторно по концентрациям эндотелина-1 и нитритов плазмы крови. Прием тадалафила приводил к статистически достоверному улучшению системной эндотелиальной функции, которое сохранялось через 14 сут. после прекращения терапии [24]. Воздействие длительного приема тадалафила на эндотелиальную функцию кавернозных артерий изуча-

лось в другом открытом, перекрестном исследовании. В данной работе 20 больных с ЭД получали тадалафил в дозе 20 мг через сут. или “по требованию” в течение 4 нед. Результаты показали, что после 4 нед. постоянного приема тадалафила отмечалось достоверное улучшение эндотелиальной функции кавернозных артерий, а также существенное увеличение числа утренних эрекций. Оба показателя значительно превышали таковые после эпизодического приема препарата. Улучшение эндотелиальной функции после постоянного приема тадалафила сохранялось и через 14 сут. после прекращения лечения [25].

Основываясь на результатах представленных исследований, ряд авторов предполагает, что ингибиторы ФДЭ-5 не только не оказывают негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему, но и могут обладать позитивными эффектами для последней. Самым классическим подтверждением этого является доказанная клиническая эффективность постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5 больными с легочной артериальной гипертензией [26]. Постоянный длительный прием ингибиторов ФДЭ-5 является обоснованным с целью восстановления нормальной эндотелиальной функции, что сопровождается улучшением состояния всей сердечно-сосудистой системы.

Заключение

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно данных, чтобы предполагать о преимуществах курсовой терапии ингибиторами ФДЭ-5 над их применением “по требованию”. Эти преимущества относятся к повышению эффективности лечения ЭД, а также и потенциально благоприятного действия на сердечно-сосудистую систему.

Хотя клинические преимущества постоянного приема ингибиторов ФДЭ-5 в отношении сердечно-сосудистых заболеваний все еще окончательно не подтверждены, результаты выполненных исследований позволяют предполагать, что улучшение функционального состояния эндотелия, отмечаемое на фоне подобного лечения, может сопровождаться снижением числа сердечно-сосудистых осложнений. Постоянный прием препаратов ФДЭ-5 в течение нескольких месяцев позволяет у части больных добиться восстановления ЭФ, а также улучшает состояние как локальной, так и системной эндотелиальной функции, причем это улучшение сохраняется после окончания лечения.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 2000; 1 (12): 6-12.
- Borlotti A, Parazzinin F, Collo E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997; 20: 323-8.
- Sharvadze GG, Mamedov MN, Poddubskaya EA, Kurbatov DG. Is erectile dysfunction a marker of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010; 9 (7): 79-85. (In Russ.) Шарвадзе Г.Г., Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Курбатов Д.Г. Является ли эректильная дисфункция маркером сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9 (7): 79-85.
- Ngai KH, Kwong AS, Wong AS, Tsui WW. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: prevalence and risk factors in a Hong Kong primary care setting. *Hong Kong Med J* 2013; 4: 311-6. DOI: 10.12809/hkmj133770.
- Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 607-17. DOI: 10.1185/030079904125003467.
- Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999; 161: 5-11.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 151-4.
- Aytaç IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 1: 50-6.
- Apolikhin OI, Krasnyak SS. Modern view on the relationship of erectile dysfunction and cardiovascular diseases. *Experimental and clinical urology* 2013; 4: 54-7. (In Russ.) (Аполихин О.И., Красняк С.С. Современный взгляд на связь эректильной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; 4: 54-7.
- Pushkar DY, Kamalov AA, Al-Shukri SH, et al. Epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. *The Urals Medical J* 2012; 3: 75-9. (In Russ.) Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Уральский медицинский журнал* 2012; 3: 75-9.
- Mamedov MN, Digigova RT, Sharvadze GG, et al. Identification of erectile dysfunction and features of its treatment in men with a high risk of developing cardiovascular diseases and with coronary heart disease. *Cardiology* 2010; 11: 85-90. (In Russ.) Мамедов М.Н., Дигигова Р.Т., Шарвадзе Г.Г. и др. Выявление эректильной дисфункции и особенности ее лечения у мужчин с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2010; 11: 85-90.
- Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update *Eur Urol* 2006; 49: 806-15. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.01.028.
- Furchgott R F, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- Krane RJ. Changes in ED therapy in the Viagra era. *World J Urol* 2001; 19: 23-4.
- McMahon CG. Treatment of erectile dysfunction with chronic dosing of tadalafil. *Eur Urol* 2006; 50: 215-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.03.018.
- Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 115-9. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02816.
- Brock G, Ni X, Oelke M, et al. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. *J Sex Med* 2016; 13 (5): 860-75. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.02.171.
- Mazo EB, Gamidov SI, Iremashvili VV. Does the clinical efficacy of vardenafil correlate with its effect on the endothelial function of cavernous arteries? A pilot study. *BJU Int* 2006; 98: 1054-8.
- Sommer F, Schulze W. Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors. *World J Urol* 2005; 23: 85-92. DOI: 10.1007/s00345-005-0021-7.
- Caretta N, Palego P, Ferlin A, et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol* 2005; 48: 326-33. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.01.013.
- Markov KM. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologiya* 2005; 12: 62-7. (In Russ.) Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология* 2005; 12: 62-7.
- Park JW, 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; 31: 173-83.
- Halcox JP, Nour KR, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *JACC* 2002; 40: 1232-40.
- Rosano GM, Aversa A, Vitale C, et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005; 47: 214-20.
- Aversa A, Greco E, Bruzziches R, et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007; 19: 200-7. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901513.
- Gamidov SI, Iremashvili VV. The effect of inhibitors of phosphodiesterase type 5 on the cardiovascular system. *Diseases of the heart and blood vessels* 2006; 2: 55-8. (In Russ.) Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на сердечно-сосудистую систему. *Болезни сердца и сосудов* 2006; 2: 55-8.