

Эффективность и безопасность применения сиалиса при эректильной дисфункции

С. В. Королева, О. И. Аполихин, В. А. Ковалев
НИИ урологии Минздрава РФ, Москва

Около 150 млн мужчин в мире страдают эректильной дисфункцией (ЭД); предполагается, что в течение ближайших 25 лет это число может удвоиться [1]. Несмотря на проблему старения населения в развитых странах, наибольший прирост ЭД ожидается в странах с развивающейся экономикой, что обусловлено высоким уровнем стресса, недостатками системы здравоохранения и прежде всего его профилактического звена. Широкая распространенность ЭД объясняется и неуклонным ростом факторов риска данного состояния, основными из которых являются сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [2, 3].

Появление силденафила цитрата (виагра) - первого ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) - не только совершило революционный прорыв в терапии эректильных расстройств, но и способствовало изменениям отношения общества к проблеме ЭД, повысило обращаемость мужчин за специализированной помощью. В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что из всех существующих пероральных средств ингибиторы ФДЭ-5 являются самыми эффективными в коррекции ЭД различного генеза. Препараты данной группы создают реальную альтернативу интракавернозным инъекциям, а в ряде случаев фаллопротезированию, являясь средствами сексуальной адаптации.

Цель, которую преследовали исследователи и пациенты как 7000 лет назад, так и 25 лет назад, на заре развития современной фармакотерапии, сводилась к любому возможно достижимому улучшению ригидности полового члена. В последующем пациент был уже не готов к полумерам. С момента появления виагры наибольший интерес представляют именно неинвазивные методы коррекции эректильных

расстройств. Решение проблемы не ограничивается только достижением стабильной эрекции, достаточной для совершения полноценного коитуса. В настоящее время гораздо большее внимание сфокусировано на понятии качества жизни, которое подразумевает не только улучшение "механического" компонента эректильной составляющей, но и восстановление психологических факторов комфортного, здорового образа жизни [4]. В настоящем обзоре представлены данные исследований нового препарата тадалафила (сиалис) - селективного ингибитора ФДЭ-5, позволяющего не только решать проблему эректильных расстройств, но и качественно изменять сексуальную жизнь пациента в целом с учетом его потребностей и желаний.

В 2001 г. были утверждены Единые стандарты представления результатов клинических испытаний фармакологических средств (CONSORT- CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS) [5, 6], что облегчило критическую оценку клинических испытаний и интерпретацию их результатов. Настоящий обзор преимущественно построен на основе публикаций данных клинических исследований, соответствующих стандартам CONSORT.

Критериями отбора проведенных клинических исследований по препарату тадалафилу для включения в настоящий обзор являлись следующие принципиальные положения:

- отбор пациентов в группы вмешательства и контрольную должен быть рандомизированным;
- наблюдение за пациентами должно быть достаточно длительным и клинически полным;
- исходы всех клинических наблюдений за пациентами, включенными в исследование, должны учитываться в обязательном порядке, независимо от тематики проводимого исследования;
- проведение слепых, плацебо-контролируемых исследований, когда исследователи не знают, какой препарат (активный или плацебо) принимает пациент.

НИИ урологии Минздрава РФ - дир, акад. РАМН Н. А. Лопаткин
С. В. Королева - к.м.н., ст.н.с. отдела андрологии
О. И. Аполихин - д.м.н., зам.директора НИИ урологии
В. А. Ковалев - д.м.н., вед.н.с. отдела андрологии

Таблица 1. Ингибция ФДЭ-5 [11]

Ингибитор	IC ₅₀ мкМ
Силденафил	0,0039
Тадалафил	0,00094

Примечание. IC₅₀ - концентрация препарата, необходимая для 50% ингибции фермента: чем меньше концентрация, тем больше возможность ингибции.

Таблица 2. Селективность тадалафила в отношении изоэнзимов ФДЭ[11] (степень селективности в сравнении с ФДЭ-5)

Изоэнзим ФДЭ	Уровень селективности тадалафила
ФДЭ-1	> 10 000
ФДЭ-2	> 10 000
ФДЭ-3	> 10 000
ФДЭ-4	> 10 000
ФДЭ-5	1
ФДЭ-6	780
ФДЭ-7	> 10 000
ФДЭ-8	> 10 000
ФДЭ-9	> 10 000
ФДЭ-10	> 10 000
ФДЭ-11	14

Примечание. За единицу принята активность тадалафила в отношении ФДЭ-5

Таблица 3. Фармакокинетика тадалафила и силденафила [12]

Препарат	Период полувыведения (T _{1/2}), ч	Время достижения максимальной концентрации (T _{макс}), ч
Силденафил	4-5	1,16
Тадалафил	17,5	2,0

В результате анализа данных литературы в настоящее время о тадалафиле (сиалис) известно следующее.

Механизм действия тадалафила аналогичен таковому силденафила и основан на селективной ингибции ФДЭ-5, приводящей к увеличению концентрации интракавернозного циклического гуанозинмонофосфата, с последующим включением каскада биохимических реакций, влекущих за собой релаксацию гладкомышечных структур синусоидов с соответствующим усилением артериальной перфузии кавернозных тел и развитием эрекции. Вне сексуальной стимуляции сиалис, как и другие ингибиторы ФДЭ-5, клинического эффекта не дает [7].

Имея сходство с силденафилом по механизму действия, сиалис обладает и рядом от-

личительных особенностей. Благодаря липофильной основе, тадалафил быстро абсорбируется, метаболизируется в печени, не изменяя активности фермента СУР3А4. Основной циркулирующий метаболит метилкатехолглюкуронид в 13 000 раз менее активен, чем тадалафил. Сиалис не оказывает клинически значимого действия на клиренс лекарств, метаболизм которых протекает с участием изофермента цитохрома Р-450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты СУР3А4, СУР1А2, СУР2D6, СУР2Е1 и СУР2С9. Таким образом, препарат может быть использован в сочетании с широкой группой фармакологических средств, а также у пациентов с легкой формой печеночной и почечной недостаточности [8, 9].

Отличия в химической структуре препарата оказывают влияние на характеристики "in vitro", определяющие клинический профиль препарата. Селективность действия сиалиса в отношении ФДЭ-5 подтверждается концентрацией препарата, необходимого для ингибции энзима (IC₅₀), и селективным профилем в отношении фосфодиэстераз (ФДЭ) других типов (соотношение с селективностью относительно ФДЭ-5) [10, 11]. Профиль селективности определяет также и безопасность применения тадалафила (табл. 1).

Селективность тадалафила в отношении ФДЭ различных типов представлена в табл. 2.

Ингибирование ФДЭ-5 обуславливает как терапевтический эффект, так и нежелательные эффекты данного явления. Такие побочные эффекты, как головная боль, диспепсия, мышечная боль, возможно обусловлены ингибцией и других типов ФДЭ и присущи всем препаратам данной группы в той или иной степени. В то же время при сравнении данных по селективности всех препаратов этой группы можно обнаружить ряд особенностей. Если селективность силденафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-6 в 6 - 8 раз выше, то для тадалафила этот показатель составляет 780, что имеет важное клиническое значение. Низкое сродство тадалафила к ФДЭ-6 обуславливает тот факт, что препарат не вызывает изменений распознавания цветов (голубой/зеленый). Активность тадалафила в отношении ФДЭ-5 в 10 000 раз выше, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4. Селективность в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. С другой стороны, тадалафил по сравнению с силденафилом менее селективен в отношении недавно открытой ФДЭ-11, однако физиологическая роль этой изофор-

мы ФДЭ неизвестна, поскольку ее блокада не сопровождается какими-либо зарегистрированными клиническими эффектами. Несмотря на то, что концентрация тадалафила в крови при применении его в терапевтических дозах недостаточна для блокады этого фермента, многочисленные исследования высоких доз тадалафила не выявили каких-либо специфических эффектов, обусловленных ингибцией ФДЭ-11, что позволяет ученым высказать предположение, что ФДЭ-11 является рудиментарным ферментом.

Особенности химической формулы препарата обуславливают и фармакокинетический профиль сиалиса, отличающегося от такового виагры (табл. 3).

Период полувыведения тадалафила существенно превышает соответствующий показатель силденафила. Несмотря на то что время достижения максимальной концентрации тадалафила в крови несколько больше по сравнению с силденафилом, статистически достоверный ответ на прием препарата в дозе 20 мг (в сравнении с плацебо) отмечался у 32% пациентов на 16-й минуте после приема, а 52% мужчин способны к полноценному коитусу спустя 30 мин после приема тадалафила [11, 13]. Пролонгированный эффект является существенным преимуществом тадалафила, так как обеспечивает условия психологического комфорта при проведении полового акта. В первую очередь это спонтанность коитуса, отсутствие зависимости от времени приема препарата. В результате исследования психологических особенностей пациентов при проведении половых актов было установлено, что в среднем до 50% пациентов предпочитают не планировать свою сексуальную жизнь заранее.

Данные опроса представлены на рис. 1 [14].

Еще одним из факторов психологического комфорта сексуальной жизни является отсутствие зависимости от факторов образа жизни, в частности количества и времени приема пищи и алкоголя. Исследования фармакокинетики препарата показали, что прием пищи не влияет на скорость и продолжительность абсорбции тадалафила. Столь благоприятный кинетический профиль расширяет возможности использования сиалиса в группе пациентов с сахарным диабетом, для которых очень важен регулярный прием пищи в связи с необходимостью использования инсулина или других средств, понижающих уровень глюкозы в крови,

При однократном приеме тадалафила не было выявлено влияния препарата на концентрацию алкоголя в крови, влияния алкоголя на когнитивную функцию и артериальное давление [15].

Элиминация сиалиса и его метаболита у пожилых пациентов происходит на 25% медленнее, чем у молодых пациентов, что связано с возрастным снижением клиренса. Тем не менее, увеличение экспозиции препарата у пожилых пациентов не привело к клинически значимым явлениям [15].

Для оценки клинической эффективности и безопасности тадалафила В. Wrook и соавт. [16] провели анализ 5 рандомизированных, двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами. Эти исследования были выполнены в 1999 - 2001 гг. в 74 медицинских центрах, они включали 1112 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет, страдавших выраженной или тяжелой ЭД (в 61% случаев - органической, в 9% - психогенной и в 31% - смешанной). Пациенты получали тадалафил в суточных дозах 2,5, 5, 10, 20 мг или плацебо без ограничений потребления пищи и алкогольных напитков. Продолжительность исследования составила в 4 исследованиях 12 нед и в 1-24 нед.

Для оценки эффективности препарата использовали ряд опросников: International Index of Erectile Function (IIEF - Международный индекс эректильной функции), Sexual Encounter Profile (SEP - дневник сексуальных впечатлений), Global Assessment Question (GAQ - вопрос об общем впечатлении: "улучшило ли лечение, которое Вы получали в процессе исследования, Вашу эрекцию?") (табл. 4) [17, 18].

В результате проведенного анализа установлено, что показатели эректильной функции по Международному индексу эректильной функции на фоне терапии тадалафилом в дозах 10 и 20 мг в сутки достоверно повысились на 6,5 и 7,9 балла соответственно. Среди пациентов, получавших тадалафил в дозе 20 мг в сутки, нормальная эректильная функция (сумма баллов 26 и более) была достигнута у 59% мужчин по сравнению с 11% в контрольной группе (рис. 2).

На фоне лечения тадалафилом в дозе 20 мг в сутки абсолютная доля успешно завершенных попыток полового акта составила 75% по сравнению с 32% в группе плацебо. В конце лечения 81% мужчин, получавших тадалафил в дозе 20 мг в сутки, и только 35% мужчин из группы плацебо сообщили об улучшении эрекции (вопрос общей оценки, GAQ). Следует отметить, что у пациентов с исходно более тяжелой ЭД отмечалась тенденция к более выраженному улучшению эректильной функции (рис. 3). Эффективность препарата была одинаковой у молодых пациентов и у лиц старше 65 лет и не зависела от этиологии ЭД.

При оценке влияния тадалафила на успешность завершения полового акта в зависимости

Таблица 4. Эффективность тадалафила [16]

Показатель эффективности	Плацебо (n=308)		Тадалафил			
	КТ	Прирост	10 мг (n=321)		20 мг (n=258)	
			КТ	Прирост	КТ	Прирост
Эректильная функция (IIEF), баллы	15,1	0,6	21,1	6,5*	23,9	7,9*
% успеха в достижении эрекции (SEP-Q2)	48	2	73	24*	80	27*
% успеха в удержании эрекции (SEP-Q3)	31	6	58	34*	70	39*
% улучшения эрекции (GAQ)	35	-	67*	-	81*	-

Примечание. КТ - конечная точка; * - достоверные различия с группой плацебо ($p < 0,001$)

от времени приема 20 мг препарата (по данным анкетирования с использованием опросника SEP-Q3) оказалось, что от 73 до 80% попыток полового акта в интервале между 30 мин и 36 ч оказались успешными (рис. 4).

В рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании Н. Padma-Nathan и соавт. [13] с помощью RigiScan оценивали радиальную ригидность полового члена на фоне визуальной эротической стимуляции в течение 30 мин через 24 ч после приема тадалафила в дозе 10 мг или плацебо. В исследовании был включен 61 мужчина в возрасте 18 - 65 лет (средний возраст 52 года) с длительностью ЭД не менее 3 мес. По данным исследования тадалафил достоверно увеличивал суммарное время ригидности выше 55% до 11 мин по сравнению с 1 мин в группе плацебо. В группе тадалафила 59% мужчин достигли ригидности выше 55% по меньшей мере в течение 3 мин, в группе плацебо - только 7% мужчин ($p = 0,001$).

Учитывая высокую распространенность ЭД среди больных сахарным диабетом, эффективность и безопасность применения тадалафила в дозах 10 и 20 мг оценивали в 12-недельном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 216 пациентов с сахарным диабетом I или II типа

и ЭД [19]. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, прирост средней суммы баллов, отражающих эректильную функцию, по данным анкетирования с использованием опросника IIEF на фоне терапии тадалафилом в дозах 10 и 20 мг составил через 12 нед 6,4 и 7,3 соответственно по сравнению 0,1 в группе плацебо. На фоне терапии тадалафилом в дозах 10 и 20 мг в сутки процент пациентов, сообщивших об успехе в достижении и удержании эрекции (SEP-Q2, SEP-Q3), а также процент больных, отметивших улучшение эрекции (GAQ), были достоверно выше, чем в группе плацебо. Кроме того, тадалафил оказался эффективным независимо от типа сахарного диабета и проводимой сопутствующей терапии. Частота отмечаемых побочных реакций была сопоставима с общим количеством реакций в популяции исследуемых. Побочные эффекты были транзиторными, средней и легкой степени выраженности [16].

Безопасность тадалафила также явилась предметом пристального изучения в клинических исследованиях. В целом тадалафил хорошо переносился, нежелательные явления, как правило, были легкими или средней степени тяжести и обычно уменьшались при продолжении лечения; частота отмены в связи с нежела-



Рисунок 1. Количество пациентов, предпочитающих не планировать сексуальную жизнь заранее.

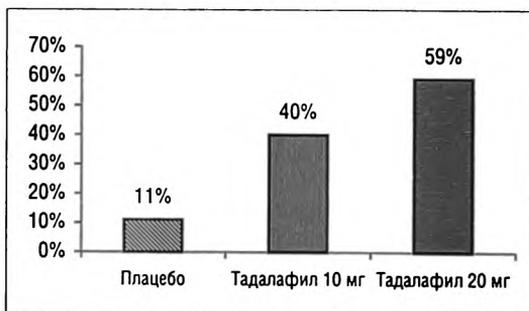


Рисунок 2. Количество пациентов с нормализацией эректильной функции в конце лечения по данным IIEF.

Таблица 5. Эффективность тадалафила при сахарном диабете [19]

Показатель эффективности	Плацебо (n=71)		Тадалафил			
	КТ	Прирост	10 мг (n=73)		20 мг (n=72)	
			КТ	Прирост	КТ	Прирост
Эректильная функция (IIEF), баллы	12,2	0,1	19,3	6,4*	18,7	7,3*
% успеха в достижении эрекции (SEP-Q2)	30	-4	57	22*	54	23*
% успеха в удержании эрекции (SEP-Q3)	20	2	48	28*	42	29*
% улучшения эрекции (GAQ)	25	-	56*	-	64*	-

Примечание. КТ - конечная точка; * - достоверные различия с группой плацебо ($p < 0,001$)

тельными явлениями составила 2,1% в группе тадалафила и 1,3% в группе плацебо [16]. Наиболее часто отмечались головная боль и диспепсия (14 и 10% соответственно), реже - боль в спине, заложенность носа, миалгия и приливы крови к лицу.

Эффект тадалафила на сперматогенез оценивался в 6-месячном исследовании при ежедневном приеме 10 или 20 мг препарата [20]. Тадалафил не оказал влияния на основные параметры сперматогенеза у мужчин: концентрацию спермы, количество, подвижность и морфологию сперматозоидов. Кроме того, тадалафил также не оказал влияния на уровень репродуктивных гормонов (тестостерон, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны).

При исследовании не было выявлено ни одного случая приапизма. Тем не менее сиалис следует с осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к приапизму (например, при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии).

Наиболее пристальное внимание при оценке безопасности использования препарата было уделено группе пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих различные кардиотропные и гипотензивные препараты.

Сексуальная активность сопряжена с потенциальным риском для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому лечение ЭД, в том числе с использованием сиалиса, не следует проводить у мужчин с такими заболеваниями, при которых сексуальная активность не рекомендована или абсолютно противопоказана:

- инфаркт миокарда в течение последних 90 дней;
- нестабильная стенокардия или стенокардия, возникающая во время полового акта;
- сердечная недостаточность II функционального класса и выше по NYHA, развившаяся в течение последних 6 мес;
- неконтролируемые нарушения сердечного ритма, гипотония (артериальное давление $< 90/50$ мм рт. ст.) или неконтролируемая артериальная гипертензия;
- инсульт, перенесенный в течение последних 6 мес;
- тяжелые пороки сердца и ряд других состояний.

Так же как и sildenafil, сиалис не должен назначаться пациентам, принимающим нитраты или донаторы оксида азота в какой-либо форме - перорально, в аэрозоле или в виде инъекций; изо мак, изокет, нитросорбит, семакард, сорбидин, сустак, нитрет, нитродерм, депонит, эринит, нитронг, кардонит, нитро,

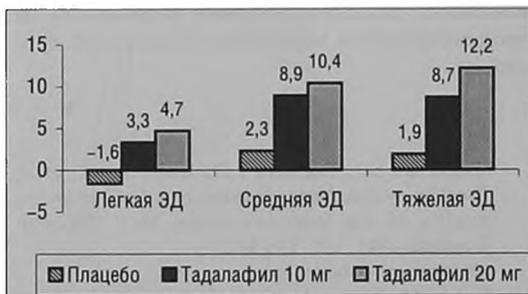


Рисунок 3. Изменение эректильной составляющей согласно опроснику IIEF по сравнению с исходным показателем в зависимости от исходной степени выраженности ЭД.

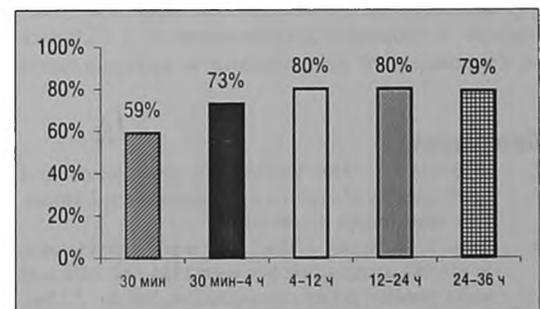


Рисунок 4. Частота успешных попыток полового акта в зависимости от срока после приема 20 мг тадалафила.

Таблица 6. Кардиоваскулярные явления у пациентов в исследовании III фазы [22]

Нежелательные явления	Плацебо (n=379)	Сиалис (все дозы) (n=949)	Кэффициент Фишера (p)
	% пациентов		
Приливы	1,58 %	3,69 %	0,089
Головокружение	1,85 %	2,42 %	0,873
Гипертензия	1,58 %	1,05 %	0,912
Инфаркт миокарда	0,53 %	0,11 %	-
Обморок	0,53 %	0,11 %	-

Примечание. Черточка означает, что число нежелательных событий было столь малым, что не позволило статистически обработать данные.

Таблица 7. Частота (в%) кардиоваскулярных нежелательных реакций у пациентов, получающих гипотензивную терапию (ГТ) [23]

Побочный эффект	Тадалафил Гипотензивные препараты		Плацебо Гипотензивные препараты	
	без ГТ (n=677)	с ГТ (n=272)	без ГТ (n=274)	с ГТ (n=105)
Стенокардия	0	0,4	0	0
Аритмия	0,4	0,4	0	0
Головокружение	2,7	1,8	1,1	3,8
Гипертензия	0	3,7	0,4	4,8
Гипотензия	0	0	0	1,0
Трепетание предсердий	0,3	0,7	0,4	0
Тахикардия	0,3	0	0	0
Приливы	3,4	4,4	2,2	0
Желудочковая экстрасистолия	0	0	0,4	0

сустонит, монизол, мононит, пентакард, плодин и др. [21].

В ряде исследований III фазы прицельно изучались сердечно-сосудистые эффекты тадалафила у здоровых добровольцев и у больных со стенокардией напряжения и артериальной

гипертензией. У здоровых лиц прием тадалафила в дозах 10 и 20 мг вызывал небольшое снижение артериального давления в положении стоя, однако в целом влияние препарата на показатели гемодинамики достоверно не отличалось от влияния плацебо [22].

Тадалафил не удлиняет интервал Q-T, не вызывает нарушения атриовентрикулярной проводимости и сердечного ритма. Частота побочных сердечно-сосудистых эффектов тадалафила сопоставима с таковой в группе плацебо (табл. 6); его применение безопасно у пациентов, получающих гипотензивную терапию. Среди более чем 1200 пациентов частота развития инфаркта миокарда на фоне терапии тадалафилом составила 0,39 на 100 человеко-лет против 1,1 у лиц, получавших плацебо, и была сопоставима с соответствующим показателем в стандартизованной по возрасту популяции мужчин (0,6) [22, 23].

Побочные сердечно-сосудистые эффекты в группе пациентов, получающих тадалафил и гипотензивную терапию, были сопоставимы с таковыми в группе пациентов, не получающих данный вид лечения (табл. 7).

Сиалис прошел достаточное количество клинических испытаний, в которых доказал свою эффективность и безопасность у пациентов с ЭД независимо от этиологии и степени тяжести данного состояния. К несомненным преимуществам препарата можно отнести его пролонгированное действие, а также независимость эффекта от приема пищи, позволяющие пациенту вести привычный образ жизни, не меняя своих привычек и пристрастий. К отличительным особенностям сиалиса можно отнести удобство применения, заключающееся в отсутствии необходимости титрования дозы.

В дальнейшем целесообразно проведение более детальных исследований с однородными группами пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также исследований с объективизацией данных о влиянии тадалафила на гемодинамические параметры пенильного кровотока.

Литература

- McKinlay J. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. Int. J. Impot. Res. 2000; (suppl. 4): S6-S11.
- Aytac I, McKinlay J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. Int. Br. J. Urol. 199; 84: 50-56.
- Chew K., Earle C., Stuckey B. et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. Int. J. Impot. Res. 2000; 12 (1): 41-45.
- Meuleman E.J., Donkers L.H., Robertson C. et al. Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life Boxmeer study. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2001; 145: 576-581.
- www.consort-statement.org
- European Association of Urology. Guidelines. 2000.
- Angulo J., Gadau M., Fernandez A. et al. IC351 enhances NO-mediated relaxation of human arterial and trabecular penile smooth muscle. Eur. Urol. 2001; 39 (suppl.5): abstr.415.

8. Giuliano F., Varfese L. Tadalafil: a novel treatment for erectile dysfunction. *Eur. Heart. J. Suppl.* 2002; 4 (suppl.H): H24 - H31.
9. Kuan J. Brok G. Expert opinion. *Invest. Drugs* 2002; 11 (11): 1605-1613.
10. Ballard S., Gingell C., Tang K. et al. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase izozymes. *J. Urol. (Baltimore)* 1998; 159: 2164 - 2171.
11. Eardley I., Cartledge J. Tadalafil (Cialis) for men with erectile dysfunction. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56 (4): 300-3004
12. Corbin J., Francis S., Webb D. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 4 - 11.
13. Padma-Nathan H., Rosen R., Shabsigh R. et al. Tadalafil (IC351) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction (ED). *Int. J. Impot. Res.* 2001; 13 (suppl. 4): S33, abstr. 88.
14. Data on file Lilly Icos LLC 2003.
15. Patterson B., Bedding A., Jewell H. et al. The effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351). *Int. J. Impot. Res.* 2001; 13 (suppl.5): S62, abstr. 16.
16. Brock G., McMahon C., Chen K., et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J. Urol. (Baltimore)* 2002; 168 (4, pt 1):1332-1336.
17. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
18. Conte H.R. Development and use of self-report techniques for assessing sexual function: a review and critique. *Arch. Sex. Behav.* 1983; 12: 555-576.
19. Saenz De Tejada I., Anglin G., Knight J.R., Emmick J.T. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (12): 2159-2164.
20. Hellstrom W. Tadalafil has no clinically relevant effect on semen characteristics. 2002. - poster presented at ESSIR.
21. Kloner R., Mitchell M., Bedding A., Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. *J. Urol. (Baltimore)* 2002; 167 (4):175-177, abstr.708.
22. Kloner R., Watkins V., Costigan T. et al. Cardiovascular profile of tadalafil: a new PDE5 inhibitor. *Ibid.* 176, absnr. 707
23. Emmick J.T., Stuewe S.R., Mitchell M. Overview of cardiovascular effects of tadalafil. *Eur. Heart J. Suppl.* 2002; 4 (suppl.H): H32-H47.