

2018 Том 71 Номер 4

ISSN 2080-4806 Выходит ежеквартально

CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF UROLOGY

..... CEJU

**РАЗНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЖИЗНЬ.
РАЗНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА БУДУЩЕЕ.
ОДНА ПРОБЛЕМА, БЛИЗКАЯ 50%
МУЖЧИН ПОСЛЕ 50 ЛЕТ***



ПРЕПАРАТ ДЛЯ РАННЕГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ

*Vuichoud C. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. The Canadian Journal of Urology, Int. Supplement, Oct. 2015

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

На правах рекламы

Репринт

Эффективность и безопасность препарата Афалаза у пациентов с симптоматической доброкачественной гиперплазией предстательной железы с риском прогрессирования: многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование

Efficacy and safety of Afalaza in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial

Дмитрий Пушкарь, Андрей Винаров, Леонид Спивак, Константин Колонтарев, Михаил Путиловский, Елена Андрианова, Олег Эпштейн



www.globalreprint.com

Русскоязычное издание осуществлено ООО «Глобал Репринт Сервис» с разрешения Polskie Towarzystwo Urologiczne.
ООО «Глобал Репринт Сервис» не несет ответственности за любые возможные ошибки в оригинальном тексте
или переводе и любые связанные с ними последствия.



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

Бесплатное распространение репринта статьи на территории Российской Федерации осуществлено при поддержке компании ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

Эффективность и безопасность препарата Афалаза у пациентов с симптоматической доброкачественной гиперплазией предстательной железы с риском прогрессирования: многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование

Дмитрий Пушкар¹, Андрей Винаров², Леонид Спивак², Константин Колонтарев¹, Михаил Путиловский³, Елена Андрианова³, Олег Эпштейн⁴

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра урологии, Москва, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва, Российская Федерация

⁴Институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Российская Федерация

Выходные данные: Pushkar D, Vinarov A, Spivak L, et al. Efficacy and safety of Afalaza in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Cent European J Urol. 2018; 71: 427–435.

Информация о статье

Отправлена для публикации:
9 октября 2018 г.
Принята в печать:
4 декабря 2018 г.
Опубликована онлайн:
27 декабря 2018 г.

Адрес

для корреспонденции:
Константин Колонтарев
Кафедра урологии
Московского государственного медико-стоматологического университета
127206 Россия, Москва,
ул. Вучетича, 21/2
Тел.: +7 (916) 958-82-65
kb80@yandex.ru

Введение. Целью настоящего многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования являлось изучение эффективности и безопасности препарата Афалаза. Полученный при технологической обработке антител к простат-специфическому антигену (ПСА) и эндотелиальной NO-синтазе (eNOS), препарат Афалаза обладает свойством модулирования молекулярных мишеней, что было продемонстрировано в более ранних исследованиях. Механизм действия препарата ассоциируется с модулирующим влиянием антител (RA-Abs) на молекулярные мишени (ПСА и eNOS), опосредованным за счет конформационных изменений.

Материалы и методы. В исследование были включены 249 пациентов в возрасте 45–60 лет с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и умеренно выраженными симптомами нижних мочевых путей (СНМП), общим объемом предстательной железы (ООПЖ) ≥ 30 см³, Q_{\max} 10–15 мл/с и уровнем ПСА сыворотки < 4 нг/мл. Участники были распределены в случайном порядке в группы терапии препаратом Афалаза ($n = 125$) или плацебо ($n = 124$); продолжительность лечения составляла 12 месяцев. Конечными точками исследования являлись изменения выраженности симптомов ДГПЖ/СНМП (на основании Международной системы оценки симптомов со стороны предстательной железы [International Prostate Symptom Score, IPSS]), Q_{\max} , ООПЖ, ПСА, клиническое прогрессирование ДГПЖ, частота случаев острой задержки мочи (ОЗМ) или хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ.

Результаты. Через 12 месяцев в группе препарата Афалаза среднее изменение показателя IPSS составило $-3,7 \pm 3,0$ (95%-ный ДИ от $-4,3$ до $-3,2$) по сравнению с $-2,9 \pm 2,4$ (95%-ный ДИ от $-3,3$ до $-2,4$) в группе плацебо ($p = 0,02$). Увеличение Q_{\max} составило $2,5 \pm 4,3$ мл/с (против $1,4 \pm 3,3$ в группе плацебо; $p = 0,049$); уменьшение ООПЖ – $11,8 \pm 16,0\%$ (против $6,5 \pm 14,7\%$; $p = 0,01$); изменений уровня ПСА выявлено не было. Терапия препаратом Афалаза способствовала значительному уменьшению общей суммы симптомов прогрессирования ДГПЖ ($p = 0,01$). Максимальный эффект препарата Афалаза был отмечен через 12 месяцев в отсутствие тенденции к формированию плато. В ходе исследования случаев ОЗМ или хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ не зарегистрировано.

Выводы. Исследование продемонстрировало эффективность и безопасность 12-месячного курса терапии препаратом Афалаза у пациентов с ДГПЖ. Результаты оценки конечных точек свидетельствуют о значимых преимуществах препарата Афалаза по сравнению с плацебо в отношении уменьшения выраженности симптоматики и снижения риска прогрессирования ДГПЖ.

ClinicalTrials.gov: NCT01716104.

Ключевые слова: афалаза ◊ доброкачественная гиперплазия предстательной железы ◊ симптомы прогрессирования ДГПЖ ◊ релиз-активность

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и связанные с ней симптомы нижних мочевых путей (СНМП) являются распространенным состоянием у мужчин [1,2]. В отсутствие лечения ДГПЖ осложняется развитием острой задержки мочи (ОЗМ), инфекциями мочевых путей, почечной недостаточностью и другими заболеваниями [3]. Прогрессирование ДГПЖ оказывает значительное влияние на социальные и функциональные аспекты качества жизни.

Ухудшение СНМП представляет собой один из наиболее типичных признаков прогрессирования ДГПЖ. Развитие ОЗМ – это неотложное состояние, обусловленное прогрессированием заболевания [3,4,5]. Риск ОЗМ значительно возрастает при увеличении степени тяжести СНМП до >7 баллов при оценке по Международной системе оценки выраженности симптомов со стороны предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS) или Индекса симптомов Американской ассоциации урологов (American Urological Association Symptom Index, AUA-SI) [4,5]. Как известно, к факторам риска ОЗМ и необходимости хирургического вмешательства по поводу ДГПЖ относятся объем предстательной железы >30 см³, уровень простат-специфического антигена (ПСА) ≥1,4 нг/мл, максимальная скорость потока мочи (Q_{\max}) <12 мл/с [5]. Эти факторы считаются симптомами прогрессирования ДГПЖ [3,5,6,7].

Профилактическое лечение, препятствующее прогрессированию гиперплазии предстательной железы и уменьшающее выраженность обструкции мочевых путей, представляет собой сложную задачу. Для контроля симптомов ДГПЖ применяют ингибиторы 5- α -редуктазы (5-АРИ) и/или α -адреноблокаторы (АБ) [8–12]. Также в лечении ДГПЖ используют ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), антимускариновые препараты и агонисты β_3 -адренорецепторов [8,13]. Длительное лечение может сопровождаться развитием нежелательных явлений (НЯ) и осложнений [8,14,15]. Лекарственный препарат Афалаза, применяемый для лечения ДГПЖ [16], содержит релиз-активные формы [17,18] антител (RA-Abs) к простат-специфическому антигену (ПСА) [19,20] и эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) [21,22]. Фармакологическая активность препарата связана с модулирующим влиянием RA-Abs на их молекулярные мишени (ПСА и eNOS), опосредованным за счет конформационных изменений [17,18]. RA-Abs к ПСА модифицируют активность эндогенного ПСА [19,20], увеличивая его регуляторное влияние на метаболические и функциональные процессы в предстательной железе [23,24]. RA-Abs

к eNOS воздействуют на eNOS [21,22] и стимулируют образование NO, участвующего в различных метаболических процессах, реакциях оксидативного стресса, поддержании циркуляционного гомеостаза, а также в регуляции процесса воспаления [25]. Целью настоящего исследования являлось изучение терапевтической и вторичной профилактической эффективности и безопасности терапии препаратом Афалаза в течение 12 месяцев у мужчин с ДГПЖ и риском прогрессирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор исследования

В настоящем международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с формированием параллельных групп, проводившемся в период со 2 ноября 2012 г. по 9 ноября 2016 г., принимали участие 15 лечебных учреждений в России и одно – в Украине. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями по качественной клинической практике и было одобрено этическими комитетами организаций. У всех участников до включения в исследование было получено письменное информированное согласие. В соответствии с требованиями контрольно-надзорных органов (локальными/национальными правилами) протокол исследования был представлен и одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации. Исследование зарегистрировано в международной базе данных ClinicalTrials.gov (идентификационный номер NCT01716104).

Исследование состояло из двух этапов: первый – скрининг в течение периода до 1 недели; второй – лечение и наблюдение в течение 12 месяцев. В ходе скрининга пациентов осматривал уролог, им были выполнены трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), урофлоуметрия и лабораторные исследования (визит 1). В ходе визита 2 пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были рандомизированы в группу 1 (Афалаза) или группу 2 (плацебо). В течение исследования было запланировано еще пять визитов в медицинский центр: через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. В ходе каждого визита выполняли физикальное обследование, контроль терапии и оценивали приверженность лечению.

Отбор пациентов

В исследование были включены мужчины в возрасте 45–60 лет с ДГПЖ и обусловленными ею СНМП

(ДГПЖ-СНМП), сохраняющимися в течение более 3 месяцев, показателем IPSS в диапазоне от 8 до 15 баллов, общим объемом предстательной железы (ОПЖ) $>30 \text{ см}^3$, Q_{max} 10–15 мл/с; объемом мочеиспускания от 125 до 350 мл; остаточным объемом мочи после мочеиспускания $<100 \text{ мл}$ и уровнем ПСА сыворотки 4 нг/мл. Строгость и ограниченность критериев включения были обусловлены необходимостью доказательства эффективности монотерапии препаратом Афалаза в качестве средства профилактики прогрессирования заболевания, обеспечения сопоставимости групп, уменьшения рисков для пациентов группы плацебо в течение 12-месячного периода участия в клиническом исследовании и гарантии, что эти пациенты не будут исключены.

К критериям исключения относились инвазивное или хирургическое лечение ДГПЖ, ОЗМ в течение предшествующих 3 месяцев, подозрение на рак предстательной железы, уролитиаз, нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, дивертикул мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, стриктуры уретры, склероз шейки мочевого пузыря, тяжелые сопутствующие заболевания, почечная или печеночная недостаточность, прием 5-АРИ в анамнезе.

Оценка состояния пациентов

В течение периода скрининга (1 неделя) проводили обследование пациентов с целью подтверждения, что причиной СНМП, включая симптомы обструкции выходного отдела мочевого пузыря (ОВОМП), является ДГПЖ (а не иные состояния).

В ходе скринингового визита, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения оценивали показатель анкеты IPSS и величину Q_{max} ; ТРУЗИ для оценки ОПЖ выполняли в ходе скрининга и в дальнейшем 1 раз в 3 месяца; уровень ПСА сыворотки оценивали в ходе скрининга, через 6 и 12 месяцев; оценку показателей общего и биохимического анализа крови и анализа мочи проводили в ходе скрининга и через 12 месяцев.

Факторами риска прогрессирования ДГПЖ считали симптомы средней и тяжелой степени (на основании IPSS), снижение скорости Q_{max} ($<12 \text{ мл/с}$), увеличение объема предстательной железы ($>30 \text{ см}^3$) или повышение уровня ПСА сыворотки ($\geq 1,4 \text{ нг/мл}$) [4–7]. Каждый отдельный фактор риска соответствовал 1 баллу, его отсутствие соответствовало 0 баллов; таким образом, максимальный показатель составлял 4 балла. Через 12 месяцев лечения оценивали изменения каждого фактора риска. Увеличение выраженности фактора риска (ухудшение клинической симптоматики) по сравнению

с исходным значением подразумевало добавление 1 балла, уменьшение (улучшение клинической симптоматики) – вычитание 1 балла, при отсутствии изменений число баллов не изменялось. На основании динамики общей суммы баллов устанавливали прогрессирование ДГПЖ (в случае увеличения показателя) или ее замедление (в случае уменьшения показателя).

С целью оценки безопасности лечения выполняли лабораторные исследования и регистрировали нежелательные явления (НЯ). Классификацию НЯ осуществляли на основании классов системы органов, предпочтительных терминов, степени тяжести и взаимосвязи с терапией по определению лечащего уролога.

Рандомизация и ослепление

После скрининга пациенты были распределены в группы препарата Афалаза или плацебо в соотношении 1:1. Для рандомизации пациентов и распределения препаратов использовали интерактивную веб/голосовую систему рандомизации, основанную на генераторе случайных чисел. В течение всего периода исследования ни участники, ни исследователи или персонал исследовательских центров, а также команда спонсора проекта, не были осведомлены о том, в какую группу распределен тот или иной пациент.

Производство, упаковку и нанесение уникальных идентификационных кодов на препараты, назначаемые в двойном слепом режиме (Афалаза или плацебо/идентичные по форме и вкусу таблетки, содержащие вспомогательные вещества), осуществляла компания ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

Терапия

Пациенты принимали препарат Афалаза по 2 таблетки 2 раза в сутки за 15–30 минут до еды в течение 12 месяцев; таблетки необходимо было держать во рту до полного растворения. Каждая таблетка препарата Афалаза содержит смесь аффинно очищенных поликлональных антител к ПСА (6 мг) и антител к eNOS (6 мг) в релиз-активной форме, произведенных по запатентованной технологии (Патент США 8535664 В2, 2013 г.) в соответствии с применимыми требованиями Европейской фармакопеи.

Плацебо назначали по схеме применения Афалазы.

Приверженность изучаемой терапии оценивали в ходе каждого визита по числу возвращенных пациентом таблеток.

Пациентам разрешали принимать сопутствующие препараты, за исключением 5-АРИ, АБ, экстрактов трав

и других препаратов для лечения ДГПЖ и заболеваний мочевых путей; препаратов тестостерона, ингибиторов ФДЭ-5, диуретиков, нейролептиков, психоаналептиков, небиволола, нитратов длительного действия. Прием этих медикаментов в течение 3 месяцев до начала исследования не разрешался; прием 5-АРИ был запрещен в любой более ранней временной точке.

Конечные точки исследования и статистический анализ

Первичной конечной точкой эффективности являлось уменьшение выраженности симптомов ДГПЖ на основании показателя IPSS через 1, 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с исходной величиной. Вторичные конечные точки включали изменения Q_{max} , ООПЖ, ПСА, состояния здоровья, обусловленного ДГПЖ (вопрос 8 IPSS), и динамику общей суммы баллов шкалы оценки прогрессирования симптомов ДГПЖ. В ходе исследования проводили мониторинг эпизодов ОЗМ и/или случаев хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.4). В анализе intention-to-treat (ИТТ) использовали данные полной выборки, за исключением пациентов, не соответствовавших основным критериям включения (нарушение протокола в связи с непригодностью к включению). Размер выборки рассчитывали на основании предположения, что различия средних показателей IPSS через 12 месяцев по сравнению с исходными величинами в группах препарата Афалаза и плацебо составят 1 балл, в то время как стандартное отклонение (SD) составит 2,5 балла. Мощность статистических критериев была установлена на уровне 80%; ошибка I типа должна была составить <5%. Минимально необходимый размер каждой группы – 100 пациентов; таким образом, с учетом коэффициента выбывания (в течение скрининга и в ходе исследования), равного $\geq 1,2$ (20%), в исследование необходимо было набрать не менее 260 пациентов.

Для сравнения результатов в двух группах использовали t -критерий Стьюдента для непрерывных переменных и адаптивный метод Холма для множественных сравнений. Для анализа продольных данных применяли двусторонний ковариационный анализ (ANCOVA; с факторами, основанными на двух уровнях для группы и на четырех уровнях для визита с коррекцией независимых переменных в отношении визита 1) с использованием программного обеспечения SAS PROC MIXED. Для сравнения долей применяли критерий χ^2 , тест Кокрейна–Мантеля–Гензеля и точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

260 пациентов были оценены на предмет соответствия критериям включения. По завершении скрининга 11 пациентов были исключены в связи с несоответствием критериям включения или соответствия критериям исключения. В целом были рандомизированы 249 пациентов: 125 в группу препарата Афалаза и 124 – в группу плацебо (рисунок 1). 13 рандомизированных пациентов (6 в группе препарата Афалаза и 7 в группе плацебо) не удовлетворяли основным критериям включения (нарушение протокола в связи с непригодностью к включению) и были исключены из выборки полного анализа. Остальные 236 участников (119 пациентов в группе препарата Афалаза и 117 человек в группе плацебо) составили популяцию ИТТ для оценки эффективности. В популяцию безопасности были включены все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата Афалаза ($n = 125$) или плацебо ($n = 124$).

Различий демографических и исходных клинических характеристик, включая показатель IPSS, снижение Q_{max} , увеличение объема предстательной железы, уровень ПСА и общую сумму факторов риска прогрессирования ДГПЖ, между двумя группами выявлено не было (таблица 1).

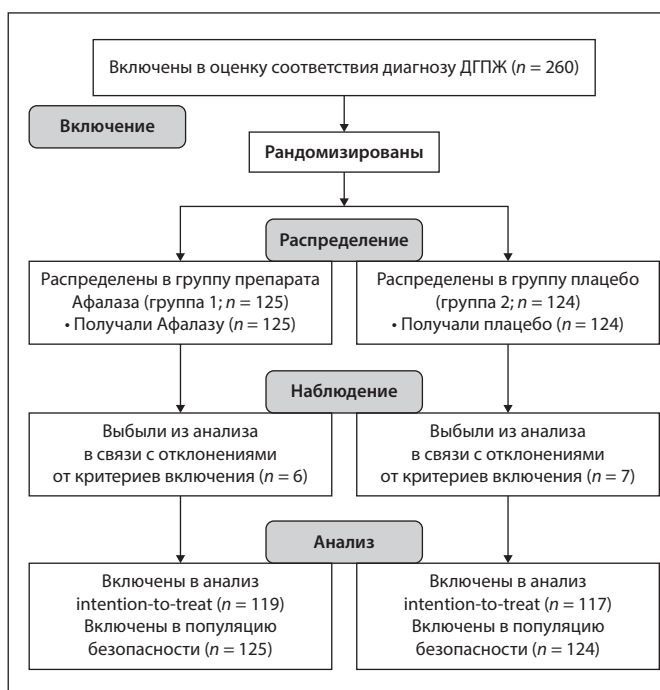


Рисунок 1. Рабочая диаграмма дизайна исследования.

Изменение показателя Международной шкалы оценки симптомов со стороны предстательной железы

Через 12 месяцев средний показатель IPSS снизился до $8,1 \pm 3,0$ (95%-ный доверительный интервал [ДИ] 7,5–8,6) в группе препарата Афалаза *против* $8,6 \pm 2,5$ (95%-ный ДИ 8,1–9,0) в группе плацебо. По данным анализа ANCOVA были выявлены значимые результаты для фактора группы ($p = 0,001$), фактора визита ($p < 0,0001$) и взаимосвязи группа–визит ($p = 0,008$). Таким образом, результаты анализа ANCOVA подтвердили более значимое снижение IPSS в группе препарата Афалаза по сравнению с группой плацебо.

Окончательное снижение показателя IPSS по сравнению с исходными величинами в группе препарата Афалаза составило $-3,7 \pm 3,0$ в сравнении с $-2,9 \pm 2,4$ в группе плацебо (рисунок 2); t -критерий Стьюдента продемонстрировал значительное снижение показателя IPSS на момент каждого визита (1, 3, 6 и 12 месяцев лечения) в группе препарата Афалаза по сравнению с группой плацебо.

Максимальная скорость потока мочи

Через 1 месяц наблюдения было отмечено большее среднее увеличение Q_{\max} в группе препарата Афалаза по сравнению с группой плацебо (рисунок 3). Продолжение терапии препаратом Афалаза сопровождалось увеличением Q_{\max} до $14,9 \pm 4,3$ мл/с *против* $14,0 \pm 3,2$ мл/с в группе плацебо через 12 месяцев наблюдения. Результаты анализа ANCOVA показали большую выраженность увеличения Q_{\max} в группе препарата Афалаза по сравнению с группой плацебо (фактор группы: $p = 0,0004$; фактор визита: $p < 0,0001$; взаимосвязь группа–визит: $p = 0,0335$). Общее изменение Q_{\max} подтвердило ее значительное увеличение по окончании 12-месячного курса лечения в группе препарата Афалаза, составившее $+2,5 \pm 4,3$ мл/с (*против* $+1,4 \pm 3,3$ мл/с в группе плацебо; $p = 0,049$).

Общий объем предстательной железы

В группе препарата Афалаза было отмечено уменьшение среднего ООПЖ на $3,0 \pm 6,3$ см³ через 3 месяца, на $4,5 \pm 6,6$ см³ – через 6 месяцев и на $5,5 \pm 8,0$ см³ – через 12 месяцев. В группе плацебо измерение ООПЖ в тех же временных точках показало его уменьшение на $-1,2 \pm 4,8$ ($p = 0,0195$), $-1,9 \pm 5,5$ ($p = 0,0019$) и $-2,5 \pm 5,7$ ($p = 0,0018$) см³. Уменьшение этого показателя в процентах по сравне-

нию с исходными величинами представлено на рисунке 4. t -Критерий Стьюдента продемонстрировал преимущество препарата Афалаза по сравнению с плацебо в отношении стойкого уменьшения ООПЖ как в см³, так и в процентных пунктах.

Простат-специфический антиген

Средние показатели общего ПСА оставались стабильными в течение всего периода исследования в обеих группах (таблица 2). По результатам ANCOVA различий среднего уровня ПСА между двумя группами в течение 12 месяцев лечения выявлено не было.

У 9 пациентов было отмечено повышение уровня ПСА: у 4 пациентов в группе препарата Афалаза и у 5 человек в группе плацебо ($p = 0,54$). Все 9 человек завершили участие в исследовании и получали дальнейшую терапию.

Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

	Группа		p
	Афалаза ($n = 119$)	Плацебо ($n = 117$)	
Возраст (годы)			
Медиана (М)	55,1	54,8	0,90*
Минимум	45,0	45,4	
Максимум	60,9	60,9	
IPSS (M±CO), баллы	11,8±2,0	11,4±1,8	0,16
Q_{\max} (M±CO), мл/с	12,4±1,5	12,6±1,4	0,48
Объем предстательной железы (M±CO), см ³	43,1±17,9	40,5±10,1	0,17
ПСА (M±CO), нг/мл	1,5±1,0	1,5±0,9	0,98
Состояние здоровья, определяемое симптомами ДГПЖ (M±CO), баллы	3,3±0,9	3,3±1,0	0,87
Общая сумма факторов риска прогрессирования ДГПЖ (M±CO), баллы	2,8±0,7	2,8±0,7	0,61
Число пациентов хотя бы с одним сопутствующим заболеванием ($n/\%$)	52/43,7	48/41,0	0,70**
Число пациентов, получавших хотя бы один сопутствующий препарат ($n/\%$)	35/29,4	33/28,2	0,88**

* χ^2 медиана при одностороннем анализе. Для анализа IPSS, Q_{\max} , объема предстательной железы, уровня ПСА, состояния здоровья, определяемого ДГПЖ, и общей суммы факторов риска прогрессирования ДГПЖ использовали t -критерий Стьюдента.

**Точный критерий Фишера. IPSS (International Prostate Symptom Score) – Международная система оценки симптомов со стороны предстательной железы; Q_{\max} – максимальная скорость потока мочи; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ПСА – простат-специфический антиген.

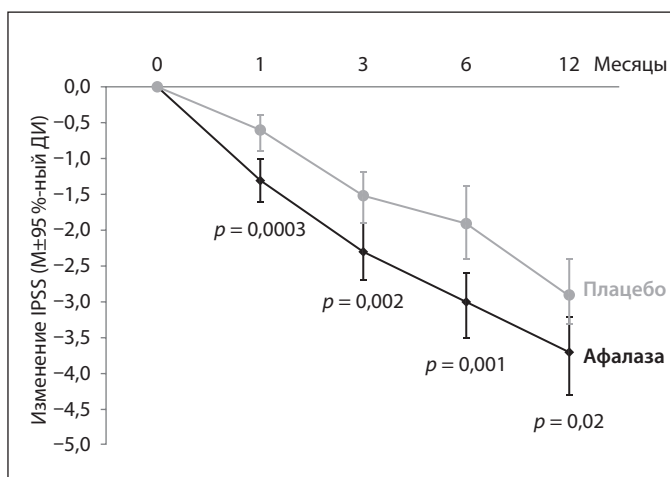


Рисунок 2. Средние изменения показателя Международной системы оценки симптомов со стороны предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS) в течение 12 месяцев.

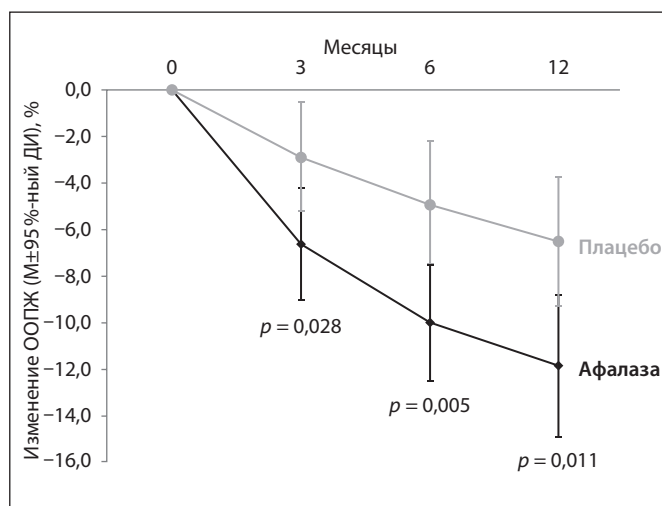


Рисунок 4. Средние изменения показателя общего объема предстательной железы (%) в течение 12 месяцев.

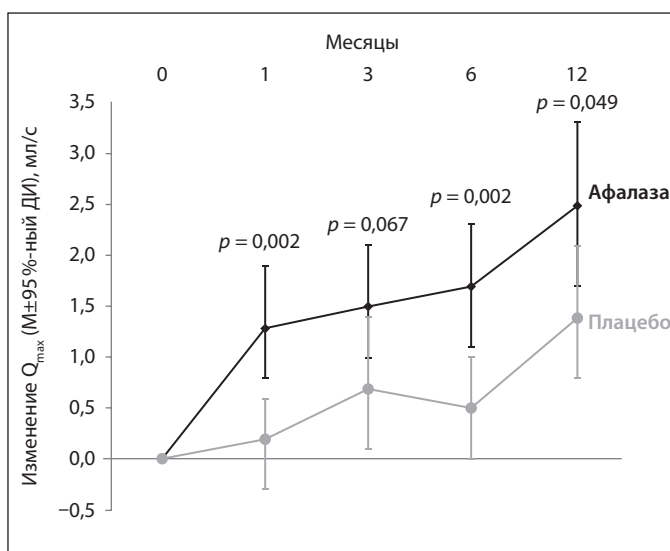


Рисунок 3. Средние изменения Q_{max} в течение 12 месяцев.

Состояние здоровья, определяемое симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы

В группе препарата Афалаза было зарегистрировано уменьшение показателя ответа на 8-й вопрос IPSS по сравнению с исходными величинами ($-1,0 \pm 1,0$ 95 %-ный ДИ от $-1,2$ до $-0,8$), причем эти изменения значимо свидетельствовали в пользу препарата Афалаза по сравнению с плацебо ($-0,6 \pm 1,2$; 95 %-ный ДИ от $-0,9$ до $-0,4$; $p = 0,025$). Результаты анализа ANCOVA подтвердили

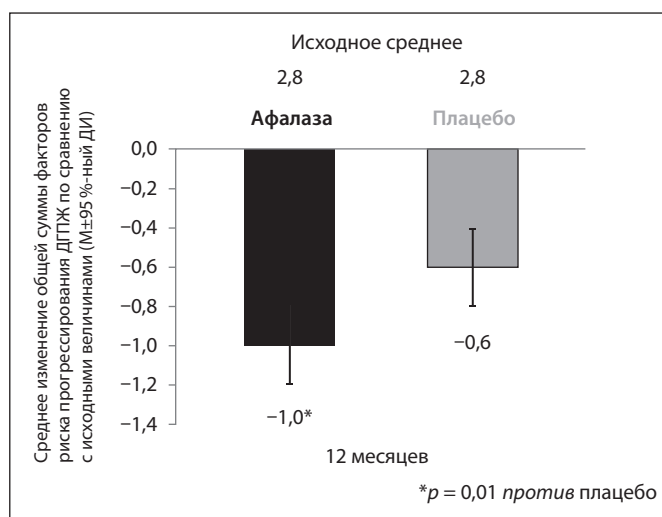


Рисунок 5. Средние изменения общей суммы факторов риска прогрессирования ДГПЖ в течение 12 месяцев.

преимущества препарата Афалаза по сравнению с плацебо в плане улучшения состояния здоровья, определяемого симптомами ДГПЖ, в течение 12 месяцев лечения (взаимосвязь группа-визит: $p = 0,04$).

Общая сумма факторов риска прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Через 12 месяцев лечения в группе препарата Афалаза было отмечено уменьшение общей суммы факторов

Таблица 2. Уровень простат-специфического антигена (нг/мл)

Визит/месяц	Афалаза N = 103	Плацебо N = 105	Статистика	
			t-критерий Стьюдента ^b	ANCOVA
1/исходный	1,5±1,0 (1,3:1,7)	1,5±0,9 (1,3:1,7)	t = 0,03; p = 0,98	1) Фактор группы F = 0,16; p = 0,69
5/6 месяцев	1,6±1,1 (1,4:1,8)	1,7±1,3 (1,4:1,9)	t = -0,70; p = 0,48	2) Фактор визита F = 2,4; p = 0,09
7/12 месяцев	1,5±1,2 (1,2:1,7)	1,6±1,2 (1,4:1,8)	t = -0,44; p = 0,66	3) Группа* ^b Визит F = 0,09; p = 0,91

*Результаты представлены как M±CO (95 %-ный ДИ); ^b величины p представлены с учетом множественности сравнений с использованием адаптивного критерия Хольма; ANCOVA (analysis of covariance) – двусторонний ковариационный анализ с коррекцией ковариаты для визита 1.

риска прогрессирования ДГПЖ на $-1,0 \pm 1,0$ (95 %-ный ДИ от $-1,1$ до $-0,8$) балла (рисунок 5), что существенно превышало ($p = 0,01$) уменьшение аналогичного показателя в группе плацебо ($-0,6 \pm 1,0$; 95 %-ный ДИ от $-0,8$ до $-0,4$).

Безопасность и переносимость

В целом за 12 месяцев лечения было зарегистрировано 28 НЯ у 25 (20,0 %) пациентов в группе препарата Афалаза и 35 НЯ у 29 (23,4 %) пациентов в группе плацебо без значимых различий частоты НЯ согласно классам систем органов (таблица 3).

21 (75,0 %) НЯ в группе препарата Афалаза было расценено как не связанное с лечением, в 1 (3,6 %) случае взаимосвязь с лечением была неопределенной и в 6 (21,4 %) случаях НЯ, возможно или вероятно, были обусловлены лечением, включая увеличение уровня ПСА (4 против 6 случаев в группе плацебо, $p = 0,54$), боли в животе ($n = 1$) и герпетические высыпания на губах ($n = 1$). В группе плацебо взаимосвязь с лечением отсутствовала в 26 (74,3 %) случаях, была неопределенной в 4 (11,4 %) случаях и возможной или вероятной – в 5 (14,3 %) случаях. 75,0 % НЯ носили характер легкой, а 25,0 % НЯ – средней степени тяжести. Отличий долей НЯ, в различной степени связанных с лечением, и их тяжести между группами не установлено (таблицы 4, 5).

Показатели общего и биохимического анализа крови и анализа мочи не превышали референсных значений ни в периоде включения, ни по окончании исследования.

Средний показатель приверженности лечению у пациентов в группах препарата Афалаза и плацебо приближался к 100 % при отсутствии значимых различий ($p = 0,65$).

Данных, свидетельствующих о наличии лекарственных взаимодействий между препаратом Афалаза и лекарственными средствами, назначаемыми для лечения

сопутствующих заболеваний у пациентов с ДГПЖ, выявлено не было.

В течение исследования случаев ОЗМ или хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ не зарегистрировали.

ОБСУЖДЕНИЕ

12-месячный курс терапии препаратом Афалаза способствует уменьшению выраженности СНМП, увеличению Q_{\max} и уменьшению ООПЖ у мужчин с симптоматической ДГПЖ. Эффект терапии проявлялся в течение первых трех месяцев с сохранением положительной динамики в течение последующих месяцев до окончания периода 12 месяцев. Улучшение показателей IPSS, Q_{\max} и ООПЖ достигло максимума по окончании курса лечения без формирования плато. Уровень ПСА сыворотки оставался стабильным в течение всего периода исследования. Для оценки риска прогрессирования ДГПЖ мы использовали доказанные факторы риска, в том числе общий показатель IPSS, Q_{\max} , ООПЖ и уровень ПСА [3–7]. Терапия препаратом Афалаза сопровождалась значимым уменьшением общей суммы симптомов прогрессирования ДГПЖ по сравнению с плацебо ($p = 0,01$). В течение 12 месяцев лечения не было зарегистрировано ни одного случая ОЗМ или хирургического вмешательства по поводу ДГПЖ.

Применение 5-АРИ и АБ в качестве распространенных методов лечения затрудняет сравнение результатов настоящего исследования препарата Афалаза и любых других долгосрочных исследований, посвященных оценке влияния длительного лечения на симптомы ДГПЖ и прогрессирование заболевания [8–12]. Так, лечение финастеридом в исследовании PLESS продолжительностью 4 года сопровождалось улучшением показателей шкалы оценки симптомов на 2,6 балла

Таблица 3. Нежелательные явления

КСО/Нежелательное явление	Афалаза (N = 125)	Плацебо (N = 124)	p
Число пациентов, у которых было зарегистрировано как минимум одно НЯ*	25 (20,0)	29 (23,4)	0,54
Заболевания желудочно-кишечного тракта			
Как минимум одно событие	4 (3,2)	5 (4,0)	0,75
Боли в верхних отделах живота	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Паховая грыжа	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Диарея	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Изжога	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Отечность языка	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Тошнота	1 (0,8)	2 (1,6)	0,62
Обострение хронического гастрита	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Общие расстройства			
Как минимум одно событие	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Слабость	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Инфекции и паразитарные заболевания			
Как минимум одно событие	13 (10,4)	13 (10,5)	1,000
Гастроэнтерит	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Инфекции мочевых путей	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Герпетические высыпания на губах	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Инфекции верхних дыхательных путей	9 (7,1)	10 (8,0)	0,82
Острый бронхит	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Ринит	0 (0,0)	2 (1,6)	0,25
Фарингит	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Исследования			
Как минимум одно событие	4 (3,2)	4 (3,2)	0,54
Повышение артериального давления	0 (0,0)	0 (0,0)	0,50
Повышение уровня свободного простат-специфического антигена	4 (3,2)	4 (3,2)	0,54
Заболевания костно-мышечной и соединительной ткани			
Как минимум одно событие	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Хроническая травма медиального мениска	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Заболевания нервной системы			
Как минимум одно событие	1 (0,8)	5* (4,0)	0,12
Головная боль	1 (0,8)	6 (4,8)	0,07
Заболевания дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Как минимум одно событие	3 (2,4)	0 (0,0)	0,25
Вазомоторный ринит	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Раздражение глотки	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Кашель	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00
Заболевания кожи и подкожной клетчатки			
Как минимум одно событие	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Контактный дерматит	0 (0,0)	1 (0,8)	0,50
Заболевания сосудов			
Как минимум одно событие	3 (2,4)	1 (0,8)	0,62
Гипертонический криз	2 (1,6)	1 (0,8)	0,54
Геморроидальные узлы	1 (0,8)	0 (0,0)	1,00

Результаты представлены как *n* (%). КСО – класс системы органов согласно Медицинскому словарю регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). *Различия числа пациентов как минимум с одним НЯ и общим числом НЯ в группе обусловлены тем, что у некоторых пациентов были зарегистрированы 2, 3 или 4 НЯ. ** У 1 пациента в группе плацебо дважды было отмечено повышение уровня ПСА (через 6 и 12 месяцев лечения), однако исследователем это событие было зарегистрировано как одно НЯ.

(против 1,0 в группе плацебо в соответствии с AUA-SI; $p < 0,001$) [9]. Исследование MTOPS [11] показало, что финастерид способствует снижению риска симптоматического прогрессирования (на основании увеличения AUA-SI на 4 и более балла) на 30% по сравнению с плацебо ($p = 0,016$).

Антиандрогенный эффект 5-АРИ обусловлен ингибированием превращения тестостерона в дигидротестостерон, что приводит к снижению синтеза белка и инволюции ткани предстательной железы. Афалаза обладает совершенно иным механизмом действия. Фармакологическая активность препарата ассоциируется с модулирующим

влиянием [17,18] на ПСА и eNOS за счет модификации их конформации. Исследования показали, что ПСА стимулирует образование реактивных форм кислорода в клетках LNCaP, PC3 и DU145 [26]. ПСА подавляет рост и миграцию эндотелиальных клеток посредством ингибирования ответа эндотелиальных клеток на фактор роста фибробластов-2 и сосудистый эндотелиальный фактор роста. Они способны расщеплять плазминоген, вызывая высвобождение биологически активных ангиостатиноподобных фрагментов, и существенно замедляют прогрессирование заболевания за счет своей антиангиогенной активности [23]. Как известно, eNOS обладает вазодилатирующими эффектами, обеспечивает контроль артериального давления и характеризуется другими многочисленными вазопротективными свойствами [25]. Синергическое действие RA-Abs к ПСА и eNOS предположительно приводит к достижению баланса метаболизма предстательной железы, циркуляции и пролиферации с уменьшением выраженности инфекции мочевых путей. Эти эффекты были продемонстрированы *in vivo* и в клинических исследованиях каждого компонента препарата Афалаза по отдельности: RA-Abs к ПСА (действующее вещество препарата Афалаза) [27,28] и RA-Abs к eNOS (действующее вещество препарата Импаза) [29,30].

Сравнение результатов исследования с данными международных многоцентровых клинических исследований, посвященных оценке эффективности комбинированной терапии (5-АРИ+АБ) или монотерапии (5-АРИ/АБ) [7,9–12] ДГПЖ, выявило положительный баланс соотношения «польза–риск» терапии препаратом Афалаза. Эффективное и безопасное влияние, оказываемое препаратом Афалаза на гиперплазию предстательной железы, реализуется за счет уменьшения объема предстательной железы и выраженности симптомов ДГПЖ. Постепенная и нарастающая активность препарата Афалаза достигла максимума через 12 месяцев. Совокупное преимущество в отношении симптомов ДГПЖ, уменьшения объема предстательной железы и повышения Q_{max} без формирования плато в течение 12 месяцев свидетельствует о том, что более длительный прием препарата Афалаза может препятствовать прогрессированию ДГПЖ.

Положительные терапевтические результаты применения препарата Афалаза сочетались с высоким уровнем безопасности. Увеличения или уменьшения концентрации ПСА сыворотки на фоне применения Афалазы отмечено не было. Сочетанное применение Афалазы с другими препаратами различных классов не сопровождалось реакциями несовместимости. Несмотря на бо-

Таблица 4. Взаимосвязь между приемом препарата и нежелательными явлениями

Взаимосвязь	Афалаза (N = 125)	Плацебо (N = 124)	Статистика
Отсутствует	21 (75,0)	26 (74,3)	КМГ $\chi^2 = 0,048$; $p = 0,83^*$
Не определена	1 (3,6)	4 (11,4)	
Вероятна	3 (10,7)	1 (2,9)	
Возможна	3 (10,7)	4 (11,4)	
Всего	28 (100,0)	35 (100,0)	

Результаты представлены как n (%). * КМГ χ^2 – критерий χ^2 Кокрейна–Мантеля–Гензеля (модифицированный для множественных сравнений).

Таблица 5. Степень тяжести нежелательных явлений

Степень тяжести	Афалаза (N = 125)	Плацебо (N = 124)	Статистика
Легкая	21 (75,0)	26 (74,3)	$\chi^2 = 0,004$; $p = 0,95^\nabla$
Средняя	7 (25,0)	9 (25,7)	
Всего	28 (100,0)	35 (100,0)	

Результаты представлены как n (%). ∇ Результаты анализа частоты (критерий χ^2).

лее умеренные преимущества по сравнению с рутинно назначаемыми 5-АРИ и/или АБ, преимущества препарата Афалаза, обусловленные низкой частотой НЯ, вызванных приемом препарата, очевидны.

Отсутствие пациентов с тяжелыми СНМП, значительным увеличением предстательной железы, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также участников пожилого возраста может быть расценено как ограничение исследования. Относительно небольшая продолжительность исследования и малый размер выборки не позволили изучить отдаленные исходы монотерапии препаратом Афалаза. Кроме того, мы также не оценивали влияние различных комбинаций Афалазы с другими препаратами для лечения ДГПЖ и нарушения мочеиспускания.

ВЫВОДЫ

Данные настоящего 12-месячного исследования у мужчин с умеренно выраженными ДГПЖ-СНМП с риском прогрессирования свидетельствуют о стойких преимуществах препарата Афалаза в отношении симптоматики заболевания. У участников исследования было отмечено улучшение показателя IPSS и состояния здоровья, определяемого ДГПЖ, увеличение Q_{max} , возможное уменьшение объема предстательной железы и уменьшение общей суммы факторов риска прогрессирования

ДГПЖ. Выводы основаны на доказанных преимуществах по сравнению с плацебо. Афалаза обеспечивает уникальный баланс эффективности и безопасности, что выгодно отличает препарат от других лекарственных средств для лечения ДГПЖ. Уменьшение общей суммы симптомов прогрессирования ДГПЖ свидетельствует о возможности контроля заболевания на фоне долгосрочной терапии препаратом Афалаза. Это предположение требует подтверждения результатами дополнительных исследований в масштабных популяциях с использованием валидированных методов оценки функции и структуры предстательной железы и мочевых путей. Сравнение эффективности и безопасности препарата Афалаза и стандартной терапии будет проведено в следующей фазе программы клинических исследований.

СВЕДЕНИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Финансирование исследования осуществлялось с использованием гранта от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный переулок, 9). Статистический анализ был выполнен ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Сведения о конфликте интересов: Дмитрий Пушкарь, Андрей Винаров и Леонид Спивак получили исследовательский грант от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» для проведения клинического исследования. Михаил Путиловский и Елена Андрианова – сотрудники ООО «НПФ

«Материя Медика Холдинг». Олег Эпштейн является основателем ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Препарат Афалаза производится ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

БЛАГОДАРНОСТИ

Финансирование исследования осуществлялось с использованием гранта от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный переулок, 9). Статистический анализ был выполнен ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Авторы выражают благодарность исследовательскому персоналу центров – участников исследования. Мы благодарим Игоря Абояна (муниципальный клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону), Михаила Андрухина (Российский университет дружбы народов, Москва), Константина Чибирова (Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург), Михаила Евдокимова (ООО «Семейная поликлиника № 4», Королев), Вадима Сурикова (поликлиника № 3, Москва), Андрея Горелова (Покровская городская больница, Санкт-Петербург), Сергея Горелова (Клиническая больница № 122, Санкт-Петербург), Владимира Хейфеца (ООО «Больница ОрКли», Санкт-Петербург), Алексея Корнева (Госпиталь ветеранов войн № 2, Москва), Екатерину Коршунову (Научно-практический психоневрологический центр, Москва), Виктора Латыпова (Сибирский государственный медицинский университет, Томск), Сергея Петрова (Российский центр неотложных состояний и радиационной медицины им. Никифорова, Санкт-Петербург), Алексея Василевского (ООО «Медико-санитарная часть № 157», Санкт-Петербург) и Игоря Горпинченко (Институт урологии, Киев, Украина).

Список литературы

- Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am.* 2016; 43: 289-297.
- Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU Int.* 2015; 115: 508-519.
- Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gómez JMF, Castro R. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1076-1086.
- Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural History of Prostatism: Risk Factors for Acute Urinary Retention. *J Urol.* 1996; 155: 595-600
- Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol.* 1999; 162: 1301-1306.
- Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol.* 2000; 163: 13-20.
- Simon RM, Howard LE, Moreira DM, et al. Does Prostate Size Predict the Development of Incident Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Mild to No Current Symptoms? Results from the REDUCE Trial. *Eur Urol.* 2016; 69: 885-891.
- Oelke M, Bachmann A, Descoteaux A; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013; 64: 118-140.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338: 557-563.
- Fusco F, Palmieri A, Ficarra V, et al. α 1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *Eur Urol.* 2016; 69: 1091-1101.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2387-2398.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. on behalf of the CombAT Study Group. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. *Eur Urol.* 2010; 57: 123-131.
- Kolontarev K, Govorov A, Kasyan G, Priymak D, Pushkar D. Current drug therapy of patients with BPH-LUTS with the special emphasis on PDE5 inhibitors. *Cent European J Urol.* 2016; 69: 398-403.
- Gupta NK, McVary KT. Re: Risk of Erectile Dysfunction Associated with Use of 5 α -Reductase Inhibitors for Benign Prostatic Hyperplasia or Alopecia: Population Based Studies Using the Clinical Practice Research Datalink. *Eur Urol.* 2017; 72: 317-318.
- Chatziralli IP, Sargentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011; 118: 730-735.
- Pushkar D, Tarasov S, Putilovskiy M. Mild-to-moderate Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) symptoms: Filling the gap. 16-th Meeting of the Association of Academic European Urologists (AAEU). Dresden, Germany. December 14-16; 2017: 51-52.
- Epstein OI. The phenomenon of release activity and the hypothesis of 'spatial' homeostasis. *Usp Fiziol Nauk.* 2013; 44: 54-76.

18. Epstein O. The Spatial Homeostasis Hypothesis. *Symmetry*. 2018; 10: 103.
19. Bernoulli J, Konkol Y, Vuorikoski H, Yatkin E. Effects of afala and antiestrogen ICI 182,780 in the model of hormonedependent prostate inflammation. *Bull Exp Biol Med*. 2014; 156: 807-809.
20. Savelieva KV, Borovskaya TG, Kheyfets IA, et al. Comparative study of pharmacological activity of Afala on the model of hormone-induced prostatitis in rats. *Bull Exp Biol Med*. 2007; 144: 699.
21. Belous AS, Pokrovskii MV, Pokrovskaya TG, et al. Correction of endothelial dysfunction with impaza preparation in complex with enalapril and losartan during modeling of NO deficiency. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 148: 511-513.
22. Chu X, Agmo A. Sexual incentive motivation in old male rats: the effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008; 89: 209-217.
23. Fortier AH, Holaday JW, Liang H, Dey C, et al. Recombinant Prostate-Specific Antigen Inhibits Angiogenesis in Vitro and in Vivo. *The Prostate*. 2003; 56: 212-219.
24. Lawrence MG., Lai J, Clements JA. Kallikreins on Steroids: Structure, Function, and Hormonal Regulation of Prostate-Specific Antigen and the Extended Kallikrein Locus. *Endocrine Reviews*. 2010; 31: 407-446.
25. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012; 33: 829-837.
26. Williams SA, Singh P, Isaacs JT, Denmeade SR. Does PSA Play a Role as a Promoting Agent during the Initiation and/or Progression of Prostate Cancer. *The Prostate*. 2007; 67: 312-329.
27. Gudkov A.V. Experience of Long-term Afala Treatment in Benign Prostate Hyperplasia. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 148 (Suppl. 1): 57-60.
28. Neimark AI, Isaenko VI, Iakovets IAV, Simashkevich AV, Aliev RT. Administration of afala preparation in urological practice. *Urologiia*. 2009; 3: 67-70.
29. Markel'AL, Zhavbert ES., Tarasov SA, et al. Effect of Impaza on Cardiovascular System. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 148: 518.
30. Neimark AI, Aliev RT, Muzalevskaya NI, et al. Use of Impaza in the Treatment of Erectile Dysfunction in Patients with Essential Hypertension and CHD. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 148: 328.

