

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ УДЕНАФІЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПЕРІОД ДО 12 ГОДИН ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ РАЗОВОЇ ДОЗИ: РАНДОМІЗОВАНЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хьюн Джун Парк, MD, PhD¹, Чон Кван Парк, MD, PhD², Квангсунг Парк, MD, PhD³, Квіонсік Мін, MD, PhD⁴, Нам Чеол Парк, MD, PhD¹

¹ Кафедра урології, Медичний факультет Національного університету Пусан, Буан, Корея;

² Кафедра урології, Медичний факультет Національного університету Чонбук, Чонджу, Корея;

³ Кафедра урології, Медичний факультет Національного університету Чоннам, Гуанчжу, Корея;

⁴ Кафедра урології, Університетський медичний університет Індже, Пусан, Корея

DOI: 10.1111 / J.1743-6109.2010.01817.X

РЕФЕРАТ

Вступ. Уденафіл - нещодавно розроблений селективний інгібітор фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5) для лікування чоловіків з еректильною дисфункцією (ЕД).

Мета. Оцінити ефективність уденафілу при лікуванні ЕД протягом 12 годин після введення разової дози.

Методи. Було проведене рандомізоване, подвійно-сліпе, плацебо-контрольоване з паралельними групами і фіксованою дозою, багатоцентрове клінічне дослідження. Після 4-тижневого періоду обстеження, 104 чоловіки з ЕД (різної етіології та тяжкості) були рандомізовані в одну з двох груп лікування: уденафіл (100 мг) або плацебо. Учасникам було запропоновано спробувати статеві зносини у період до 12 годин після прийому уденафілу або плацебо протягом 4-тижневого періоду лікування.

Основні критерії оцінки. Первинною змінною ефективності була відповідь пацієнтів на запитання № 3 Опитувальника з оцінки сексуального профілю (Питання Q3). Вторинний показник ефективності оцінювався за відповіддю пацієнтів на питання №2 Опитувальника з оцінки сексуального профілю (Питання Q2). Додаткові показники ефективності включали зміни від базової лінії оцінки домена еректильної функції (ЕФ) Міжнародного опитувальника індексу еректильної функції (ІЕФ).

Результати. З 104 пацієнтів, що розпочали дослідження, 103 (50 у групі уденафілу, 53 у групі плацебо) завершили дослідження. Уденафіл значно підвищив показник підтримки ерекції (Питання Q3; плацебо, 28,3% проти уденафілу, 54,7%; $P < 0,0001$). Значима зміна від базової лінії в оцінці домену ІЕФ-ЕФ спостерігалися в групі уденафілу (плацебо, $-0,58 \pm 0,67$; уденафіл, $4,40 \pm 0,84$; $P < 0,0001$). Для Питання Q2 не було ніякої відмінності від базової лінії і не було різниці між двома групами. Загальний рівень небажаних ефектів становив 11,3%. Більшість побічних ефектів були за тяжкістю легкими або середніми; під час дослідження та періоду спостереження не було повідомлено про серйозні випадки побічної дії.

Висновки. Уденафіл у дозі 100 мг показав ефективність для лікування ЕД протягом 12 годин після введення разової дози. Ця тривала ефективність може забезпечити гнучкість та спонтанність у статевому житті пацієнтів.

Парк Х.Д., Парк Ч.К., Парк К, Мін К, і Парк Н.Ч. Ефективність застосування уденафілу для лікування еректильної дисфункції у період до 12 годин після введення разової дози: рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження.

J Sex Med 2010; 7: 2209-2216

Ключові слова. Еректильна дисфункція; ФДЕ-5; інгібітор ФДЕ-5 тривалої дії; уденафіл; клінічне дослідження

J Sex Med 2010; 7: 2209-2216

© 2010 Міжнародне товариство сексуальної медицини

Вступ

Після успішного впровадження в клінічну практику силденафілу (Віагра, *Pfizer*, Нью-Йорк, США) пероральні лікарські засоби вважаються загальноприйнятим способом лікування чоловіків з еректильною дисфункцією (ЕД). Після силденафілу, значимим було впровадження в клінічну практику варденафілу (Левітра, *Bayer HealthCare*, Леверкузен, Німеччина) та тадалафілу (Сіаліс, *Lilly ICOS LLC*, Індіанаполіс, IN, США); було встановлено, що зазначені два інгібітори фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5) показали хорошу ефективність і безпеку, подібну до синденафілу [1,2]. На додаток до вищевказаних трьох інгібіторів ФДЕ-5 в Кореї також став доступним уденафіл (Зидена, *Dong-A*, Сеул, Корея) та міроденафіл (М-вікс, *SK Chemicals*, Сеул, Корея) як ефективні варіанти лікування ЕД [3,4]. Кожен інгібітор ФДЕ-5 має певний біохімічний механізм, який інгібує ФДЕ-5 і тим самим індукує ерекцію пеніса.

Однак існує певна варіабельність моменту початку дії та тривалості періоду дії між лікарськими засобами (ЛЗ), які (при призначенні лікарями) вибираються відповідно до власних терапевтичних характеристик кожного ЛЗ. З точки зору пацієнта, специфічні засоби, як правило, відбираються (і приймаються) переважно відповідно до власної сексуальної поведінки. Зазначені фактори впливають на призначення, що роблять лікарі [5].

Однією з недавно впроваджених змін у схемі застосування інгібітору ФДЕ-5 є низька доза, яка приймається щодня (регулярне застосування). Докази, одержані в базових наукових дослідженнях показали, що добові дози інгібіторів ФДЕ-5 можуть покращити еректильну функцію (ЕФ) і мати ряд корисних ефектів на кавернозне тіло пеніса [6]. Крім того, з точки зору пацієнта, вступати в статеві зносини можна без тривоги. Це може забезпечити впевненість і задоволення пацієнтам, які схильні порівнювати результати лікування з попереднім досвідом спонтанних, «позапланових» спроб статевого акту до розвитку ЕД [7]. Подальше вивчення тривалості дії інгібіторів ФДЕ-5 необхідне для щоденного застосування в низьких дозах або звичайних схем прийому інгібіторів ФДЕ-5. Відповідно до результатів доклінічних досліджень, фармакокінетичний профіль уденафілу включають характеристики: $T_{\max} = 0,8-1,3$ години і $T_{1/2} = 7,3 - 12,1$ годин [8-10]. Проте, тривалість дії не була раніше ретельно досліджена в процесі клінічних випробувань. Практичне знання «часового вікна», доступного для статевого акту, буде корисним для пар, які планують займатися сексом. З огляду на вищезазначене обґрунтування, це дослідження було проведено для оцінки ефективності уденафілу при ЕД протягом 12 годин після введення разової дози.

Методи

Дизайн дослідження (план експерименту)

Було проведено багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване паралельне дослідження, яке проходило в чотирьох різних центрах, розташованих у Кореї, відповідно до чинних нормативних документів Належної клінічної практики (GCP) та Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та відповідно до етичних принципів Гельсінкої декларації. Пацієнти, включені в дослідження, були набрані **проспективно** і послідовно з чотирьох урологічних центрів. Письмова інформована згода була отримана від кожного пацієнта до рандомізації. Було дозволено попереднє застосування інших інгібіторів ФДЕ-5, але пацієнти, які не реагували на них, були виключені з цього дослідження. Спочатку пацієнти, які були відібрані в дослідження, мали 4-тижневий період лікування без медикаментозних (та інших) засобів, протягом якого вони мали робити спроби статевого акту як мінімум у чотири окремі дні, при цьому не менше, ніж у половині цих спроб спостерігалася невдача. Згодом пацієнти були рандомізовані (випадковим відбором) в групи, що отримували або плацебо, або уденафіл в дозі 100 мг. На підставі результатів клінічних випробувань уденафілу (Фаза I і II) пацієнтам було дозволено приймати досліджувані препарати (уденафіл або плацебо), за необхідності, запиваючи водою **у період до** 12 годин до статевого акту, але не перевищувати одну дозу на день у даному дослідженні [9, 10]. Протягом 4-х тижневого періоду лікування оцінювалась переносимість ЛЗ кожним пацієнтом і відповідь на препарат; відповіді на питання, що вивчались в дослідженні, фіксувались в **анкетах** (щоденниках). Зафіксовано кількість застосованого препарату, кількість спроб статевого акту, змінні показників первинної та вторинної ефективності. Щоденники були роздані пацієнтам під час візитів № 1 і 2. Під час першого візиту пацієнтам було надано інструкції щодо ведення щоденника (**заповнення анкет**). Під час клінічних випробувань щоденники були заповнені, під час наступного візиту – здані у медичні центри, а потім – **проаналізовані**. Після закінчення 4-

тижневої стадії лікування для оцінки віддалених небажаних ефектів (побічної дії) було також проведено **заключне** обстеження.

Суб'єкти

Були набрані чоловіки у віці 19 – 70 років, що мають принаймні 6-місячний анамнез розвитку ЕД органічної, психогенної або змішаної етіології, що знаходяться в стабільних, моногамних відносинах з сексуальним партнером-жінкою. Чоловіки за наявності наступних умов були виключені з дослідження: анатомічні дефекти пеніса; наслідки травми хребта (спинного мозку); радикальна простатектомія або радикальна тазова хірургія в анамнезі, первинний діагноз іншого статевого розладу, гіперпролактинемія, низький рівень тестостерону, недостатньо контрольований діабет або проліферативна діабетична ретинопатія, значний неконтрольований психічний розлад, анамнез активної виразкової хвороби (протягом 1 року до скринінгу); основні гематологічні, ниркові або печінкові аномалії в анамнезі, а також – недавно перенесені (протягом попередніх 6 місяців) серцево-судинні захворювання, інсульт або інфаркт міокарда, серцева недостатність, нестабільна стенокардія чи аритмія (з небезпекою для життя), крім того – алкоголізм або зловживання психоактивними речовинами в анамнезі. Пацієнти також виключались з дослідження, якщо вони отримували регулярне лікування нітратами, антикоагулянтами (за винятком низьких доз аспірину), засобами групи андрогенів, антиандрогенів або приймали тразодон. Попереднє застосування інших інгібіторів ФДЕ-5 було дозволено, але з цього дослідження були виключені пацієнти, які раніше не реагували на лікування. Одночасне застосування інших препаратів для лікування ЕД було заборонено. Щоб мінімізувати можливі взаємодії ЛЗ, у дослідженні не допускалось паралельне лікування еритроміцином, циметидином, кетоконазолом, індинавіром а також вживання грейпфрутового соку,

Первинна змінна для оцінки ефекту (результативності) лікування

Первинною змінною для оцінки ефективності була відповідь пацієнтів на Запитання 3 "Опитувальника **сексуального** профілю" (Питання Q3: «Чи була ваша ерекція достатньою для повноцінного статевого акту з еякуляцією?»). Ефективність була оцінена після кожної спроби статевого акту після прийому удеафілу або плацебо.

Вторинна змінна для оцінки ефекту (результативності) лікування

Вторинною змінною для оцінки ефективності була відповідь пацієнтів на Запитання 2 Опитувальника (Питання Q2: «Чи Ви були в **змісті ввести** пеніс в вагіну партнерки?»), яка була оцінена після кожної спроби статевого акту після прийому удеафілу або плацебо. Додаткова ефективність включала в себе будь-яку зміну від базового рівня в оцінках домену ЕФ Міжнародного **опитувальника** індексу ерекції (ІЕФ), розраховану після порівняння загальних балів з питань 1-5 та 15 з опитувальника ІЕФ, оцінених в базовому періоді та після 4 тижнів лікування уденафілом або плацебо [11-13]. Порівняльний аналіз проводився між двома групами щодо змінної ефективності.

Небажані події та фармакологічна безпека

Під час дослідження спостерігались та фіксувалися всі небажані ефекти. Для кожної небажаної події дослідники оцінювали серйозність, інтенсивність (легкий, середній та важкий ступінь) та відношення до досліджуваного препарату (встановлена, ймовірна, можлива, малоймовірна, відсутня або неможливо оцінити). При кожному відвідуванні були оцінені життєві ознаки (артеріальний тиск і пульс, в положенні сидячи і стоячи) та клінічні лабораторні показники (гематологія, біохімія крові та аналіз сечі). Також була кожному пацієнту була проведена 12-канальна електрокардіографія під час скринінгу (візит 1) і під час курсу лікування, на тиждень 0 (візит 2) та 4 (візит 3).

Статистичні методи

Всі аналізи ефективності були проведені з використанням даних про популяцію, що підлягає лікуванню, яка включала всіх рандомізованих пацієнтів, які одержали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та принаймні одну дійсну оцінку після лікування. Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення *SPSS 12.0* для *Windows* (Inc., Chicago, IL, USA). Частка відповідей "так" на Питання Q2 та Q3 (тобто показники успішності) була проаналізована за допомогою парного тесту Ст'юдента. Міжгрупові відмінності у співвідношенні «так» для відповідей на Питання Q2 та Q3 були проаналізовані за допомогою послідовного коваріантного аналізу (*RM ANCOVA*) зі скоригованими коваріатами або методом випадкових таблиць. Міжгрупові відмінності для домену ІЕФ-ЕФ були проаналізовані за допомогою методу *RM ANCOVA* з корекційними коваріатами. Для аналізу фармакологічної безпеки були використані 90% довірчі інтервали 90% для

підрахунку кількості небажаних явищ, що мали місце та частоти пацієнтів, які зазнали побічних ефектів. Міжгрупові порівняння виконувалися за допомогою тесту «Хі-квадрат» або точних тестів Фішера. Неперервні лабораторні дані були проаналізовані з використанням пакету програм *RM ANCOVA*, а будь-які зміни лабораторних показників від норми до аномальних були проаналізовані як множина, використовуючи тест Макнемара.

Результати

Суб'єкти

Сто чотири пацієнти були рандомізовані і були визначені як прийнятні для досліджуваної популяції: 51 суб'єкт – в групу плацебо та 53 – в групу уденафілу. З них один пацієнт не одержав оцінку ефективності після базового періоду, оскільки він відмовився від інформованої згоди, залишивши 50 хворих у групі плацебо. У початковому періоді дослідження не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами щодо демографічних або клінічних характеристик (Табл. 1). Більшість пацієнтів у кожній терапевтичній групі мали ЕД органічної або змішаної етіології. З усіх пацієнтів, включених до даного дослідження, оцінка показників домену ПЕФ-ЕФ на початковому етапі становила 94% та 94,7% у групах плацебо та уденафілу, відповідно. Було встановлено, що до вступу в це дослідження 58,8% пацієнтів у групі плацебо та 71,7% в групі уденафілу мали попередній досвід прийому інгібіторів ФДЕ-5. Діагноз «артеріальна гіпертензія» був найпоширенішим серед зареєстрованих супутніх захворювань.

Таблиця 1. Демографічні характеристики популяції (до лікування)

	Плацебо (N = 51)	Уденафіл у дозі 100 мг (N = 53)	Значення P
Середній вік: роки *	52,24 ± 9,56	53,57 ± 9,39	0.4760
Зріст: см *	168,8 ± 5,84	169,7 ± 5,22	0.4130
Маса тіла: кг *	69,0 ± 9,37	70,22 ± 8,53	0.5210
Анамнез ЕД: роки *	3.4 ± 4.4	3,5 ± 3,9	0.9416
Етіологія ЕД: N (%) *			
Органічна	42 (82,35%)	45 (84,91%)	0.3443
Психогенна	2 (3,92%)	0 (0%)	
Змішана	7 (13,73%)	8 (15,09%)	
Тяжкість показника доменної оцінки ЕД-ЕФ: N (%) **			
Тяжка ЕД (<11)	3 (5,88%)	6 (11,32%)	0,6326
Помірна (11-16)	21 (41,18%)	23 (43,4%)	
Слабо-помірна (17-21)	26 (50,98%)	22 (41,51%)	
Незначна (22-25)	1 (1,96%)	2 (3,77%)	
Попередній досвід прийому інших інгібіторів ФДЕ-5: N (%)**	30 (58,82%)	38 (71,7%)	0,1677
Супутні захворювання: N (%) *			
Гіпертонія	7 (13,73%)	8 (15,09%)	0.8425
Печінкова дисфункція	7 (13,73%)	8 (15,09%)	0.8425
Розлади центральної нервової системи	1 (1,96%)	1 (1,89%)	0,9781
Діабет	8 (15,69%)	3 (5,66%)	0,0965
Дисліпідемія	5 (9,80%)	6 (11,3%)	0.7455
Інші ендокринні та супутні розлади	0 (0%)	2 (3,77%)	0,1613
Анамнез тютюнопаління: N (%)			
Куріння під час дослідження	17 (33,33%)	22 (41,5%)	0,1258
Не палить, або экс-курець	34 (66,67%)	31 (58,5%)	0,1587

* Значення виражаються як середнє ± стандартне відхилення. Оцінка дисперсійним аналізом

** оцінка по тесту Хі-квадрат

ІТТ = необхідність лікування; ЕД = еректильна дисфункція; ФДЕ-5 = фосфодіестераза типу 5.

Процедура

Кожному пацієнту був наданий один флакон, що містив 20 таблеток (досліджувані препарати, уденафіл у дозі 100 мг або плацебо). Частота сексуальних спроб статевого акту в протязом періоду дослідження склала $12,6 \pm 5,3$ і $14,1 \pm 5,4$ рази в групах плацебо і уденафілу, відповідно. Два епізоди статевих актів протязом 12 годин між дозуванням і спробами статевого акту були зареєстровані у одного пацієнта (група плацебо), і ці епізоди були виключені з аналізу.

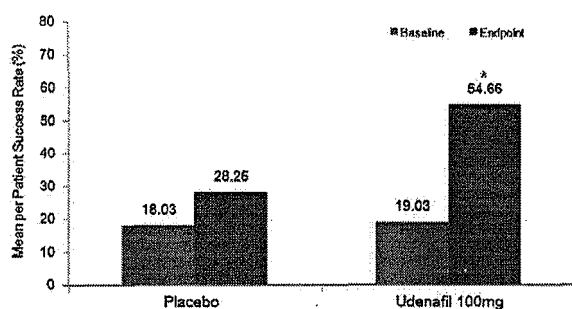
Первинна змінна результативності (ефекту)

У пацієнтів, які отримували уденафіл, в середньому було показано значно більше поліпшення для кожної успішної спроби статевого акту (Питання Q3), у порівняння з пацієнтами, які отримували плацебо. Середня здатність кожного чоловіка підтримувати ерекцію до закінчення статевого акту складала 54,7% в групі уденафілу порівняно з 28,3% для групи плацебо (Діаграма 1).

Вторинна змінна результативності (ефекту)

Питання Q2

Для Питання Q2 - середні показники спроб успішного проникнення становили 73,2% для групи плацебо і 82% групи уденафілу (Діаграма 2). Обидві групи пацієнтів показали поліпшення середніх показників спроб успішного проникнення, проте відмінності від базової лінії не були статистично значущими в обох групах (не було значимої різниці між двома групами).

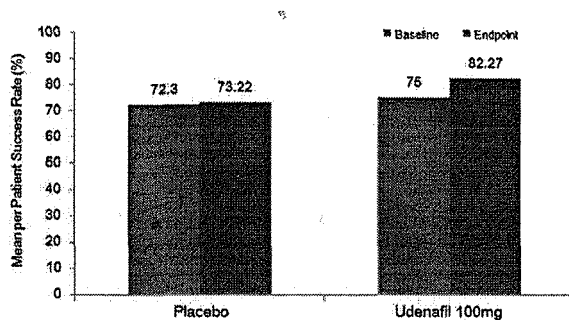


Діаграма 1. Середні показники успішності у пацієнтів, які повідомляли про здатність підтримувати ерекцію, достатню для успішного статевого акту в базовому періоді попередньої оцінки та після 4 тижнів лікування.

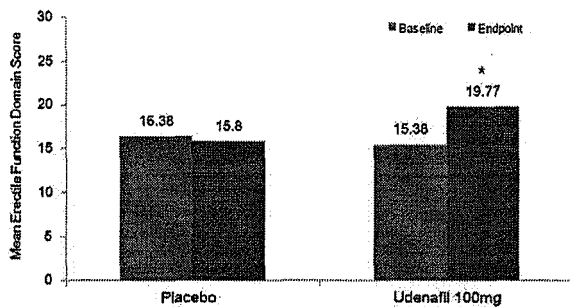
* $P < 0,0001$ порівняно з плацебо.

Домен IIEF-EF

Аналіз відмінностей в кожній групі показав, що група уденафілу показала статистично значуще поліпшення щодо зміни від базової лінії (бальна оцінка) домену IIEF-EF (плацебо, $-0,58 \pm 0,67$ проти уденафілу, $4,40 \pm 0,84$; $p < 0,0001$). Коли порівнювали відмінності від базової лінії між візитами, статистично достовірне поліпшення спостерігалось в групі лікування уденафілом ($P < 0,0001$) (Діаграма 3).



Діаграма 2. Середні показники успішності проникнення (звіти кожного пацієнта), початково і через 4 тижні лікування.



Діаграма 3. Вплив уденафілу на Міжнародний індекс еректильної функції Домену еректильної функції (лікування протягом 4 тижнів). * $P < 0,0001$, у порівнянні з плацебо.

Тим не менш, ніяких істотних (статистично значимих) поліпшень не спостерігалось в групі плацебо. Крім того, відсоток пацієнтів, які відповідали "поверненням до норми" показників домену **ІІЕФ-ЕФ** на тиждень 4, був значно вищим ($P < 0,0001$) для групи уденафілу порівняно з групою плацебо (6% для плацебо і 24% уденафілу).

Безпека та переносимість

Під час дослідження лише один пацієнт у групі уденафілу припинив лікування через побічну реакцію (зубний біль). Більшість небажаних ефектів були легкими або середніми за тяжкістю, під час дослідження або періоду спостереження не було повідомлено серйозних побічних ефектів. Звичайні повідомлення, пов'язані з лікуванням, включали дискомфорт у шлунку, **припливи**, головний біль та закладеність носа (табл. 2). У будь-якій групі не було виявлено клінічно значущих змін в показниках лабораторних досліджень, електрокардіограм або артеріальному тиску.

Таблиця 2 Частота пов'язаних з лікуванням небажаних подій (АЕ)

Небажані реакції	Кількість небажаних явищ (Кількість пацієнтів)	
	Плацебо (N = 50)	Уденафіл по 100 мг (N = 53)
Припливи		1 (1)
Головний біль	2 (2)	1 (1)
Закладеність носа		1 (1)
Дискомфорт у животі		2 (2)
Зубний біль		1 (1)
Всього	2 (2)	6 (6)

Обговорення

Лікарський засіб уденафіл був розроблений в Кореї. Це селективний інгібітор ФДЕ-5, його ефективність та безпека були добре вивчені в ряді досліджень [3]. Відповідно до результатів доклінічних досліджень, уденафіл, як було повідомлено, має $T_{1/2} = 7,3 - 12,1$ години [9,10]. Однак, клінічне дослідження, що розглядається, є першим, де була проведена ретельна оцінка тривалості дії уденафілу. Частка пацієнтів у групі уденафілу в дозі 100 мг, які відповідали "так" на Питання Q3 (підтримання належної ерекції), первинна змінна ефективності збільшилася з 19,03% (початкового рівня) до 54,66% після 4-тижневого періоду лікування. Суттєво поліпшення спостерігалось при лікуванні уденафілом (35,63%) порівняно з плацебо (10,23%). Зокрема, враховуючи успішність на

рівні 70.08% для Питання Q3, що спостерігалася в дослідженнях, коли уденафіл в дозі 100 мг приймали за 30 хв. - 8 годин до статевому акту [3], рівень успішності для уденафілу, що приймався за 12 годин до статевому акту в цьому дослідженні можна вважати значним.

Вторинна змінна для оцінки ефективності в цьому дослідженні, Питання Q2 (успішне проникнення) не показала суттєвих відмінностей у період 4-тижневого лікування в порівнянні з вихідним рівнем в обох досліджуваних групах. Це не узгоджується з дослідженнями, проведеними Пайк та співавт.[3], який показав, що показник успіху був значно кращим, ніж вихідний рівень після 12-тижневого застосування уденафілу в дозах 100 та 200 мг. Невідповідність між відповідями до Питання Q2 і Питання Q3, ймовірно, пов'язана з тим, що в порівнянні з Питанням Q3 (18,03% та 19,03%) у обох групах спостерігався порівняно високий рівень базової лінії **успішності проникнення**, про яку йдеться в Питанні Q2 (72,3% та 75%). Це означає, що учасники, швидше за все, страждають від **корпоральної** вено-оклюзійної хвороби. Пряма роль артеріальних захворювань як причини розвитку ЕД у цій когорті могла бути лише вторинною або значною мірою обмеженою. Інша додаткові показники вторинної ефективності: показники EF домену ПЕФ значно покращилися на 28,6% після 4-тижневого періоду лікування, порівняно з базовим рівнем у групі уденафілу, проте цього не спостерігалось в групі плацебо.

Інгібітори ФДЕ-5 для лікування ЕД мають одну й ту ж фармакологічну мішень, але їх **відмінні** хімічні структури призводять до різних фармакокінетичних профілів та можливих різних застосувань. Хоча існують різноманітні методологічні проблеми з кожним дослідженням та оцінкою переваг [14], основною причиною переваги тадалафілу в деяких дослідженнях є його відносно більша тривалість дії, ніж у інших препаратів [15]. Більше того, активний інгібітор ФДЕ-5 з тривалою дією може забезпечити можливість другого статевому акту наступного дня з однаковою якістю ерекції [16]. Добре відомо, що частота статевих актів тісно пов'язана з сексуальним задоволенням [17]. Цікаво, що в одному дослідженні було показано, що прихильність **жінок до чоловіків** була подібною при використанні тадалафілу або силденафілу, причому деякі жінки віддавали перевагу тадалафілу через розслаблення, тривалі сексуальні переживання та задоволення [18]. Незважаючи на те, що ступінь зміни статевої поведінки не є однорідною по всьому географічному регіону [19], попередні користувачі силденафілу цитрату **з часом** змінили **свої** статеві зносини та **сексуальну** поведінку при **застосуванні** препаратів під час дії тадалафілу з відповідними інструкціями щодо дозування; частка спроб статевому акту на пацієнта, що мав місце > 4 години після прийому дози, була значно вищою під час лікування тадалафілом, ніж у період лікування силденафілом [20]. Ці пацієнти повідомили про поліпшення впевненості в собі, спонтанності статевому життя та меншої тривожності. Якщо пацієнти зможуть зменшити свою стурбованість, тривалість дії інгібіторів ФДЕ-5 є важливим чинником.

Однак, навпаки, було повідомлено, що, незважаючи на різні фармакокінетичні профілі, дія інгібіторів ФДЕ-5 та їх використання залишаються досить подібними [21].

Опубліковані досить небагато результатів спеціалізованих досліджень щодо тривалості дії інгібіторів ФДЕ-5. Для силденафілу **описана** тривалість дії залежить від авторів. Препарат може бути ефективним у значимій частині популяції чоловіків з ЕД протягом принаймні 4 години [22], 10 годин [23] або максимум 12 годин [24] після прийому. Всі ці дані дозволяють припустити, що тривалість дії силденафілу суттєво перевищує його кінцевий період напів-виведення, приблизно на 4 години [25]. Були запропоновані деякі молекулярні механізми, які могли б пояснити таку тривалу дію інгібіторів ФДЕ-5. До них відносяться персистенція біохімічних ефектів після того, як інгібітор виводиться з клітин, **та утримання** ЛЗ в клітинах гладкої мускулатури та судинних пеніса [26,27]. З іншого боку, у випадку з уденафілом його фармакокінетичний профіль включає: $T_{max} = 0,8 - 1,3$ години і $T_{1/2} = 7,3 - 12,1$ години [9,10]. Тому, можливо, ефект зберігається навіть довше, ніж 12 годин, які були **підтверджені** в цьому дослідженні. Отже, для подальшого вивчення тривалості періоду дії уденафілу, який, очевидно, більше 12 годин, очевидна доцільність подальших досліджень.

Інгібітори ФДЕ-5 з тривалим періодом дії надають пацієнтам з ЕД та їх партнерам можливість лікування, що може забезпечити більшу гнучкість у статевому житті та потенційно меншу тривогу, пов'язану з відновленням сексуальної активності. Проте, інгібітори ФДЕ-5 з короткою дією можуть бути **переважними** для чоловіків або пар при занепокоєнні щодо тривалості небажаних ефектів. У нашому дослідженні небажані події, пов'язані з уденафілом, були подібними до тих, які зазвичай

спостерігались в інших дослідженнях інгібіторів ФДЕ-5. До них відносилися дискомфорт у шлунку (животі), припливи, головний біль, закладеність носа та зубний біль. Уденафіл не показав потенціал індукувати міалгію або відхилення у сприйнятті кольорів (вплив на зір), що є одним з глибоких (класо-специфічних) небажаних ефектів тадалафілу та силденафілу [5].

Вищезазначений мінімум небажаних ефектів очевидно пов'язаний з раніше зареєстрованими сприятливими фармакокінетичними характеристиками, включаючи більшу селективність уденафілу по ФДЕ-5, що було раніше показано у дослідженнях *in vitro* [9,10].

Необхідно відзначити окремі обмеження даного дослідження. По-перше, ми виключили пацієнтів, які не відреагували на попередню терапію інгібіторами ФДЕ-5. Метою даного дослідження було оцінити, чи може ефективність разової дози уденафілу (100 мг) тривати до 12 годин після прийому. Тому для даного дослідження не підходили складні пацієнти, яким потрібні високі дози інгібіторів ФДЕ-5 або застосування додаткової терапії з самостійними ін'єкціями. По-друге, коротка тривалість дослідження (4 тижні), безсумнівно, є обмеженням, оскільки це може мати вплив на переоцінку або недооцінку показників ефективності ЛЗ. Останнє потенційне обмеження цього дослідження полягало в тому, що причини ЕД у досліджуваних не були детально оцінені, що призвело до невідповідності між відповідями на Питання Q2 та Питання Q3 Опитувальника у даному дослідженні. Це обмеження також вносить певні питання, чи результати однаково застосовні для пацієнтів з ЕД різної етіології.

Виходячи з результатів проведеної оцінки, ефективність лікування ЕД уденафілом для через 12 годин після введення разової дози є значною. Фіксована доза 100 мг та тривалість лікування, що були використані в нашому дослідженні, можуть обмежувати ефективність уденафілу, яка спостерігалась. Крім того, у Питанні Q2 опитувальника, яке задавалось у дослідженні не було виявлено суттєвих відмінностей у показнику ефективності. Таким чином, можуть бути корисні масштабніші клінічні випробування з більшою тривалістю лікування, при застосуванні гнучкого режиму дозування уденафілу, із залученням більш різноманітної популяції пацієнтів.

Висновки

Уденафіл у дозі 100 мг був ефективним і добре переносився в досліджуваній групі пацієнтів з ЕД, без серйозних побічних ефектів. Отриманий показник успішного статевого акту був значно вищий у групі уденафілу, в період часу до 12 годин після введення разової дози. Виходячи з цих даних, уденафіл може бути надійним варіантом лікування у пацієнтів, які потребують спонтанного відновлення еректильної функції і бажають успішного статевого акту протягом періоду ефективності препарату.

Декларація

Це дослідження було організовано (спонсоровано) Компанією «Dong-A Pharmaceutical Co.» (Дослідження No: DA8159 ED III Частина II).

Відповідний автор: Нам Чол Парк, MD, PhD, урологія,
Національний університет медицини Пусан, 305, Гудок-Ро Сео-Гу, Пусан 602-739, Корея.
Тел: 82-51-2407351; Факс: 82-51-2475443; Електронна пошта: pnc@pusan.ac.kr

Конфлікт інтересів: Відсутній