

# Підтверджуюче терапевтичне дослідження з оцінки безпеки та ефективності лікарського засобу Зидена® (Уденафіл) для лікування еректильної дисфункції у чоловіків з цукровим діабетом

Ду Джеон Мун, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>1</sup>

Дей Юл Янг, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>2</sup>

Чунг Хьюй Лі, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>3</sup>

Тай Янг Ах, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>4</sup>

Квеон Сік Мін, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>5</sup>

Квангсунг Парк, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>6</sup>

Йонг Кван Парк, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>7</sup>

Джи Йонг Кім, доктор медичних наук (MD, PhD)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Відділення урології, Медичний коледж Корейського університету, Сеул, Корея;

<sup>2</sup> Відділення урології, Медичний коледж університету Халім, Сеул, Корея;

<sup>3</sup> Відділення урології, Медичний коледж університету Кюнгхе, Сеул, Корея;

<sup>4</sup> Відділення урології, медичний коледж університету Ульсан, Сеул, Корея;

<sup>5</sup> Інститут клінічних досліджень Пайка, Університет Інже, Пусан, Корея;

<sup>6</sup> Відділення урології, медичний коледж Національного університету Чонн, Кванджу, Корея,

<sup>7</sup> Відділення урології, Медична школа Національного університету Чонбук, Чончжу, Корея

DOI: 10.1111 / j. 1743-6109.2011.02268.x

## РЕЗЮМЕ

**Вступ.** Як повідомлялося в дослідженнях, пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) відчувають більш серйозні симптоми еректильної дисфункції (ЕД) і гірше реагують на терапію ЕД у порівнянні з пацієнтами з ЕД інших етіологій.

**Мета.** Це дослідження було проведено для оцінки безпеки та ефективності Уденафілу для лікування ЕД у розширеній групі пацієнтів з ЦД.

**Методи.** Багатоцентрове, плацебо-контрольоване, рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійною оцінкою дослідження з паралельними групами та використанням фіксованих доз досліджуваних препаратів. У клінічному випробуванні взяли участь 7 дослідницьких центрів у Кореї, було залучено 174 пацієнти з ЕД із ЦД. У суб'єктів, які отримували плацебо або Уденафіл по 100 мг чи 200 мг протягом 12 тижнів, проводили оцінку Міжнародного індексу еректильної функції (ІІЕФ), пацієнти заповнювали щоденник з Оцінки сексуального профілю (SEP) та реєстрували відповідь на Загальну оцінку питання (GAQ) протягом періоду дослідження.

**Основні критерії ефективності.** Первинний параметр: зміна від базової лінії для оцінки домену(ів) еректильної функції (ЕФД) ІІЕФ-ЕФД; вторинні параметри: Запитання 3 та 4 опитувальника ІІЕФ, Запитання 2 та 3 Анкети SEP, показник досягнення нормальної еректильної функції (ЕФД  $\geq 26$ ) та відповідь на GAQ («загальна оцінка питання»).

**Результати.** У порівнянні з плацебо, пацієнти, які отримували обидві дози Уденафілу, показали статистично значущі поліпшення показника ІІЕФ-ЕФД, відносно початкових показників. Проте, не спостерігалось статистично значущої різниці між групою Уденафілу по 100 мг та групою Уденафілу по 200 мг. Аналогічні результати спостерігались при порівнянні Запитання 3 та 4 опитувальника ІІЕФ, Запитання 2 та 3 Анкети SEP та відповідь на GAQ.

Відсоток суб'єктів, які мали принаймні одну небажану подію, пов'язану з досліджуваними препаратами склав 3,6%, 15,8% та 22,4% у групах плацебо, Уденафілу по 100 мг та Уденафілу по 200 мг, відповідно. Проте всі зазначені події були легкими або середньої

тяжкості. Основними небажаними подіями були припливи, головний біль, нудота, а також кон'юнктивна гіперемія.

**Висновок.** Уденафіл показав значиму ефективність при лікуванні ЕД; було продемонстроване статистично значуще поліпшення еректильної функції у пацієнтів з ЦД. Частота небажаних явищ була відносно низькою, препарат добре переноситься у пацієнтів з ЦД.

Мун Д.Д., Янг Д.Ю., Лі Ч.Х., Ах Т.Я., Мін К.С., Парк К., Парк Й.К., Кім Д.Й.

**Підтверджуюче терапевтичне дослідження з оцінки безпеки та ефективності лікарського засобу Зидена® (Уденафіл) для лікування еректильної дисфункції у чоловіків з цукровим діабетом**

J Sex Med 2011; 8: 2048-2061.

**Ключові слова.** Еректильна дисфункція; Уденафіл; цукровий діабет; фармакотерапія еректильної дисфункції у чоловіків з діабетом

J Sex Med 2011; 8: 2048-2061

© 2011 Міжнародне товариство сексуальної медицини

---

## Вступ

Еректильна дисфункція (ЕД) визначається як постійна нездатність досягти або підтримувати ерекцію, достатню для **нормального** статевого акту. Як повідомлялося, на ЕД страждають 152 мільйони чоловіків у всьому світі [1], загальна частота серед корейських чоловіків середнього віку становить 13,4% [2]. Стан ЕД є поширеним ускладненням цукрового діабету (ЦД), що виникає приблизно у 35-75% чоловіків з діагнозом ЦД [3-6]. У пацієнтів з ЦД, ЕД викликається різними етіологіями, у тому числі судинними, нейрогенними, фармакологічно індукованими та психогенними. Крім того, у пацієнтів з ЦД також зазнають ураження інші органи, що часто спричиняє серйозні серцево-судинні, неврологічні та ниркові ускладнення. Таким чином, чоловіки-пацієнти з ЦД відчувають більш серйозні симптоми ЕД та менше реагують на терапію ЕД порівняно з хворими на еректильну дисфункцію інших етіологій [7].

У теперішній час, пероральні засоби лікування ЕД найбільш широко застосовується для фармакотерапії ЕД через зручність їх використання та високу ефективність. Уденафіл - це нова активна речовина піразолопіримідинового ряду, розроблена компанією *Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd* (Сеул, Південна Корея) для лікування ЕД, яка має схожий механізм дії з силденафілом [8]. У попередніх дослідженнях Уденафілу з дозуваннями 100 мг і 200 мг (прийом «за необхідності» в діапазоні часу від 30 хв до 12 годин до статевого акту) була показана висока ефективність Уденафілу для лікування ЕД різних етіологій, а також належні показники безпеки та переносимості [9]. Проте, дане дослідження (Фаза III) було проведено для оцінки безпеки та ефективності Уденафілу для лікування ЕД у розширеній когорті пацієнтів з ЦД.

## Методи

### Популяція дослідження

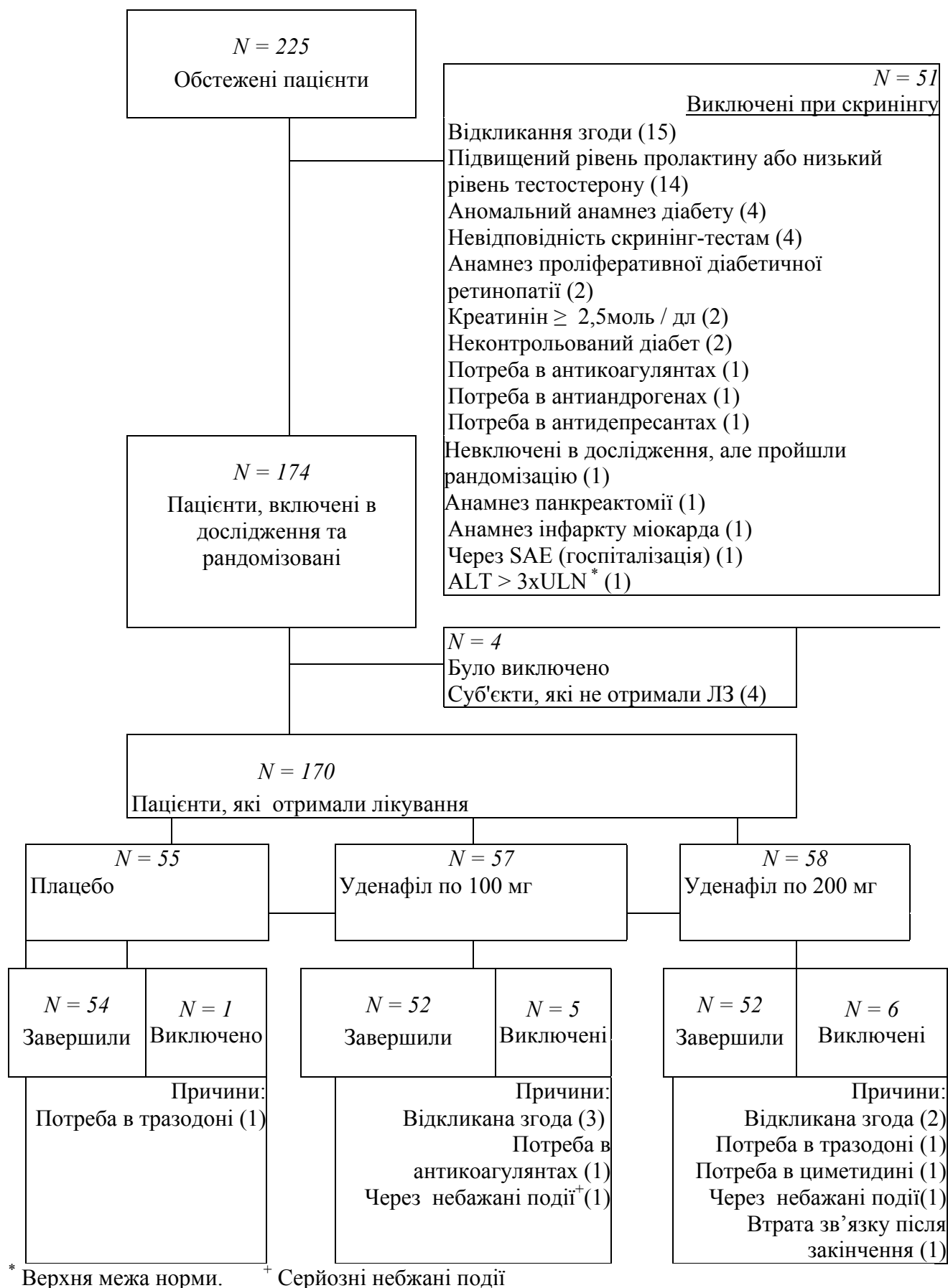
Сто сімдесят чотири пацієнти з ЕД були включені в дослідження та рандомізовані. Зарахування відбулося в семи установах в Кореї, які отримали схвалення для проведення дослідження від регуляторного органу (Корейська адміністрація з продуктів харчування та лікарських засобів) та місцевого етичного комітету. Критерії включення були наступні: пацієнти-чоловіки віком від 19 років і старше, **що** мали діагноз цукровий діабет (ЦД) типу 1 або типу 2, **та** діагноз ЕД протягом щонайменше 6 місяців, **які** мали стабільні статеві

стосунки з жінкою-партнером та могли повністю зрозуміти дослідження і були в змозі добровільно перед участю в дослідженні надати письмову інформовану згоду. Були виключені пацієнти з анамнезом інсульту, інфаркту міокарда або шунтування коронарних артерій, серцевою недостатністю, нестабільною стенокардією або небезпечною для життя аритмією, серйозними випадками гіпоглікемії (протягом останніх 6 місяців) та діабетичним кетоацидозом протягом останніх 3 років. Крім того, були виключені пацієнти з наявним слабо-контрольованим діабетом (глікозильований гемоглобін [HbA<sub>1c</sub>] > 12%), проліферативною діабетичною ретинопатією з печінковою та нирковою дисфункцією, пігментною ретинітовою рефлекторною гіпотензією (діастолічний / систолічний артеріальний тиск [DBP / SBP] <50/90 мм рт. ст. ) та /або неконтрольованою гіпертензією (DBP / SBP > 100/170 мм рт. ст.), анатомічними деформаціями статевого члена (наприклад, тяжкий кавернозний фіброз, хвороба Пейроні) та станами, що супроводжуються гіперпролактинемією або гіпотестостеронемією. Крім того, були виключені пацієнти з анамнезом ЦД, вторинного при ушкодженні підшлункової залози, хвороби Кушинга або акромегалії, ушкодженні спинного мозку, пацієнти після радикальної простатектомії або радикальної тазової хірургії та гематологічні хворі (панцитопенія, множинна мієлома та лейкемія) або порушеннями у вигляді кровотеч, які можуть спричинити пріапізм та/або наявності в анамнезі серйозних шлунково-кишкових кровотеч (наприклад, активні пептичні виразки) протягом попередніх 12 місяців. **Значні психічні розлади або зловживання наркотичними/психотропними засобами** розглядалися дослідниками як критерій недоцільності включення в дослідження. Також, були додаткові причини для виключення: протипухлинна хіміотерапія (поточний курс активного лікування), використання антикоагулянтів, застосування препаратів або прийом їжі, що інгібує основні ферменти цитохрому P450 в мікосоммах печінки людини, застосування андрогенів (наприклад, тестостерону) або анти-андрогенів, прийом тразодону; застосування засобів лікування ЕД протягом останніх 2 -х тижнів, включаючи інгібітори фосфодіестерази типу 5 (ІФДЕ-5) (такі, як Віагра<sup>®</sup>, Левітра<sup>®</sup> або Сіаліс<sup>®</sup>), інтракавернозного ін'єкційного місцевого вазодилататора, а також інших видів лікування ЕД. Всі пацієнти перед участю надали письмову інформовану згоду.

#### *Характеристика пацієнтів*

У цілому 225 пацієнтів надали письмову інформовану згоду на участь у даному дослідженні та пройшли скринінгове обстеження (Діаграма 1). З них 51 пацієнт був виключений. Серед 174 суб'єктів, які були визнані як відповідні критеріям та які взяли участь у дослідженні, чотири суб'єкти припинили дослідження до введення **препаратів** через відкриття згоди. Таким чином, загалом 170 суб'єктів прийняли принаймні одну дозу подвійного сліпого лікування, **згідно плану рандомізації**.

Основні причини для виключення 51 суб'єктів з дослідження були наступні: відкриття згоди суб'єкта, невідповідність критеріям скринінгових тестів, **підвищений рівень пролактину** або низький рівень тестостерону, невідповідність по діабетичним критеріям, анамнез проліферативної діабетичної ретинопатії, рівень креатиніну сироватки крові  $\geq 2,5$  мг / дл.



Діаграма 1. Характеристика пацієнтів, що брали участь у дослідженні та розподіл по групам

Серед загальної кількості 174 суб'єктів, які взяли участь у дослідженні, за винятком тих чотирьох суб'єктів, які відмовилися від згоди на дослідження до введення досліджуваного препарату, 170 пацієнтів лікували із застосуванням плацебо, **Уденафіл по 100 мг** або **Уденафіл по 200 мг**. З цих 170 суб'єктів, 12 суб'єктів припинили участь у дослідженні, а 158 осіб закінчили дослідження. Кількість суб'єктів, що завершили дослідження для кожної групи складала 54, 52 та 52, для груп плацебо, **Уденафілу по 100 мг** та **Уденафілу по 200 мг** відповідно. Кількість суб'єктів, які припинили дослідження, становила 1, 5 і 6 для плацебо, **Уденафіл по 100 мг** та **Уденафіл по 200 мг** відповідно. Основними причинами 12 випадків припинення дослідження були відмова від згоди не через побічні ефекти (п'ять суб'єктів), серйозні побічні ефекти, безумовно не пов'язані з досліджуваними **препаратами** (один суб'єкт - розлад адаптації, викликаний психологічним стресом через особисті обставини та у одного суб'єкта стенокардія, **що** виникла під час фізкультурних вправ приблизно через 102 години після прийому дози, загалом – **два учасники**), використання заборонених лікарських засобів (антикоагулянти, циметидин і тразодон, **всього** – чотири суб'єкти) і неможливість повернення або втрата зв'язку (один суб'єкт).

#### *Демографія та характеристики пацієнтів*

Як показано в Таблиці 1, практично не було відмінностей між трьома групами лікування у демографічних даних та базових характеристиках. Групи лікування добре збалансовані за віком (діапазон 34 - 73 роки), зростом (158 - 185 см) і масою тіла (49-109 кг). Вони не **мали** значимих міжгрупових відмінностей. Що стосується базового інтерв'ю (відбору для включення), анамнезу ЕД та рівня HbA1c, то між групами лікування не спостерігається суттєвої різниці.

Статистично значимі відмінності спостерігались між **центрами** дослідження щодо **анамнезу** куріння, тривалості ЕД, етіології ЕД та попереднім застосуванням ФДЕ-II. Таким чином, для аналізу ефективності було **проведено коригування** для **зазначених** внутрішніх різниць відносно базового показника.

Що стосується наявних супутніх станів, то пацієнти з сечостатевиими розладами **мали** найбільшу частку (17,0%). Жоден суб'єкт не **мав у анамнезі** алергії, а два (3,6%) пацієнти групи плацебо **раніше мали** гіперчутливість до лікарських засобів.

#### *Дизайн дослідження (план експерименту)*

Було проведено багатоцентрове, плацебо-контрольоване, рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійною оцінкою дослідження з паралельними групами **та** використанням фіксованих доз досліджуваних препаратів.

**Таблиця 1.** Демографічні дані і вихідні характеристики досліджуваних суб'єктів

|   | Плацебо<br>(N = 57)       |        | Уденафіл           |        |                    |        | Значе-<br>ння P |                     |        |
|---|---------------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|-----------------|---------------------|--------|
|   |                           |        | 100 мг<br>(N = 58) |        | 200 мг<br>(N = 59) |        |                 | Всього<br>(N = 174) |        |
| Демографічні показники                          | Середнє ± SD, мін і макс. |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Вік (рік)                                       | 54,89 ± 8,18              |        | 55,47 ± 8,54       |        | 54,44 ± 7,92       |        | 54,93 ± 8,18    |                     | 0,7961 |
| Висота (см)                                     | 168,95 ± 4,33             |        | 169,84 ± 5,23      |        | 169,41 ± 4,96      |        | 169,40 ± 4,84   |                     | 0,6129 |
| Маса тіла (кг)                                  | 70,25 ± 8,03              |        | 72,52 ± 11,13      |        | 70,61 ± 9,29       |        | 71,16 ± 9,57    |                     | 0,4113 |
| Базове інтерв'ю                                 |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Анамнез паління (%)                             |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Поточний курець                                 | 16                        | (28,1) | 21                 | (36,2) | 17                 | (28,8) | 54              | (31,0)              | 0,5140 |
| Ні  | 22                        | (38,6) | 16                 | (27,6) | 16                 | (27,1) | 54              | (31,0)              |        |
| Пасивний  | 19                        | (33,3) | 21                 | (36,2) | 26                 | (44,1) | 66              | (37,9)              |        |
| Споживання алкоголю (%)                         |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Так   | 35                        | (61,4) | 36                 | (62,1) | 42                 | (71,2) | 113             | (64,9)              | 0,4643 |
| Ні  | 22                        | (38,6) | 22                 | (37,9) | 17                 | (28,8) | 61              | (35,1)              |        |
| Анамнез ЕД                                      |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Тривалість ЕД (роки)                            | 3,67                      | ± 2,93 | 3,4                | ± 2,47 | 3,22               | ± 2,83 | 3,45 ± 2,74     |                     | 0,6800 |
| Етіологія ЕД                                    |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Число (%)                                       |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Органічна                                       | 42                        | (73,7) | 43                 | (74,1) | 43                 | (72,9) | 128             | (73,6)              | 0,9879 |
| Психогенна                                      | 0                         | (0,0)  | 0                  | (0,0)  | 0                  | (0,0)  | 0               | (0,0)               |        |
| Змішана   | 15                        | (26,3) | 15                 | (25,9) | 16                 | (27,1) | 46              | (26,4)              |        |
| Базовий рівень серйозності (оцінка домену ЕФ)   |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Число (%)                                       |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Тяжка (<10)                                     | 16                        | (28,1) | 18                 | (31,0) | 16                 | (27,1) | 50              | (28,7)              | 0,3543 |
| Серйозна (11-16)                                | 31                        | (54,4) | 22                 | (37,9) | 27                 | (45,8) | 80              | (46,0)              |        |
| Помірна (17-21)                                 | 9                         | (15,8) | 17                 | (29,3) | 12                 | (20,3) | 38              | (21,8)              |        |
| Незначна (22-25)                                | 1                         | (1,8)  | 1                  | (1,7)  | 4                  | (6,8)  | 6               | (3,5)               |        |
| Попереднє застосування інших інгібіторів ФДЕ-5- |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Число (%)                                       |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| Тести на діабет                                 |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| НbA <sub>1c</sub>                               |                           |        |                    |        |                    |        |                 |                     |        |
| <7,0%   | 23                        | (40,4) | 30                 | (51,7) | 26                 | (44,1) | 79              | (45,4)              | 0,5048 |
| 7,0% до 9,5%                                    | 28                        | (49,1) | 20                 | (34,5) | 28                 | (47,5) | 76              | (43,7)              |        |
| 9,5% до 12,0%                                   | 6                         | (10,5) | 8                  | (13,8) | 5                  | (8,5)  | 19              | (10,9)              |        |

Показники P були розраховані з використанням тесту хі-квадрат або точного тесту Фішера для порівняння суб'єктів, а також ANOVA для порівняння середніх значень ЕД = еректильна дисфункція ; НbA<sub>1c</sub> = глікозильований гемоглобін; ФДЕ5 = фосфодіестераза типу 5.

**Таблиця 2** Оцінка і графік відвідувань

| Період дослідження  | Обстеження |              |                  |   |    | Контрольний дзвінок (6-7 днів Після лікування) | Передчасне припинення |
|---|------------|--------------|------------------|---|----|--|-----------------------|
|   | Скринінг   | Базова лінія | Період лікування |   |    |  |                       |
| Номер візиту  | 1          | 2            | 3                | 4 | 5  |  |                       |
| Тиждень   | -4         | 0            | 4                | 8 | 12 |  |                       |
| Критерії включення та виключення                              |            |              |                  |   |    |  |                       |
| Медичний анамнез  | •          |              |                  |   |    |  |                       |
| Маса тіла   | •          |              |                  |   |    | •  | •                     |
| Рандомізація  |            | •            |                  |   |    |  |                       |
| Видача препаратів дослідження <sup>1</sup>                    |            | •            | •                | • |    |  |                       |
| Життєво важливі ознаки <sup>2</sup>                           |            | •            | •                | • | •  |  | •                     |
| Медичний огляд  |            |              |                  |   |    |  |                       |
| Лабораторна оцінка <sup>3</sup>                               |            |              |                  |   |    | •  | •                     |
| Тести на діабет (HbA) <sup>4</sup> (серологічні) <sup>5</sup> |            |              |                  |   |    | •  | •                     |
| Тести на гормони <sup>6</sup>                                 |            |              |                  |   |    |  |                       |
| ЕКГ <sup>7</sup>  |            |              |                  |   |    | •  | •                     |
| ІІ ЕФ опитувальник <sup>8</sup>                               |            | •            | •                | • | •  |  | •                     |
| Задоволеність життям <sup>9</sup>                             |            | •            |                  |   |    | •  | •                     |
| GAQ <sup>10</sup>   |            |              |                  |   |    | •  | •                     |
| Видача пацієнтам щоденних карток                              | •          | •            | •                | • |    |  |                       |
| Збір у пацієнтів щоденних карток                              |            | •            | •                | • | •  |  | •                     |
| Небажані події  |            | •            | •                | • | •  | •  | •                     |

1) Суб'єктам було доручено приймати досліджувані ЛЗ за час від 30 хвилин до 12 годин до **очікуваного** статевого акту.

2) Артеріальний тиск і частота пульсу були виміряні при скринінгу і через 4 тижні (0, 8, 12 візит)

3) Включена **лабораторна оцінка** гематології / коагуляції крові, біохімія крові та аналіз сечі.

4) Лабораторні оцінки проводились під час скринінгу та 12 тижні.

5) HbA1c вимірювали при скринінгу та на 12 тижні.

Серологічні тести (для вірусу імунодефіциту людини та гепатиту В / С) проводились лише під час попереднього огляду

6) Сироваткові концентрації пролактину і сумарного тестостерону вимірювалися лише при скринінгу.

7) ЕКГ вимірювали під час скринінгу та 12 тижнів.

8) Виконано **на тижні 0** для встановлення базових значень та при кожному відвідуванні протягом періоду лікування (4, 8 та 12 тижнів).

9) Виконано **на тижні 0**, та в кінці періоду лікування (тиждень 12).

10) Виконано в кінці періоду лікування (тиждень 12).

Е СГ = електрокардіограми; GAQ = глобальна оцінка питания; HbA1c = глікозильований гемоглобін; ІІЕФ = Міжнародний індекс еректильної функції

Наприкінці 4-тижневого періоду без лікування, пацієнти, які були визнані як такі, що відповідають критеріям включення, під час скринінгу були рандомізовані на одну з трьох груп (плацебо, Уденафіл по 100 мг та Уденафіл по 200 мг) за допомогою подвійного сліпого методу. Графік обстежень та відвідування даного дослідження детально описані в Таблиці 2. Досліджуваним суб'єктам було запропоновано відвідувати центр дослідження (клініку) кожні 4 тижні протягом 12-тижневого періоду лікування. Один наступний телефонний дзвінок був запланований через 6-7 днів після завершення періоду лікування. Щоб отримати рандомізацію під час візиту 2 (тиждень 0) після завершення попереднього періоду, всі пацієнти повинні були відповідати наступним умовам: (i) пацієнти намагалися здійснити статеві акти принаймні чотири рази в чотири окремі дні протягом 4-х тижневого попереднього періоду, мали показник невдач  $\geq 50\%$ ; та (ii) оцінка домену еректильної функції (ЕФД) склала  $\leq 25$ , згідно з оцінкою Міжнародного індексу еректильної функції (ІЕФ), що проводилася під час візиту 2 (тиждень 0). Кожний суб'єкт повинен був здійснити візит до дослідницького центру кожні 4 тижні протягом 12-тижневого періоду лікування; потім був запланований контрольний дзвінок через 6-7 днів після завершення періоду лікування.

### **Базова оцінка (показники та змінні)**

#### *Ефективність*

Для оцінки ефективності всім суб'єктам було необхідно надати відповіді на 15 запитань опитувальника ІЕФ на візитах 2, 3, 4 та 5, відповідно. Під час кожного візиту суб'єкту дослідження було запропоновано надати досліднику щоденну картку пацієнта, в якій містилася інформація про застосування досліджуваних лікарських засобів та про спроби статевих актів протягом останніх 4 тижнів. Після кожної сексуальної спроби суб'єкти повинні були відповісти на п'ять запитань Анкети сексуального профілю (Анкета профілю SEP) в щоденній картці пацієнта (щоденнику), що видавались під час кожного візиту (візити 1-4). Первинним показником ефективності була 12-тижнева зміна від базової лінії для оцінки ІЕФ-ЕФД, розрахованої як сума балів з Q1 до Q5 та Q15. Параметри вторинної ефективності - 12-тижнева зміна від базової лінії в ІЕФ Q3 та Q4 та середнім процентним відсотком «так» відповідей на Питання Q2 та Q3 анкети з проханням: «Ви могли ввести свій пеніс у вагіну партнерки?» (Запитання Q2) та «Чи тривала у Вас ерекція досить довго, щоб ви успішно закінчили статевий акт?» (Запитання Q3). Додаткові параметри ефективності включали відповідь на глобальну оцінку питання (GAQ): «Чи поліпшило лікування впродовж останніх 4 тижнів Вашу ерекцію?» (Відповідь була «так» або «ні»), та відсоток пацієнтів, які досягли оцінок ЕФД відповідно до нормальної еректильної функції ( $EF \geq 26$ ).

#### *Безпека*

Після отримання письмової інформованої згоди, побічні ефекти, які виникли у досліджуваних суб'єктів, оцінювались дослідником під час кожного візиту. Будь-які зміни в стані суб'єктів та всі випадки небажаних подій, що виникли протягом періоду дослідження, були детально описані та зареєстровані. На додаток до спонтанних повідомлень суб'єктів, появу небажаних явищ виявляли з використанням опитування пацієнта при кожному відвідуванні та оцінці життєвих ознак (артеріальний тиск у положенні «сидячи / стоячи» і частота пульсу), огляд лікаря, лабораторний аналіз (гематологія, біохімія крові та дослідження сечі), 12-канальна електрокардіограма та/або інші оцінки. Вся інформація про кожну небажану подію, включаючи ознаки та симптоми, тривалість, ступінь тяжкості, причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом, вжиті заходи та результати були детально описані у файлі небажаних подій у формі звіту (повідомлення) про випадки небажаних ефектів.

#### *Статистичний аналіз*

Аналіз даних цього дослідження проводився за допомогою двох різних методів: аналізу наміру до лікування (ІТТ) та аналізу результатів за протоколом (РР). Серед усіх суб'єктів, які взяли участь у дослідженні, було проведено аналіз ІТТ для пацієнтів з адекватними даними



для оцінки ефективності. Для аналізу РР використовувались дані, отримані від пацієнтів, які були включені в аналіз ІТТ та завершили дослідження, без будь-яких значимих відхилень від протоколу.

Коли виявлялось пропущене значення для змінної ефективності або дані суб'єкта, який відмовився від завершення дослідження, використовувався останній спосіб перенесення результату спостереження, в якому було замінено відсутнє значення на останній **показник, зафіксований** у суб'єкта (інтерполяція та екстраполяція). Оскільки метою даного дослідження було продемонструвати вищу ефективність застосування Уденафілу порівняно з плацебо, аналіз ІТТ проводився як первинний статистичний аналіз.

Для аналізу змін даних внутрішньогрупових відвідувань і міжгрупових відмінностей були використані аналіз повторних вимірювань дисперсії (*ANOVA*) і *PM ANOVA*, відповідно. Для численних порівнянь було використано тестування множинного діапазону Дункана. Різницю між групами при оцінці GAQ та частці досягнення нормальної ЕФ порівнювали за допомогою тесту (критерію)  $\chi^2$ -квадрат. Всі тести статистичної значущості були двосторонніми при значущому рівні 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ), а всі статистичні аналізи проводились за допомогою **пакету програм SAS** версії 8.2 (*SAS Institute Inc., Cary, NC, USA*).

Окрім цього, для вивчення значимо ефективних коваріатів **був запланований** аналіз підгруп по первинній змінній ефективності. Таким чином, був використаний коваріантний аналіз (*ANCOVA*) для кожного коваріата (наявність гіпертензії, тривалості ЕД, попереднього застосування ІФДЕ-5, НbA1c 3 рівня), - показників, від яких очікували вплив на первинну змінну ефективності у порівнянні з вихідним рівнем оцінки ЕФД. Класифікація кожної підгрупи була проведена належним чином, з урахуванням фактичного розподілу даних дослідження.

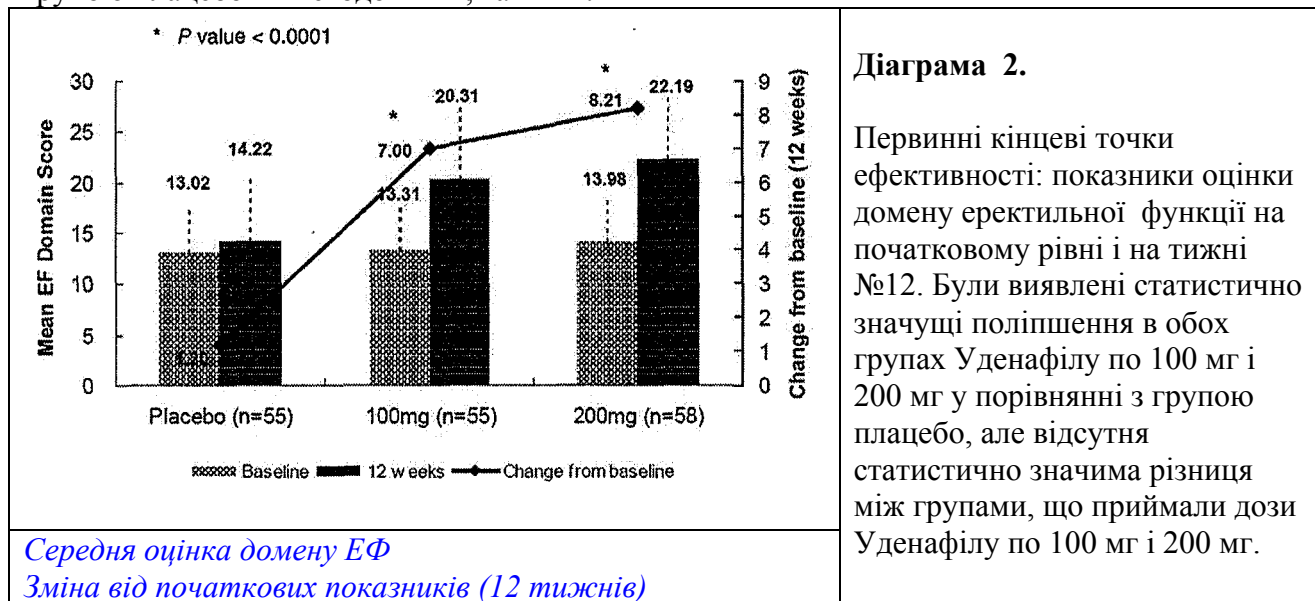
## Результати

### *Ефективність*

Після **коригування, значимі** відмінності між дослідницькими центрами у демографічних даних і вихідних характеристиках, статистично значущі відмінності в первинних значеннях ефективності між дослідницькими центрами **не спостерігалися** ( $P = 0,0527$ ). Це вказує на те, що, хоча всі коваріати не були початково добре збалансовані серед дослідницьких центрів, дисбаланс між центрами не є достатньо великим, щоб перешкоджати оцінці первинної змінної ефективності. Відповідно, аналіз ефективності здійснювався без коригування міжцентрових відмінностей.

Що стосується первинної кінцевої точки ефективності (середня зміна від базової лінії для **оцінки** ЕФД), як аналізу ІТТ і РР з використанням моделі *ANOVA*, були показані істотні відмінності в середніх показниках зміни від базової лінії для бальної оцінки ЕФД на 12-й тиждень візиту в усіх групах лікування ( $P < 0,0001$ ) (Діаграма 2). Тест множинного діапазону Дункана також показав статистично значуще поліпшення в обох групах **Уденафілу** (دوزи по 100 мг і 200 мг) в порівнянні з групою плацебо (аналіз ІТТ і РР,  $p < 0,001$ ), але не була виявлена суттєва (статистично значима) різниця між дозами для груп Уденафілу по 100 мг і 200 мг (аналіз ІТТ,  $P = 0,6335$ , аналіз РР,  $P = 0,6850$ ) Для обох популяцій ІТТ і РР, внутрішньогруповий аналіз відмінностей результатів між відвідинами показав, що статистично значуще поліпшення показників ЕФД спостерігалися у пацієнтів, що приймали **Уденафіл по 100 мг і 200 мг**, але не у пацієнтів групи плацебо. Тобто, значима зміна у порівнянні з вихідним рівнем для ЕФД (бали) спостерігалася в точках часу 4, 8 тижнів, і 12 для груп Уденафілу по 100 мг і 200 мг (аналіз ІТТ і РР,  $p < 0,0001$ ), але не в групі плацебо (аналіз ІТТ,  $P = 0,1655$ , аналіз РР,  $P = 0,4620$ ).

Що стосується кінцевих точок вторинної ефективності (середні зміни від базового рівня для запитань Анкети ІЕФ Q3 та Q4, інших питань ІЕФ, запитань Q2 та Q3 Анкети SEP, GAQ та відсоток пацієнтів, які досягли нормальної ЕФ [показник ЕФД  $\geq 26$ ]). Статистично значущі поліпшення спостерігалися в групах Уденафілу для доз 100 мг та 200 мг у порівнянні з групою плацебо як методом ІТТ, так і РР.



Діаграма 2.

Первинні кінцеві точки ефективності: показники оцінки домену еректильної функції на початковому рівні і на тижні №12. Були виявлені статистично значущі поліпшення в обох групах Уденафілу по 100 мг і 200 мг у порівнянні з групою плацебо, але відсутня статистично значима різниця між групами, що приймали дози Уденафілу по 100 мг і 200 мг.

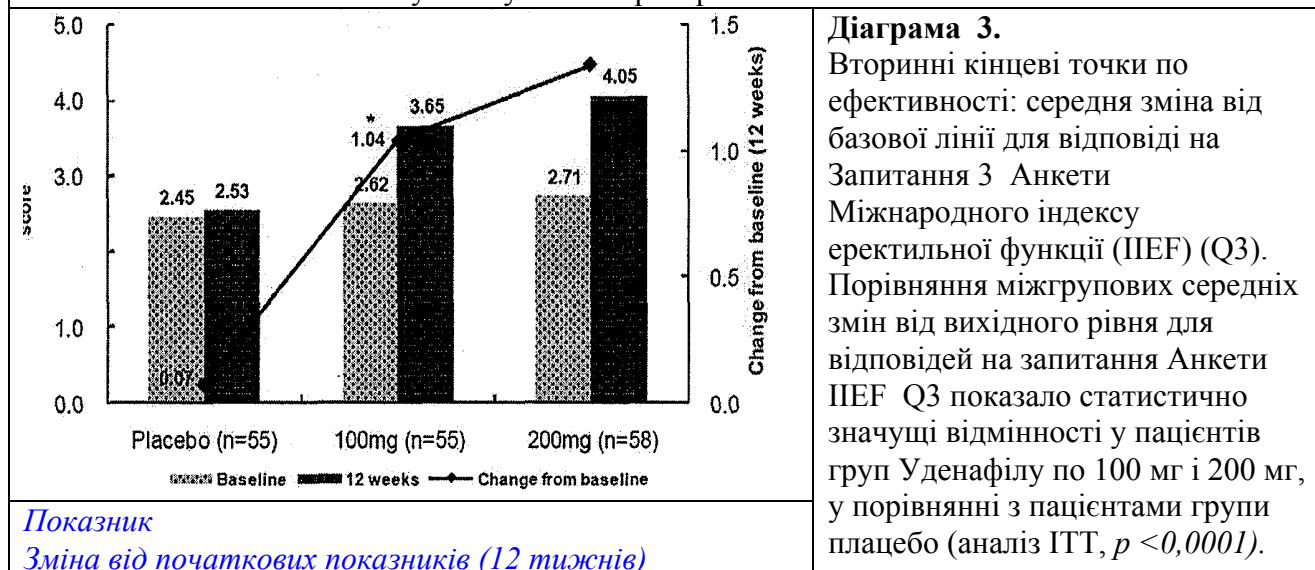
### Середня оцінка домену ЕФ

#### Зміна від початкових показників (12 тижнів)

Порівняння міжгрупових середніх змін від вихідного рівня для відповідей на запитання Анкети ІЕФ Q3 і Q4 показало статистично значущі відмінності у пацієнтів груп Уденафілу по 100 мг і 200 мг, у порівнянні з пацієнтами групи плацебо (аналіз ІТТ,  $P < 0,0001$  для Q3 та Q4; Аналіз РР,  $P = 0,0003$  для Q3,  $p < 0,0001$  для Q4). Порівняння внутрішньогрупових відмінностей у відповідях на запитання Анкети ІЕФ Q3 і Q4 між візитами показали статистично значущі поліпшення для обох груп Уденафіл по 100 мг і 200 мг, але не в групі плацебо (аналіз ІТТ і РР,  $p < 0,0001$  для Q3 і Q4) (Діаграми 3 і 4).

Зміни від базової лінії на 12 тижні для відповідей на інші запитання Анкети SEP ІЕФ (задоволення від статевого акту [IS], досягнення оргазму [OF], сексуальне бажання [SD], і загальне задоволення [OS]) були зіставлені між групами лікування з допомогою пакету програм ANOVA, а внутрішньогрупові відмінності між візитами були проаналізовані з допомогою програми RM ANOVA.

Q3. Протягом останніх 4 тижнів, коли ви намагаєтеся мати статеві зносини, як часто Ви могли **ввести** статевий член у вагіну своєї партнерки? \*



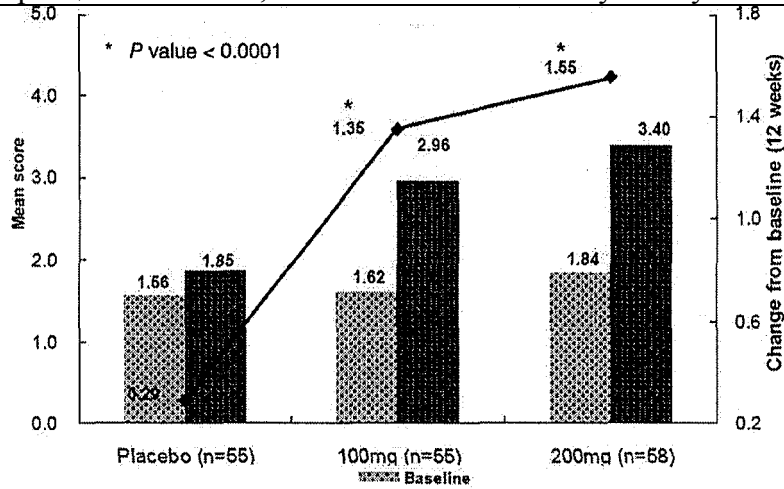
Діаграма 3.

Вторинні кінцеві точки по ефективності: середня зміна від базової лінії для відповіді на Запитання 3 Анкети Міжнародного індексу еректильної функції (ІЕФ) (Q3). Порівняння міжгрупових середніх змін від вихідного рівня для відповідей на запитання Анкети ІЕФ Q3 показало статистично значущі відмінності у пацієнтів груп Уденафілу по 100 мг і 200 мг, у порівнянні з пацієнтами групи плацебо (аналіз ІТТ,  $p < 0,0001$ ).

### Показник

#### Зміна від початкових показників (12 тижнів)

Q4: За останні 4 тижні, під час статевого акту, як часто Ви були в змозі підтримувати ерекцію після того, як ввели статевий член у вагіну своєї партнерки?

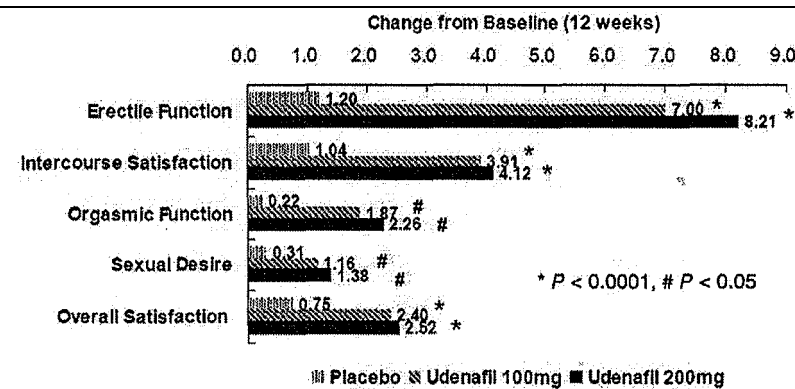


**Діаграма 4.**

Вторинні кінцеві точки по ефективності: середня зміна від вихідного рівня для відповідей на Запитання 4 Анкети Міжнародного індексу еректильної функції (ІЕФ) (Q4). Міжгрупове порівняння середніх змін від базової лінії для відповідей на запитання Анкети ІЕФ Q4 показало статистично значущі відмінності у пацієнтів груп Уденафілу по 100 мг і 200 мг, у порівнянні з пацієнтами групи плацебо (аналіз ІТТ,  $p < 0,0001$ ).

*Середнє значення показника  
Зміна від початкових показників (12 тижнів)*

В результаті були виявлені статистично значущі зміни для всіх показників домену ІЕФ (доменів) у всіх групах лікування: домену IS (аналіз ІТТ і РР,  $p < 0,0001$ ), домену QF (аналіз ІТТ,  $P = 0,0003$ , аналіз РР,  $P = 0,0004$ ), домену SD (аналіз ІТТ,  $P = 0,0327$ , аналіз РР,  $P = 0,0048$ ), і домену ОС (аналіз ІТТ і РР,  $P < 0,0001$ ). Тестування декількох діапазонів Дункана також показало суттєві покращення у всіх показниках домену опитувальника ІЕФ для груп Уденафілу по 100 та 200 мг у порівнянні з групою плацебо. Проте, не спостерігались суттєві дозові відмінності між групами Уденафілу по 100 мг та 200 мг (Діаграма 5).



*Зміна від початкових показників (12 тижнів)*

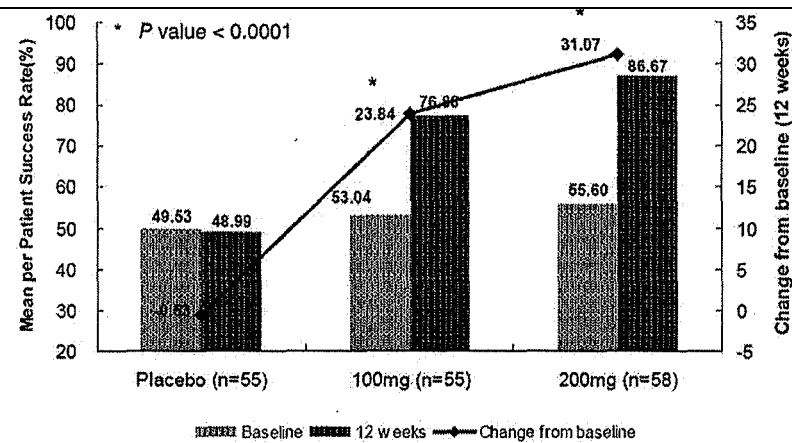
**Діаграма 5.**

Вторинні кінцеві точки ефективності: середня зміна від базової лінії для кожного показника домену ІЕФ. Були виявлені статистично значущі зміни для всіх показників (доменів) Міжнародного індексу еректильної функції (ІЕФ) у всіх групах лікування: домену задоволеності від статевого акту ( $p < 0,0001$ ), домену досягнення оргазму ( $P = 0.0003$ ), домену сексуального бажання ( $P = 0.0327$ ) і домену загального задоволення ( $P < 0.0001$ ). Тестування декількох діапазонів Дункана також показало суттєві покращення у всіх показниках (доменах) опитувальника ІЕФ для груп введення Уденафілу по 100 та 200 мг у порівнянні з групою плацебо. Проте суттєві дозові відмінності не спостерігались між групами Уденафілу 100 та 200 мг.

Показники відповіді "так" на запитання Q2 та Q3 Анкети (тобто, показники успішності) порівнювалися в групах та між групами лікування, і результати представлені на Діаграмах 6 та 7. На початковому етапі 49,53% пацієнтів групи плацебо, 53,04% та 55,60% груп лікування відповіли «так» на запитання Q2, і не було суттєвої різниці серед трьох груп ( $P > 0,05$ ) (Діаграма 6). На початковому етапі, по відповідям на Запитання Q3, 7,5% чоловіків

групи плацебо, 7,16% та 7,44% груп активного лікування могли підтримувати ерекцію досить довго, щоб завершити статевий акт з еякуляцією (Діаграма 7). Порівняння міжгрупових відмінностей з використанням ANOVA показало статистично значущі відмінності (аналіз ITT і PP,  $p < 0,0001$ ). Тестування декількох діапазонів Дункана також показало суттєві покращення в групах Уденафілу по 100 мг та 200 мг у порівнянні з групою плацебо

### Запитання SEP Q2: Ви були в змозі ввести пеніс у вагіну партнерки?



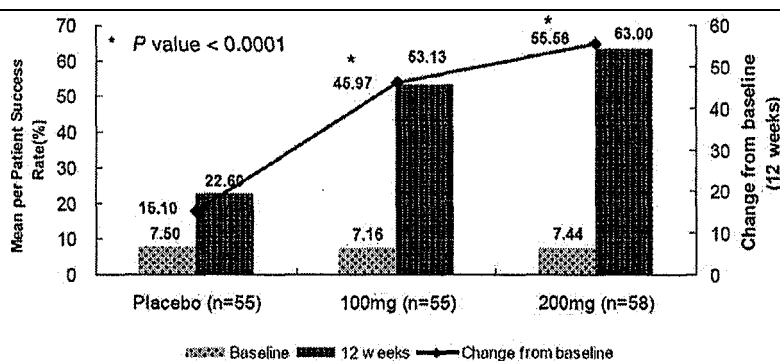
#### Діаграма 6.

Вторинні кінцеві точки по ефективності: відповідь на питання оцінки сексуального профілю (профіль SEP), Запитання 2 (Q2, показник проникнення). Зміна від базової лінії на 12 тижні показала статистично значущі зміни у відповідях на запитання Q2 у групах Уденафілу по 100 мг та 200 мг порівняно з групою плацебо ( $P < 0,0001$ ).

*Середній показник успіху (%) у пацієнтів  
Зміна від початкових показників (12 тижнів)*

Вказано міжгрупові порівняння як у популяції ITT, так і в PP з групою плацебо. Внутрішньогруповий парний t-тест переходу від базової лінії на 12-му тижні виявив статистично значущі зміни у відповідях на запитання Q2 і Q3 груп Уденафілу в дозах 100 мг і 200 мг, у порівнянні з групою плацебо (аналіз ITT і PP,  $P < 0,0001$ ).

### Запитання SEP Q3: Чи тривала у Вас ерекція досить довго, щоб закінчити секс з еякуляцією?



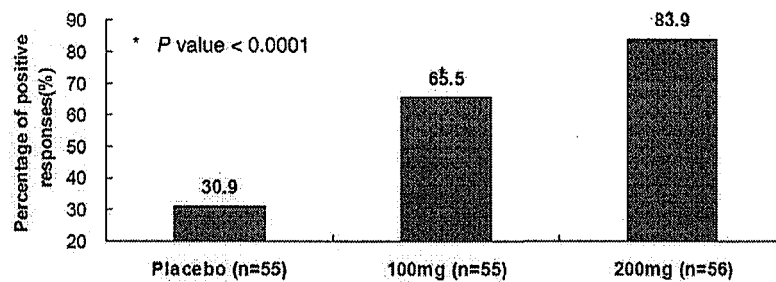
#### Діаграма 7.

Вторинні кінцеві точки по ефективності: відповідь на сексуальне зіткнення профіль (профіль SEP) Запитання 3 (Q3; акт показник успіху). Зміна рівня базової лінії на 12 тижні виявила статистично значущі зміни для Запитання Q3 у групах Уденафіл по 100 мг та 200 мг у порівнянні з групою плацебо ( $P < 0,0001$ ).

*Середній показник успіху (%) у пацієнтів  
Зміна від початкових показників (12 тижнів)*

Частка суб'єктів, які відповіли "так" на Запитання GAQ на 12-му тижні, які відчули поліпшення ерекції протягом останніх 4 тижнів лікування (відповідь на «глобальну оцінку питання»), порівнювали між групами лікування, із застосуванням тесту хі-квадрат. Отримані результати представлені на Діаграмі 8. Спостерігалися істотні відмінності між групами лікування (аналіз ITT і PP,  $p < 0,0001$ ). Частка респондентів, які ствердно відповіли на GAQ була значно вище у пацієнтів груп Уденафілу (100 мг і 200 мг), ніж для суб'єктів групи плацебо (аналіз ITT і PP,  $p < 0,0001$ ).

GAQ: Чи лікувальна терапія, яку ви приймаєте протягом останніх 4 тижнів, покращила Вашу ерекцію?



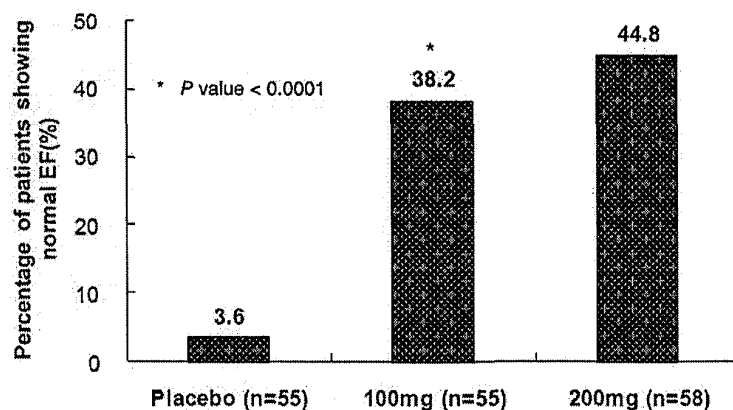
*Відсоток позитивних відповідей*

#### Діаграма 8.

Вторинні кінцеві точки по ефективності: глобальна оцінка питання (GAQ; задоволеність якістю ерекції) на тижні спостережень № 12. Наявні значимі відмінності між групами між групами лікування ( $P < 0,0001$ ).

Частка респондентів, які позитивно відповіли на GAQ, була значно більшою у пацієнтів з Уденафілом (по 100 мг і 200 мг у групі разом), ніж у пацієнтів з плацебо ( $P < 0,0001$ ).

Відсоток пацієнтів, які після лікування досягли оцінок ЕФД, що відповідали нормі ЕФ ( $\geq 26$ ) від базових показників  $< 25$ , порівнювали між групами лікування, використовуючи тести хі-квадрат. Отримані результати представлені на Діаграмі 9. Спостерігалися значимі відмінності між групами лікування (аналіз ІТТ і РР,  $p < 0,0001$ ), що вказує на значно вищий відсоток пацієнтів, які досягли нормальної функції для пацієнтів груп Уденафілу (100 мг і 200 мг, **об'єднана популяція**), ніж для групи плацебо (аналіз ІТТ і РР,  $p < 0,0001$ ). Відсоток пацієнтів, які досягнули нормальної ЕЕ на 12-му тижні, був вищим у пацієнтів із **Уденафілу по 200 мг** у, ніж у пацієнтів на 100 мг, але різниця не була статистично значною.



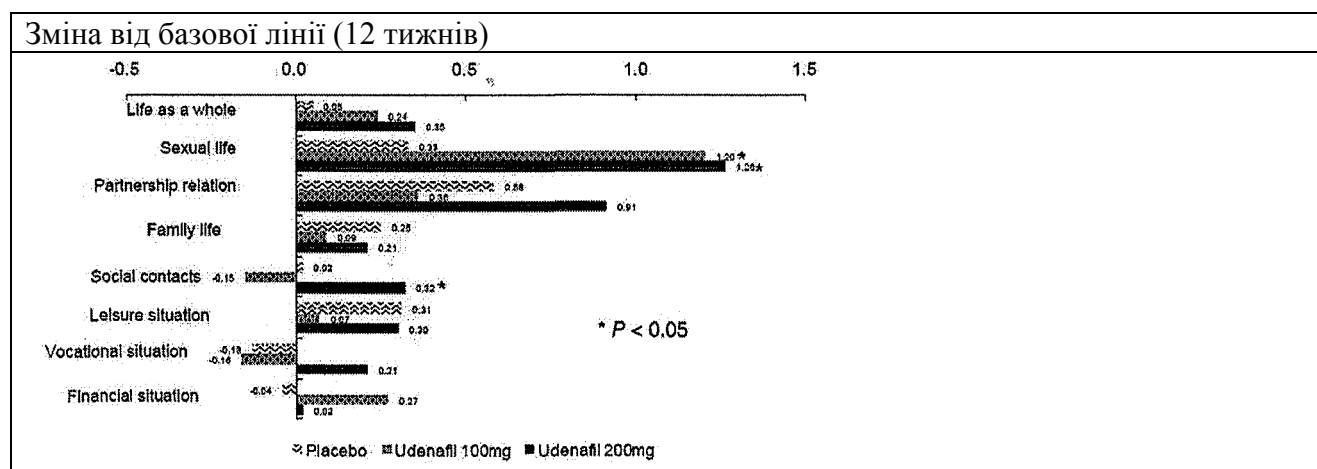
*Відсоток пацієнтів, що досягли нормальної ЕФ (%)*

#### Діаграма 9.

Вторинні кінцеві точки по ефективності: відсоток пацієнтів, які досягли нормальної еректильної функції (ЕФ; оцінка  $\geq 26$  домену еректильної функції), що спостерігалися на тижні №12. Наявні значимі відмінності для груп лікування ( $P < 0,0001$ ), що вказує на значно вищий відсоток пацієнтів, які досягли нормальної функції для пацієнтів груп Уденафілу (100 мг і 200 мг в поєднанні), ніж пацієнтів в групі плацебо ( $p < 0,0001$ ). Відсоток пацієнтів, які досягли нормальної ЕФ на 12-му тижні був вище у пацієнтів групи Уденафілу по 200 мг, ніж для 100 мг, але різниця не була статистично значущою.

Що стосується задоволеності статевим життям, аналіз по ІТТ та РР показав, що відповідь на запитання про "задоволеність від сексуального життя" була значно покращена у групах **Уденафіл по 100 мг** та 200 мг у порівнянні з групою плацебо, але не було пов'язана з дозовими відмінностями між групами Уденафілу по 100 мг і 200 мг (Діаграма 10). Що

стосується наявності гіпертонії, на 12-му тижні, істотні відмінності в змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД не спостерігалось в показнику конверсії до норми (аналіз ІТТ,  $P = 0,8090$ ; аналіз РР,  $P = 0,4076$ ). Що стосується тривалості стану ЕД, на 12-му тижні, істотні відмінності в змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД не спостерігалось відповідно до тривалості ЕД (аналіз ІТТ,  $P = 0,4020$ ; аналіз РР,  $P = 0,4157$ ).



### Діаграма 10

Вторинні кінцеві точки по ефективності: Задоволеність життям. Що стосується «задоволення від сексуального життя», спостерігалися значимі поліпшення для обох груп Уденафілу по 100 мг і 200 мг, у порівнянні з групою плацебо ( $p < 0,0001$ ). Що стосується «контактів з друзями і знайомими», істотна відмінність не спостерігалось в групах плацебо і Уденафіл по 100 мг, в той час як значиме збільшення спостерігалось в групі Уденафілу по 200 мг в популяції ІТТ ( $P = 0,0301$ ).

Крім того, в відношенні попереднього застосування ІФДЕ-5, на 12-му тижні, істотні відмінності в змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД не спостерігалось незалежно від попереднього застосування ІФДЕ-5 (аналіз ІТТ,  $P = 0,16$ ; аналіз РР,  $P = 0,4247$ ). Для рівня  $HbA_{1c}$ , значення  $HbA_{1c}$  при скринінг - тесті було розділено на три категорії:  $< 7,0\%$ ,  $7,0-9,5\%$ ,  $a > 9,5\%$ . На 12-му тижні, істотні відмінності в змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД не спостерігалось відповідно до рівнів  $HbA_{1c}$  (аналіз ІТТ,  $P = 0,6089$ ; аналіз РР,  $P = 0,8930$ ). Аналіз підгруп не буде висвітлений в цій публікації, так як відсутні дані по коваріатам (наявність гіпертензії, тривалість ЕД, попереднього застосування ІФДЕ-5,  $HbA_{1c}$  3 рівня), не вказано істотний вплив на первинну змінну по ефективності.

### Безпека

У даному дослідженні, безпеку досліджуваних препаратів аналізували з використанням даних, отриманих від усіх пацієнтів, які були зареєстровані і рандомізовані в одну з трьох досліджуваних груп і прийняли щонайменше одну дозу досліджуваного препарату після рандомізації. З 174 пацієнтів, рандомізованих по групах лікування (57, 58, і 59 суб'єктів в групі плацебо, Уденафілу по 100 мг і Уденафілу по 200 мг, відповідно), 170 суб'єктів були включені в аналіз безпеки (55, 57 і 58 суб'єктів для груп плацебо, Уденафілу по 100 мг і Уденафілу по 200 мг у групи, відповідно), за винятком чотирьох пацієнтів, які не приймали досліджуваного препарату (два, один і один суб'єкти для груп плацебо, Уденафілу по 100 мг і 200 мг, відповідно).

Кількість небажаних ефектів, які (як вважається) мали причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом становила 3, 11 і 25 подій, що виникли у 2 (3,6%), 9 (15,8%), і 13 (22,4%) пацієнтів, які отримували плацебо, Уденафіл по 100 мг і Уденафіл по 200 мг, відповідно. Всі зазначені 39 небажаних подій були помірними за інтенсивністю і не потребували будь-яких специфічних заходів з лікування. У порівнянні з групою плацебо, в групах лікування Уденафілом мали місце значно вищі рівні небажаних ефектів, але не було

ніяких істотних відмінностей між групами **Уденафіл по 100 мг** і 200 мг. Найбільш часті побічні ефекти, пов'язані з препаратами – припливи і головний біль; частоти випадків 10% і 5% для кожної групи лікування, відповідно.

### Обговорення

Діабет (ЦД) зазвичай асоціюється з кількома супутніми захворюваннями (станами), такими як гіпертонія, гіперліпідемія і метаболічний синдром, які частіше зустрічаються у хворих на цукровий діабет, ніж в звичайній популяції і визнані як незалежні фактори ризику ЕД [10]. Були опубліковані результати кількох досліджень щодо ефективності інших засобів ІФДЕ-5 по ЕД у пацієнтів з ЦД. Тим не менш, раніше не було зроблено ніяких спроб оцінити безпеку і ефективність Уденафілу для лікування ЕД у великого числа пацієнтів з ЦД, особливо в популяції корейських чоловіків. Уденафіл є засобом ІФДЕ-5, розробленим для лікування ЕД. У доклінічних дослідженнях Уденафілу було показано, що інгібуюча концентрація 50% для ФДЕ5 становить 5 нМ, що вказує на високу інгібуючу дію на ФДЕ5 [8]. Крім того, було показано, що Уденафіл є високоселективним ІФДЕ-5, безпека якого заснована на низькому рівні впливу на інші ізоформи фосфодіестерази. Його фармакокінетичний профіль включає в себе відносно швидке всмоктування після перорального введення, з часом для досягнення пікової концентрації в плазмі в діапазоні 1 –

2 годин [11]. Незалежно від дози, період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) становить приблизно 10 годин (7 – 12 і 11 – 15 годин у корейської і кавказької раси, відповідно), що суттєво більше у порівнянні з силденафілом (3 – 5 годин) [12]. Крім того, у пацієнтів з ЕД від легкого до середнього ступеня тяжкості, одне пероральне введення разової дози 100-**Уденафілу по 200 мг** у значимо поліпшувало ЕФ з точки зору «твердості» і тривалості ерекції, а також якості статевого життя, в тому числі задоволення від статевого акту, у порівнянні з лікуванням плацебо [9]. За даними недавніх експериментальних досліджень, також було показано, що систематичне щоденне застосування ІФДЕ-5 Уденафілу є корисною та перспективною терапевтичною стратегією для запобігання прогресування діабетичної ЕД шляхом посилення впливу гена cNOS і рівнів експресії білка в каверозному тілі статевого члена хворого-діабетика[13].

Дане багатоцентрове дослідження за участю семи дослідницьких центрів у Кореї було проведено для оцінки безпеки та ефективності доз по 100 мг і **Уденафілу по 200 мг** у (ЛЗ Зидена<sup>®</sup>, засобу ІФДЕ-5, який розроблений, випускається і продається компанією *Dong-A Pharmaceutical Co., Ltd*) для лікування ЕД у чоловіків з ЦД. Для первинної змінної ефективності (зміна від базової лінії для показників ЕФД на 12-му тижні), статистично значуще поліпшення спостерігалось у пацієнтів, що приймали **Уденафіл по 100 мг** і 200 мг, відповідно, у порівнянні з пацієнтами групи плацебо. Для вторинних показників ефективності, статистично значущі відмінності між групами також спостерігалися у пацієнтів **груп** Уденафілу, в порівнянні з пацієнтами групи плацебо. Для бальної оцінки ПЕФ-EFD, лікування Уденафілом у дозі 100 мг і 200 мг показало поліпшення від > 7 і > 8 балів в середньому (в цілому 30 балів), на 12-му тижні, в порівнянні з групою плацебо. Для запитань Анкети ПЕФ Q3 і Q4, в середньому спостерігалось поліпшення > 1 балу (в цілому 5 балів) Що стосується Запитань Q2 і Q3 Анкети SEP на основі результатів щоденника, спостерігалось статистично значуще поліпшення на 12 -му тижні у групах лікування Уденафілом по 100 і 200 мг, у порівнянні з вихідними значеннями. Крім того, також спостерігалися статистично значущі відмінності між групами між Уденафілу та плацебо. Що стосується GAQ, з допомогою якого оцінка загального ефекту лікування відносно початкової точки для кожного суб'єкта, частка суб'єктів, які відповіли «так» на запитання був 65,5% і 83,9% в **групах** Уденафілу по 100 мг і 200 мг, відповідно, в порівнянні з 30,9% у групі плацебо; вказані показники збільшення були статистично значущими.

Опубліковані результати інших досліджень, що стосуються ефективності ІФДЕ-5 у хворих на ЦД. Ці дослідження використовували різні параметри первинної ефективності або описані тільки **результати** подальшої обробки. Таким чином, пряме порівняння є утрудненим. Однак

результати цих досліджень також показали ефективність і безпеку засобів групи ІФДЕ-5 у пацієнтів з ЦД. У дослідженні силденафілу, показник ІЕФ-ЕФД, значимі поліпшення були продемонстровані на 12-му тижні, у порівнянні з початковим станом ЕФД [14]. У порівнянні доменів ЕФ, Q3 і Q4 до і після введення силденафілу у пацієнтів з ЦД також показано значиме поліпшення на 12-му тижні [14]. Що стосується глобальної оцінки питання, частка суб'єктів, які відповіли «так» на запитання на 12-му тижні склала 73,6%. Терапія тадалафілом (зокрема, у дозі 20 мг) значно поліпшила ЕФ за всіма трьома змінними ефективності: ІЕФ-ЕФД, запитання Q2 і Q3 [15]. Пропорції позитивних відповідей на GAQ в групах тадалафілу 10 мг і 20 мг склала 56% і 64%, відповідно, у порівнянні з 25% в контрольній групі (обидва  $P < 0,001$ ) [15]. У дослідженні лікування варденафілом, ЛЗ варденафіл значно покращив показники успіху для Запитання Q2 і Q3 у порівнянні з вихідним рівнем і плацебо на 12-му тижні ( $P < 0,0001$ ), а лікування також статистично значимо поліпшило показник ЕФД ( $P < 0,0001$ ) по ІЕФ у порівнянні з плацебо, на додаток до оцінок для інших індивідуальних доменів ІЕФ [16].

У даному дослідженні, аналіз підгруп планувалося провести із застосуванням ефективних коваріат, по впливу на змінну первинної ефективності. Таким чином, використовували аналіз з використанням пакету програм *ANCOVA* для кожного коваріата (наявність гіпертензії, тривалості ЕД, досвід попереднього застосування ІФДЕ-5, HbA1c 3 рівня), що як очікується, може впливати на первинну змінну ефективності (зміни від вихідного рівня для бальної оцінки ЕФД). Класифікація кожної підгрупи була визначена відповідним чином з урахуванням фактичного розподілу даних дослідження.

У дослідженні тадалафілу [15], чоловіки, які приймали супутні антигіпертензивні препарати мали суттєве поліпшення ЕФ при дозі тадалафілу 20 мг; також було проведено порівняння з хворими, які не приймають антигіпертензивні засоби. Однак, в даному дослідженні для гіпертонії в анамнезі не спостерігалось істотні відмінності в змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД. В цьому дослідженні, при аналізі підгруп відповідно до тривалості ЕД, середня тривалість ЕД була 3,45 років. Для вивчення відмінностей по первинній змінній ефективності відповідно до тривалості ЕД, тривалість ЕД була розділена на три категорії:  $< 1,725$  років,  $1,725 - 3,45$  років, та  $\geq 3,45$  років. На 12-му тижні, істотні відмінності в змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД не спостерігалось відповідно до тривалості ЕД. Також відносно попереднього досвіду застосування ІФДЕ-5, на тижні №12 істотні відмінності в змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД не спостерігалось незалежно від будь-якого попереднього застосування ІФДЕ-5. У разі високих рівнів HbA1c, істотних відмінностей у змінах від вихідного рівня для оцінки ЕФД не спостерігається відповідно до рівнів HbA1c (на тижні № 12). Однак, в дослідженні силденафілу [14] встановлені значимі відмінності в середньому показнику ЕФД, показниках Q3 і Q4 в групі попереднього застосування силденафілу щодо метаболічного контролю, тривалості ЦД і ускладнень, пов'язаних з ЦД. В аналізі підгруп в даному дослідженні не було достатньої потужності, щоб забезпечити надійні результати аналізу підгруп, тому одержані дані слід інтерпретувати з обережністю; також необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити наявність чи відсутності різниці в результатах ефективності відповідно до підгруп. Це можна розглядати як обмеження дослідження.

Збільшення показника оцінки ЕФД в Запитаннях Q2 і Q3 Анкети ІЕФ після лікування ІФДЕ-5 є важливим фактором при оцінці ефективності ІФДЕ-5. Однак, збільшення балу не вказує на успішність статевих актів або нормальне статеве життя, - просто показується поліпшення статевої функції кількісно. Тому, дані з оцінки відсотку суб'єктів, що відчувають поліпшення в ЕФ до нормального рівня дуже важливі. Інші попередні дослідження ефективності ІФДЕ-5 при ЕД у хворих на ЦД не розглядали цей аспект. Таким чином, результати даного дослідження є дуже цінними і значущими в інтерпретації реального впливу Уденафілу на ЕФ у хворих на ЦД. Відсоток суб'єктів, що відчувають поліпшення ЕФ до нормального рівня на 12-му тижні (оцінка ІЕФ-ЕФД  $\geq 26$ ) був на рівні 38,2% та 44,8% в



групах Уденафілу по 100 і 200 мг, відповідно, в порівнянні з 3,6% в групі плацебо, що вказує на статистично значуще поліпшення стану після лікування Уденафілом.

Оцінка зміни задоволеності статевим життям також є відмінним інструментом для оцінки реальної ефективності Уденафілу в хворих на ЕД з ЦД. Однак, розгляду задоволеності статевим життям не вистачає в більшості інших досліджень. Таким чином, результати нашого дослідження є важливими і значущими для інтерпретації ефективності Уденафілу в хворих на ЕД з ЦД. Що стосується категорій задоволеності життям, статистично значущі поліпшення «статевого життя» і «контактах з друзями і знайомими» спостерігалися в групах Уденафілу по 100 і 200 мг, відповідно, в порівнянні з групою плацебо. Цей результат має сенс не тільки в категорії «статевого життя», а й для «соціальних контактів», які були значно поліпшені після лікування Уденафілом.

Основні зареєстровані небажані події в нашому дослідженні – припливи, головний біль, нудота і гіперемія кон'юнктиви, частота – на рівні 3,6%, 15,8% і 22,4% для плацебо, груп 100 мг і 200 мг, відповідно. У дослідженні силденафілу [14], частота небажаних ефектів, пов'язаних з препаратами лікування, специфічно не оцінювались, як наприклад, в даному дослідженні. Таким чином, ми не могли ефективно оцінити порівняні дані з безпеки для Уденафілу в хворих з ЦД. Однак, у порівнянні з частотою небажаних ефектів в дослідженні тадалафілу [15]; 31%, 39,7% і 44,4% в групах плацебо, тадалафілу 10 мг і 20 мг, наше дослідження показало, що Уденафіл спричинив менше випадків небажаних подій. З цього, що ми мали змогу оцінити, - Уденафіл добре переноситься у пацієнтів з ЕД і ЦД. Найбільш поширеними небажаними подіями, пов'язаними з лікуванням в нашому дослідженні були припливи і головний біль, що також відрізняється від результатів дослідження тадалафілу [15], де найбільш поширеним побічним ефектом була диспепсія. Тим не менше, все небажані події в нашому дослідженні були легкого ступеню тяжкості і пройшли спонтанно, без специфічних лікувальних заходів. Відносно лабораторних випробувань і життєво важливих ознак, - відсутні статистично значущі відмінності між групами, також не спостерігалися клінічно значущих змін від базової лінії, що вказує на достатню безпеку і переносимість доз Уденафілу по 100 мг і 200 мг.

У відповідності з результатами *Malavive* і співавт. [17], еректильна дисфункція у хворих на цукровий діабет тісно пов'язана з передчасною еякуляцією і зниженням лібідо. Тому зазначені автори наполягали на тому, що пацієнти ЦД, що мають один із зазначених діагнозів, повинні бути обстежені для виявлення двох інших станів [17]. Тим не менше, у нашому дослідженні хворі з гіпотестостеронемією (як відомо, пов'язано зі зниженим лібідо), були виключені на етапі набору в дослідження, і ми не розглядали вплив передчасної еякуляції на ЕФ у пацієнтів з ЦД. Таким чином, відсутність оцінок по приводу симптомів передчасної еякуляції і лібідо було одним з недоліків даного дослідження

## **Висновок**

В цілому, результати даного дослідження показали, що у пацієнтів з цукровим діабетом пероральне введення разової дози Уденафілу (таблетки по 100 мг і 200 мг) було ефективним для лікування еректильної дисфункції; показано статистично значуще поліпшення ЕФ як по шкалі ПЕФ, так і по оцінці GAQ. Частота небажаних явищ була низькою, що свідчить про те, що Уденафіл – безпечний лікарський засіб і добре переноситься пацієнтами з ЦД.

**Автор для кореспонденції:** Джи Йонг Кім, доктор медичних наук (*MD, PhD*)  
Відділення урології, Медичний коледж Корейського університету, Сеул, Корея;  
Сеул, Корея. Тел: 82-2-920-5361; Факс: 82-2-928-7864;  
Електронна пошта: [jjkim@korea.ac.kr](mailto:jjkim@korea.ac.kr)