

# УДЕНАФІЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(Оглядова стаття)

Мін Чул Чо<sup>1</sup>, Джай-Сюнґ Пайк<sup>2</sup>

**Анотація:** Еректильна дисфункція (ЕД) часто сприймається як пацієнтами, так і їх сексуальними партнерами як серйозна проблема, яка може загрожувати якості життя, психосоціальному і емоційному самопочуттю та партнерським відносинам в довгостроковій перспективі. З моменту введення в клінічну практику, інгібітори фосфодіестерази типу 5 (ІФДЕ-5) для перорального застосування, були визнані як терапія першої лінії, або «золотий стандарт» у лікуванні ЕД. На сьогодні, група препаратів ІФДЕ-5 типу вважається високоефективними, лікарським засобом, що добре переноситься, а також доступні для пацієнтів у кожній аптеці.

Уденафіл - один із препаратів групи селективних ІФДЕ-5, що став доступним в останні роки для терапії ЕД. Клінічні властивості Уденафілу характеризуються швидким початком дії, та довготривалістю ефекту, що пояснюється його фармакокінетичним профілем; дані характеристики препарату, забезпечують можливість задовольнити індивідуальні потреби кожного окремого пацієнта. Позитивні результати досліджень ефективності та переносимості Уденафілу є доказом того, що препарат може бути доречним в терапії ЕД різної етіології та тяжкості. Окрім того, Уденафіл може бути ефективним при лікуванні ЕД, на фоні такого захворювання як цукровий діабет (ЦД). Завдяки сприятливому профілю ефективності, безпеці застосування та тривалості дії препарату (12 -24 години), Уденафіл може бути альтернативним продуктом для застосування в щоденній терапії ЕД. Більшість небажаних ефектів, про які повідомлялося в ході клінічних випробувань були легкими або середніми за тяжкістю; клінічні дослідження пройшли без будь-яких серйозних небажаних явищ. В процесі клінічних випробувань найбільш часто повідомляли про головний біль та припливи, що були мимовільними та не потребували додаткової терапії. Крім того, одночасне застосування антигіпертензивних засобів або альфа-1-адреноблокаторів істотно не впливало на ефективність та безпеку Уденафілу.

**Ключові слова:** Уденафіл, Зидена, еректильна дисфункція, терапія.

<sup>1</sup> Кафедра урології, Медичний коледж університету Дунгук, Гоян, Корея;

<sup>2</sup> Кафедра урології, Медичний коледж Сеульського національного університету, Сеул, Корея

## Вступ

Еректильна дисфункція (ЕД) визначається як неможливість досягти або підтримувати ерекцію, достатню для задовільної статевої активності і є загальновизнаною проблемою з боку здоров'я, яка стосується чоловіків головним чином старше 40 років.<sup>1,2</sup> Зазвичай, ЕД пов'язана з різними супутніми захворюваннями або станами, в тому числі особливостями похилого віку, артеріальною гіпертензією (АГ), гіперліпідемією, метаболічним синдромом, комплексом симптомів нижніх відділів сечовивідних шляхів (LUTS), доброякісною гіперплазією простати (ДГПЗ, ВРН), наявністю серцево-судинних захворювань, невропатологічних станів ЦНС, психологічних факторів, цукровим діабетом (ЦД), наслідками радикальної простатектомії та застосуванням антидипресантів<sup>3-10</sup>. Крім того, останні дослідження показали, що ЕД може бути предиктором серцево-судинних захворювань, а розвиток симптомів ЕД може передувати виникненню серцево-судинної події за 2-3 роки.<sup>11-15</sup>

З метою лікування ЕД були впроваджені багато методів терапії, що є доречними з метою покращення загальної якості життя та психосоціальних аспектів пацієнта, як то емоційне благополуччя або міжособистісні відносини. На сьогодні, для лікування ЕД, доступні різноманітні методики, як то вакуумна терапія, ін'єкційні введення вазоактивних засобів, інтрауретральні супозиторії, протезування, судинна хірургія, гормональні препарати та інгібітори ФДЕ-5.<sup>5,16</sup> Серед зазначених методик лікування поява засобів ІФДЕ-5, що мають незаперечні переваги порівняно з іншими методами лікування з точки зору простоти застосування та витрат, зробило революцію в наданні медичної допомоги хворим на ЕД.<sup>18,19</sup> Засоби групи ІФДЕ-5 вважаються препаратами першої лінії для більшості чоловіків з ЕД, за наявності широкого спектру причин хвороби та великого діапазону ступеню тяжкості. На сьогоднішній день в світі для лікування ЕД були схвалені чотири ІФДЕ-5 (силденафіл, варденафіл, тадалафіл і аванафіл). Окрім цих препаратів, в 2007р., в Кореї для лікування ЕД, був зареєстрований та дозволений для вживання лікарський засіб - Уденафіл<sup>20,21</sup>.

Уденафіл (Зидена; Dong-A Pharmaceutical, Сеул, Корея), один із нових селективних засобів ІФДЕ-5, був розроблений в Кореї та схвалений для лікування ЕД в 2005 році. Його фармакокінетичний профіль включає в себе час досягнення максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі крові (t<sub>max</sub>), що становить 0,8 – 1,3 години та період напіввиведення (t<sub>1/2</sub>) в діапазоні 9,9 – 12,1 годин, що забезпечує швидкий початок дії, та її тривалість (від 12 до 24 годин)<sup>26</sup>. Молекулярна структура Уденафілу подібна до структури силденафілу цитрату (Віагра; Pfizer Inc, Нью-Йорк, США)<sup>26</sup>. Клінічна ефективність і безпека Уденафілу були оцінені в клінічних дослідженнях у чоловіків, що страждають на ЕД широкого спектру етіології або тяжкості в

кількох<sup>27-33</sup>. Таким чином, альтернатива у виборі препаратів групи ІФДЕ-5, включаючи Уденафіл, може допомогти клініцистам у розробці оптимальної терапії для індивідуальних потреб кожного пацієнта з ЕД та призначити препарат ІФДЕ-5, що має найвищу ефективність для підтримки ерекції або досягнення задоволення та найнижчого рівня небажаних ефектів. У даній оглядовій статті ми висвітлюємо доклінічні та клінічні результати ефективності та безпеки Уденафілу при лікуванні ЕД.

## Фізіологічні основи ефективності та побічної дії

ФДЕ включають в себе сімейство металлофосфогідролаз, які розщеплюють 3', 5'-циклічний фосфатний фрагмент циклічного аденозинмонофосфату (сАМР) та / або циклічний гуанозинмонофосфат (сГМР) для одержання відповідного 5'-нуклеотиду.<sup>34</sup> ФДЕ-5 селективно (вибірково) розщеплює сГМР, ключовий внутрішньоклітинний вторинний месенджер в системі збудження ерекції пеніса, за яким опосередковано має місце вплив оксиду азоту (NO) на релаксацію гладких м'язів кавернозного тіла та розширення геліцинових артерійол.<sup>34,35</sup> Інгібітори ІФДЕ-5 мають подібну структуру до сГМР і гальмує розщеплення сГМР, пов'язаного з NO шляхом конкурентного зв'язування каталітичного сайту ФДЕ-5, тим самим, дозволяючи накопичення сГМР в цитоплазмі кавернозних і судинних гладком'язових клітин для безперервної активації механізму NO / сГМР, що може призвести до збільшення кровотоку статевого члена під час сексуальної стимуляції та, в кінцевому результаті, покращенню показників ерекції пеніса<sup>36</sup>.

З огляду на вищеописаний фізіологічний механізм дії, терапевтичні ефекти засобів ІФДЕ-5, таких як Уденафіл, залежать від їх селективної дії відносно ФДЕ-5, фармакокінетики, та від розподілу різних ізоформ ФДЕ в тканині кавернозного тіла. Оскільки різні ізоформи ФДЕ поширені по всьому організму в різноманітних тканинах та органах, при цьому ФДЕ-5, що відповідають за еректильну функцію, в основному, присутній у високій концентрації в гладких м'язах кавернозного тіла статевого члена, селективність засобу ІФДЕ-5 по ФДЕ-5 над іншими ізоформами ФДЕ є необхідною умовою для збільшення (розширення) терапевтичного вікна<sup>34</sup>. Крім того, селективність до ФДЕ-5 у порівнянні з іншими ізоформами ФДЕ та ступенем інгібування ФДЕ-5 у тканинах, відмінних від кавернозного тіла, є ключовими чинниками, що визначають безпеку та переносимість ІФДЕ-5. Якщо засіб ІФДЕ-5 має високу селективність (досить велику різницю в спорідненості з ФДЕ-5 порівняно з іншими ізоформами ФДЕ), то менш імовірно, що він суттєво інгібує інші ізоформи ФДЕ, а, отже, наявна менша вірогідність небажаного впливу (побічної дії) при терапевтичній концентрації лікарського засобу в плазмі крові.

Доклінічні дослідження показали, що інгібіторна концентрація для ФДЕ-5 Уденафілу становила величину, що приблизно в 150-, 17-, 9- і 10-крат нижча, ніж для ФДЕ-1, ФДЕ-2, ФДЕ-3 та ФДЕ-6.<sup>26</sup> Крім того, стосовно ізоформи ФДЕ-1, яка пов'язана з вазодилатацією та припливами, характеристика по ФДЕ-1 Уденафілу (селективність, співвідношення 149) подібна до силденафілу (селективність 111).<sup>26</sup>

Також показники селективності Уденафілу по ФДЕ-5 відносно ФДЕ-2, ФДЕ-3 та ФДЕ-6 порівнянні з силденафілом.<sup>26</sup> Що стосується ФДЕ-11, то Уденафіл (селективність 96) має вищий показник селективності, ніж тадалафіл (селективність – 7,1).<sup>31,37</sup> Таким чином, за показниками селективності, Уденафіл є одним із кращих засобів ІФДЕ-5, виходячи з низької спорідненості з іншими ізоформами ФДЕ.

**Таблиця 1.** Характеристики пацієнтів та результати лікування по даним шести рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень

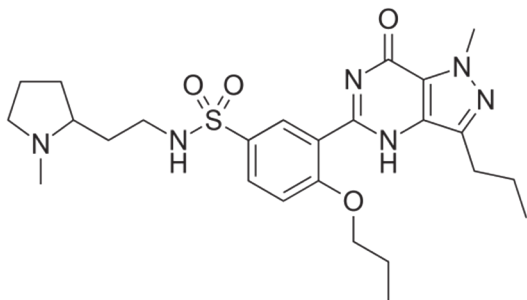
Дослідження	Популяція дослідження ЕД	Тривалість Дослідження	Група	Число Пацієнтів	Етіологія ЕД (%) (органічна / психогенна / змішана)	ЕД тяжкості (%) (легка / від легкого до середнього / середня / тяжка)	Колишні пацієнти інших ЛЗ ІФДЕ5 (%)	Первинна Ефективність	Вторинна Ефективність
<i>Paick</i> і співавт. <sup>27</sup>	Загальна	12 тижнів	Плацебо	54	38.9/9.3/51.8	0/18.5/53.7/27.8	74.1	ІІЕФ-ЕФ	ІІЕФ-3. -4
			100 мг Уденафіл	57	40.4/10.5/49.1	3.5/31.6/47.4/17.5	75.4		SEP2
			200 мг Уденафіл	56	42.9/5.4/51.7	3.6/26.8/51.8/17.8	82.1		SEP3 GAQ
<i>Paick</i> і співавт. <sup>32</sup>	Гіпертензія	12 тижнів	Плацебо	55	56.4/0.0/43.6	9.1/47.3/25.5/18.2	50.9	ІІЕФ-ЕФ	ІІЕФ-3. -4
			100 мг Уденафіл	53	60.4/0.0/39.6	1.9/34.0/41.5/22.6	54.7		SEP2. 3
			200 мг Уденафіл	57	57.9/0.0/42.1	1.8/28.1/54.4/15.8	57.9		GAQ перехід до нормальної ЕФ (%)
<i>Park</i> і співавт. <sup>28</sup>	Загальна	4 тижнів	Плацебо	51	8.24/3.9/13.7	2.0/51.0/41.2/5.8	58.8	SEP3	SEP2
			100 мг Уденафіл	53	84.9/0.0/15.1	3.8/41.5/43.4/1 1.3	71.7		ІІЕФ-ЕФ
			200 мг Уденафіл	57	73.7/0.0/26.3	1.8/15.8/54.4/28.1	57.9	ІІЕФ-ЕФ	ІІЕФ-3. -4
<i>Moon</i> і співавт. <sup>29</sup>	Діабет	12 тижні	Плацебо	57	73.7/0.0/26.3	1.8/15.8/54.4/28.1	57.9	ІІЕФ-ЕФ	ІІЕФ-3. -4
			100 мг Уденафіл	53	74.1/0.0/25.9	1.7/29.3/37.9/31.0	56.9		SEP2. 3
			200 мг Уденафіл	59	72.9/0.0/27.1	6.8/20.3/45.8/27.1	59.3		GAQ перехід до нормальної ЕФ (%)
<i>Zhao</i> і співавт. <sup>31</sup>	Загальна	12 тижнів	Плацебо	60	51.7/6.7/41/7	6.7/40.0/41.7/1 1.7	71.7	ІІЕФ-ЕФ	SEP2. 3
			25 мг Уденафіл	59	61.0/0.0/39.0	8.5/32.2/33.9/25.4	78.0		GAQ
			50 мг Уденафіл Уденафіл по 75 мг	60 60	53.3/1.7/45.0 50.0/0.0/50.0	15.0/3 1.7/36.7/1 6.7 5.0/23.3/63.3/8.3	81.7 88.3		перехід до нормальної ЕФ (%)
<i>Ortac</i> і співавт. <sup>33</sup>	Загальна	8 тижнів	Плацебо	59	13.6/62.7/23.7	NA	52.5	ІІЕФ-ЕФ	Інші домени
			100 мг Уденафіл	59	18.6/61.0/20.3	NA	52.5		ІІЕФ SEP2. 3 GAQ

Скорочення: ЦД = цукровий діабет; ЕД = еректильна дисфункція;  
ЕФ = еректильна функція; GAQ = глобальна оцінка питання;  
ІІЕФ = Міжнародний індекс еректильної дисфункції;

ІІЕФ-ЕФ = показник ЕФ домену ІІЕФ; NA = дані недоступні;  
ІФДЕ-5= інгібітор фосфодіестерази типу 5;  
SEP – Анкета опитувальника сексуального профілю (SEP)

**Хімічні властивості**

Уденафіл (5-[2-пропілокси-5-(1-метил-2-піролідинілтил-амідо-сульфоніл) феніл]-1-метил-3-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло (4,3-d) піримідин-7-один) являє собою похідну сполуку піразолопіримідину і має молекулярну структуру, подібну до структури cGMP, подібно до силденафілу (Діаграма 1).<sup>37,38</sup> Уденафіл має молекулярну масу 516,657 г/моль; препарат на його основі (Зидена) доступний у формі таблеток по 100 мг і 200 мг.



Діаграма 1. Структурна формула Уденафілу

**Фармакологічний профіль****Фармакокінетика**

Нещодавнє клінічне дослідження (Фаза-I) продемонструвало, що Уденафіл швидко всмоктується, досягаючи пікових концентрацій в плазмі за 0,8-1,3 години, з подальшим зниженням концентрації моноекспоненційно, що характеризується показником  $t_{1/2}$  від 9,9 до 12,1 години, клінічно проявляється як відносно швидкий початок дії, та довгоготривалий ефект.<sup>38</sup> Крім того, площа під кривою концентрація-час та максимальна концентрація у плазмі (C<sub>max</sub>) Уденафілу збільшувалася надпропорційно при збільшенні дози при одноразовому введенні.<sup>38</sup> Уденафіл досягав стабільного стану з 5-го дня регулярних повторних прийомів, без істотного накопичення лікарського засобу.<sup>38</sup> Відповідно до попереднього доклінічного дослідження (у щурів), абсолютна біодоступність Уденафілу у щурів була лише на рівні 38%, що було подібним до силденафілу (23% – 44%).<sup>39,40</sup> Біодоступність Уденафілу головним чином обумовлена значимим ефектом першого проходу кишечника<sup>39</sup>. З іншого боку, за даними моделі фармакокінетики Уденафілу, що враховує відмінності між різними видами, було передбачено, що його об'єм розподілу в організмі людини буде досить великим, згідно даних екстраполяції результатів досліджень у тварин<sup>41</sup>.

**Таблиця 2.** Резюме результатів з оцінки ефективності в шести плацебо-контрольованих дослідженнях

Дослідження	Групи	IIEF-EF			SEP2 (%)			SEP3 (%)			GAQ (%)	% переходу до нормальної ЕФ
		Базова	Кінцева точка	Зміна	Базова	Кінцева точка	Зміна	Базова	Кінцева точка	Зміна		
Paick і співавт. <sup>77</sup>	Плацебо	12.93	13.13	0.2	57.40	53.38	-4.02	7.67	15.44	7.77	25.9	3.7
	100 мг	14.68	22.2	7.52	57.65	88.83	31.18	17.14	70.08	52.94	81.5	35.0
	200 мг	14.26	24.19	9.93	63.43	92.40	28.97	9.26	75.70	66.44	88.5	48.0
Paick і співавт.	Плацебо	16.02	18.00	1.98	66.18	69.31	3.13	12.55	33.14	20.59	41.2	15.7
	100 мг	14.23	22.94	8.71	58.41	84.27	25.85	5.38	63.25	57.88	78.8	44.2
	200 мг	14.29	24.33	10.14	62.10	91.92	29.82	5.54	76.6	71.11	85.2	54.5
Park і співавт.	Плацебо	16.38	15.80	-0.58	72.30	73.22	0.92	18.03	28.26	10.23	NA	6.0
	100 мг	15.36	19.77	4.41	75.00	82.27	7.27	19.03	54.66	35.63	NA	24.5
Moon і співавт. <sup>8</sup>	Плацебо	13.02	14.22	1.20	49.53	48.99	-0.54	7.50	22.60	7.50	30.9	3.6
	100 мг	13.31	20.31	7.00	53.04	76.88	23.84	7.16	53.13	45.97	65.5	38.2
	200 мг	13.98	22.19	8.21	55.60	86.67	31.07	7.44	63.00	55.56	83.9	44.8
Zhao і співавт. <sup>31</sup>	Плацебо	NA	NA	3.14	NA	NA	11.95	NA	NA	23.46	35.6	13.6
	25 мг	NA	NA	4.67	NA	NA	22.10	NA	NA	42.09	69.5	30.5
	50 мг	NA	NA	6.59	NA	NA	27.90	NA	NA	51.41	75.0	40.0
	75 мг	NA	NA	8.34	NA	NA	39.11	NA	NA	73.50	88.1	44.1
Ortac і співавт. <sup>8</sup>	Плацебо	15.4	19.1	3.7	NA	NA	46.0	NA	NA	42.0	49.1	NA
	100 мг	16.0	23.7	7.7	NA	NA	66.0	NA	NA	69.8	72.2	NA

Скорочення: ЦД = цукровий діабет;

ЕД = еректильна дисфункція;

ЕФ = еректильна функція; GAQ = глобальна оцінка питання;

IIEF = Міжнародний індекс еректильної дисфункції;

IIEF-EF = показник ЕФ домену IIEF;

NA = дані недоступні;

ІФДЕ-5= інгібітор фосфодіестерази типу 5;

SEP – Анкета опитувальника сексуального профілю

**Фармакодинаміка**

ФДЕ-5 виявляється головним чином у кавернозній частині пеніса, судинних і вісцеральних гладких м'язів та тромбоцитах.<sup>43,44</sup> Уденафіл демонструє інгібуючий ефект шляхом конкурентного зв'язування з каталітичним сайтом (центром) ФДЕ-5, тим самим сприяючи накопиченню цГМФ в клітинах гладких м'язів кавернозного тіла статевого члена. Інгібування різних ізоформ ФДЕ Уденафілом оцінювалось в порівнянні з силденафілом.<sup>26</sup> Напів-максимальна інгібіторна концентрація (ІК50) для ФДЕ-5 Уденафілу становила  $8,25 \pm 2,90$  нМ, що подібно до силденафілу ( $8,50 \pm 2,05$  нМ).<sup>26,38</sup> Інгібування ФДЕ-1 пов'язано з вазодилатацією, приливами (жару до обличчя) і тахікардією. Інгібуючий ефект Уденафілу на ФДЕ-5 виявився приблизно в 150 разів більше, ніж на ФДЕ-1 (селективність - 149), що подібно до показника селективності сиделенафілу ФДЕ-1 (селективність 111). Крім того, селективність по ФДЕ-11 Уденафілу відносно висока, що свідчить про дуже низьку ймовірність інгібування ФДЕ-11 при терапевтичних дозах Уденафілу.<sup>31,37</sup> Ізоформа ФДЕ-11 присутня в різних органах, включаючи скелетні м'язи, тканини простати, яєчок, кавернозного тіла статевого члена, серця і переднього відділу гіпофізу, а її функції на сьогодні не вивчені. З іншого боку, значення ІС50 для ФДЕ-2, ФДЕ-3 та ФДЕ-6 Уденафілу становили  $101 \pm 15,1$  нМ,  $52,0 \pm 3,53$  нМ та  $53,3 \pm 2,47$  нМ, що було подібним до показників силденафілу ( $111 \pm 25,0$  нМ,  $30,6 \pm 1,65$  нМ та  $72,4 \pm 2,94$  нМ), що свідчить про співвідношення селективності для ФДЕ-2, ФДЕ-3 та ФДЕ-6 приблизно в 10 разів для Уденафілу та силденафілу.<sup>26</sup> ФДЕ-3 гідролізує цАМФ і виявляється в основному в кардіоміоцитах, а також у кавернозному тілі. Перехресні реакції ФДЕ-3 з Уденафілом можуть збільшити рівень цАМФ у серці, тим самим спонукати до збільшення частоти серцевих скорочень з позитивним інотропним ефектом.<sup>32,45</sup> Крім того, Уденафіл може перехресно реагувати з ФДЕ-6, оскільки це робить силденафіл, і може частково інгібувати його при терапевтичних дозах. Оскільки інгібування ізоформи ФДЕ-6, яка контролює рівень цГМФ в сітківці, може спричинити небажані ефекти на зір, такі як хроматопія та розмитість зору, про що повідомляли у окремих пацієнтів, які приймали Уденафіл, слід звернути увагу на ізоформу ФДЕ-6, яка переважно наявна в конусах і стрижнях сітківки.<sup>31,32,38,45,46</sup>

**Метаболізм**

Уденафіл в основному метаболізується системою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), а ізофермент CYP3A5 частково сприяє його метаболізму.<sup>37,47</sup> Відомі три метаболіти, що утворюються при біотрансформації: DA-8164, M1 (гідроксил DA-8159) і M2 (N-деметил DA-819).<sup>39,48</sup> Серед них DA8164 відомий як основний активний метаболіт Уденафілу.<sup>48,49</sup> CYP3A4 переважно відповідає за формування DA-8164 з Уденафілу.<sup>48</sup> Метаболіт DA-8164 має приблизно половину потенціалу *in vitro* для інгібування ФДЕ-5 в порівнянні з Уденафілом, а показник  $t_{1/2}$  для DA-8164 майже подібний до рівня Уденафілу (12 годин).<sup>50</sup> Уденафіл, як показують дослідження, переважно виділяється з калом, хоча це не було остаточно доведено через обмежені дані про фармакологічні властивості Уденафілу.<sup>37,50</sup> Екскреція Уденафілу з сечею була незначною (<12%), а метаболіту DA-8164 – надзвичайно низькою (0,2%), що свідчить про те, що і Уденафіл, і DA-8164 елімінуються через жовч.<sup>50</sup>

**Ефективність Уденафілу при лікуванні ЕД**

На сьогодні Американська Урологічна Асоціація та Європейська Урологічна Асоціація рекомендують пероральні ІФДЕ-5 як препарат першої лінії для лікування ЕД.<sup>17,51</sup> Спочатку ефективність препарату Уденафіл було зафіксовано у доклінічному дослідженні з використанням моделей щурів та собак, в яких повідомлялося, що пероральне або внутрішньовенне введення Уденафілу збільшує показники ерекції пеніса зі збільшенням доз, що вказує на значимий терапевтичний потенціал при лікуванні ЕД.<sup>52</sup> У дослідженні (Фаза I) Уденафіл добре переносився і швидко всмоктувався, а системна експозиція Уденафілу збільшується пропорційно дозі, що було показано як для разових, так і множинних доз.<sup>50</sup> Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове, з паралельними групами клінічне дослідження (Фаза II) показало, що Уденафіл викликав значиме поліпшення еректильної функції, причому рівень успішності вагінального проникнення становив до 91%.<sup>53</sup> Кілька рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень було проведено з метою оцінки клінічної ефективності Уденафілу у пацієнтів з ЕД основних етіологій, тяжкості захворювання та віку пацієнтів.<sup>27-29,31-33</sup>

Характеристики пацієнтів, показники результатів та результати цих досліджень узагальнені в Таблицях 1 і 2.

У 12-тижневому (Фаза III), багатоцентровому, подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому паралельному дослідженні (Paik та співавт.) оцінювали ефективність і безпеку Уденафілу в двох дозах (100 мг та 200 мг) у 167 корейських чоловіків у віці від 19 до 70 років з принаймні 6-місячним анамнезом ЕД з органічної, психогенної або змішаної етіології.<sup>27</sup> Основною змінною величиною ефективності була зміна від вихідної лінії домену еректильної функції (EF) Анкети оцінки Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF). Вторинні показники ефективності включали зміни від базової лінії в оцінках IIEF для Запитання 3 (здатність проникнення) та Запитання 4 (частота успіху); зміни базової лінії у всіх доменах IIEF; I відповіді хворих на запитання 2 та 3 Анкети з оцінки сексуального профілю (SEP) (Запитання 2 Анкети SEP: успішне проникнення до вагіни, Запитання 3 Анкети SEP: здатність успішно закінчити статевий акт). Також після 12 тижнів лікування оцінювали відповіді пацієнтів про глобальну оцінку питання (GAQ). Після 12 тижнів лікування пацієнти, які отримували Уденафіл, показали значимі зміни відносно базових показників IIEF-EF у порівнянні з плацебо (плацебо: 0,20; Уденафіл по 100 мг: 7,52; Уденафіл по 200 мг: 9,93). Крім того, частка суб'єктів, що демонстрували нормальну ерекцію на основі оцінки IIEF-EF після 12-тижневого періоду, становила 3,7%, 35% та 48% у плацебо, 100 мг Уденафіл та 200 мг Уденафіл лікування відповідно. Порівняно з плацебо, Уденафіл значно підвищив показники успішного проникнення (Запитання 2 Анкети SEP) (плацебо: 53,38%; Уденафіл у дозі 100 мг: 88,83%; Уденафіл по 200 мг: 92,40%); підтримка ерекції (Запитання 3 Анкети SEP) (плацебо: 15,44%; 100 мг Уденафіл: 70,08%; Уденафіл по 200 мг: 75,70%). Крім того, значно більший відсоток пацієнтів груп лікування Уденафілом позитивно відреагував на GAQ у порівнянні з групою плацебо (плацебо: 25,9%; Уденафіл по 100 мг: 81,5%; Уденафіл по 200 мг: 88,5%). Таким чином, лікування Уденафілом призвело до чисельного доведеного залежного від дози збільшення всіх змінних показників ефективності, при помірних небажаних ефектах (від легкого до помірного ступеню), що свідчить про те, що Уденафіл цілком може стати надійним варіантом лікування ЕД широкого спектру етіології та тяжкості. Недавнє багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами дозволило оцінити ефективність та безпеку 8-тижневого лікування Уденафілом по 100 мг у 118 турецьких чоловіків віком від 19 до 70 років з ЕД органічної або психогенної етіології.<sup>33</sup> Первинний показник ефективності був зміною від базової лінії в оцінках IIEF-EF. Змінні вторинної ефективності включали зміни від базової лінії в інших оцінках домену IIEF, відповідь на Запитання 2 Анкети SEP та Запитання 3 Анкети SEP, а також – відповідь пацієнтів на GAQ. Група Уденафілу показала значно кращі показники IIEF-EF порівняно з плацебо (плацебо: 3,8; Уденафіл по 100 мг: 7,7). Подібним чином спостерігалось значиме поліпшення у відповідях на Запитання 2 Анкети SEP, Запитання 3 Анкети SEP та двох інших доменів IIEF (сексуальне бажання та загальне сексуальне задоволення). Частка позитивних відповідей на GAQ була значно більшою у групі Уденафілу, ніж у групі плацебо (72,2% проти 49,1%). Усі побічні ефекти, що спостерігались протягом періоду дослідження, були легкої або середньої тяжкості.

Недавнє рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, з паралельними групами з фіксованою дозою, багатоцентрове дослідження (Park і співавт.) показало, що ефективність Уденафілу для покращення еректильної функції суб'єктів може тривати до 12 годин (після разової дози 100 мг), що вказує на те, що можна досягти гнучкості та спонтанності в статевому житті.<sup>28</sup> У дослідженні учасниками було запропоновано спробувати статеві зносини через 12 годин після прийому Уденафілу або плацебо (застосування «за необхідності»), протягом 4-х тижневого періоду лікування. Первинною змінною ефективності була відповідь на Запитання 3 Анкети SEP. Змінні вторинної ефективності – відповіді на Запитання 2 Анкети SEP і зміна від базової лінії в оцінках IIEF-EF. Уденафіл значно підвищив показник підтримки ерекції (плацебо: 28,3% проти Уденафілу: 54,7% [Запитання 3 Анкети SEP]). Порівняно з плацебо, у групі Уденафілу спостерігалась значима зміна показника IIEF-EF (плацебо:  $-0,58 \pm 0,67$ ; Уденафіл по 100 мг:  $4,40 \pm 0,84$ ). Для Запитання 2 Анкети SEP, однак, не було ніякої відмінності від базової лінії, також не було встановлено ніякої різниці



між групою Уденафілу та плацебо. Професор Парк та співавтори, зробили висновок, що Уденафіл може бути надійним варіантом лікування у пацієнтів, які потребують спонтанного відновлення еректильної функції і бажають статевого акту без занепокоєння щодо тривалості ефекту препарату.

Відповідно до недавнього мета-аналізу п'яти рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень (Ding і співавтори), зведений мета-аналіз показав, що лікування Уденафілом забезпечило середнє збільшення зміни від базової лінії в оцінці IIEF-EF на 5,65 балів у порівнянні з плацебо, що було статистично достовірно.<sup>54</sup> Подібні результати спостерігалися при порівнянні відповідей на Запитання 2 Анкети SEP і Запитання 3 Анкети SEP, питання GAQ та відсоток пацієнтів, у яких мав місце перехід до нормальної ерекції на основі оцінки IIEF-EF ( $\geq 26$ ). Інтегральні результати свідчать про середнє збільшення 22,14% та 31,22% у позитивних відповідях на Запитання 2 Анкети SEP та Запитання 3 Анкети SEP, відповідно після лікування Уденафілом порівняно з плацебо. Крім того, група Уденафілу показала більший приріст позитивних відповідей на GAQ та більшу частку хворих, у яких мав місце перехід до нормальної ерекції порівняно з плацебо (співвідношення ризику: відповідно 3,44 та 2,37).

#### Ефективність у хворих на ЕД із цукровим діабетом (ЦД)

Неврологічні та судинні наслідки ЦД вважаються суттєвим супутнім захворюванням як наслідок розвитку ЕД. ЦД спричиняє ЕД через складну взаємодію підвищених рівнів кінцевих продуктів глікації, підвищеного рівня вільних кисневих радикалів, порушення синтезу NO, підвищене локальне зв'язування рецепторів ендотеліну В, підвищення регуляції метаболізму RhoA / Rho-кінази, невропатичні ускладнення, а також порушення у механізмі cGMP-залежної протеїнкінази-1, що вказує на те, що асоційована з діабетом ЕД є багатофакторним захворюванням<sup>55</sup>. Незважаючи на значимий прогрес у вивченні та розумінні патофізіології ЕД, лікування даної патології, асоційованої з ЦД часто буває досить утрудненою через багатофакторну етіологію захворювання.

Кілька доклінічних досліджень з використанням моделей ЕД, асоційованої з ЦД у тварин дали обґрунтування для застосування Уденафілу з метою лікування діабетичної ЕД.<sup>56-58</sup> Також на моделі з патологічною ЕД, асоційованою з ЦД було показано, що регулярне застосування Уденафілу є потенційно оптимальною терапевтичною стратегією запобігання прогресії діабетичної ЕД шляхом підвищення рівня експресії генів та білків нейрональної сироваткової та ендотеліальної NO-синтази у кверновому тлі пеніса хворих.<sup>59</sup> Цікаво, що недавнє дослідження, в якому використовувалася модель стрептозотоцин-індукованої діабетичної ЕД у щурів показало, що прогресуюче з часом погіршення еректильної функції протягом розвитку діабету супроводжувалося зниженням чутливості до Уденафілу та наростанням ЕД, резистентної до Уденафілу, що свідчить про необхідність раннього профілактичного лікування при ЕД, асоційованій з ЦД.<sup>60</sup>

У 12-тижневому (Фаза III) мультицентровому, плацебо-контрольованому, рандомізованому, подвійному сліпому, з паралельними групами і подвійним контролем фіксованою дозою дослідженні (Moon і співавтори) оцінювали ефективність і безпеку Уденафілу (в двох дозах, 100 мг і 200 мг) у 174 корейських чоловіків з ЕД29. Первинною змінною для оцінки ефективності була зміна показника IIEF-EF від початкового рівня. Додатковими параметрами були відповіді на Запитання 3 та 4 анкети IIEF, Запитання 2 і Запитання 3 Анкети SEP, показник досягнення нормальної еректильної функції та відповідь пацієнта на GAQ. Обидві групи Уденафілу показали істотно більшу зміну порівняно з вихідним рівнем в оцінках IIEF-EF у порівнянні з плацебо (плацебо: 1,20; Уденафіл по 100 мг: 7,00; Уденафіл по 200 мг: 8,21). Подібні результати спостерігалися при порівнянні Запитання 3 та 4 Анкети IIEF, Запитання 2 і Запитання 3 Анкети SEP, а також відповідь на GAQ між групами Уденафілу та плацебо.

#### Ефективність у хворих на ЕД з артеріальною гіпертензією

Гіпертонія є поширеним станом у чоловіків з ЕД, а також фактором ризику розвитку ЕД.<sup>2</sup> Також ЕД може бути результатом небажаного впливу деяких антигіпертензивних засобів, таких як бета-блокатори та тіазиди<sup>2</sup>. Таким чином, враховуючи тісний зв'язок між ЕД та гіпертензією, питанню ефективності та безпеки ІФДЕ-5 для лікування ЕД у цій популяції пацієнтів приділяється велике значення.

У 12-тижневому, багатоцентровому, подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому з паралельними групами дослідженні (Paik і співавт.) було проведено визначення ефективності та безпеки фіксованих доз Уденафілу (100 мг або 200 мг) у 165 корейських чоловіків з анамнезом ЕД (принаймні 6-місяців), які приймають один або декілька антигіпертензивних засобів у стабільній дозі для лікування артеріогенної гіпертензії.<sup>32</sup> Первинна змінна ефективності була зміна від базової лінії в оцінках IIEF-EF. Змінні вторинної ефективності включали зміну від базової лінії (в балах) у відповідях на запитання 3 і 4 Анкети IIEF, зміни у відповідях на Запитання 2 і Запитання 3 Анкети SEP, а також відповідь пацієнта на GAQ. Групи Уденафілу показали суттєве збільшення показників IIEF-EF (плацебо: 1,98; Уденафіл по 100 мг: 8,71; Уденафіл по 200 мг: 10,04); бали анкети IIEF, - Запитання 3 (плацебо: 0,1; Уденафіл по 100 мг: 1,3; 200 мг Уденафіл: 1,4) і Запитання 4 (плацебо: 0,7; Уденафіл по 100 мг: 2,0; Уденафіл по 200 мг: 2,5) у порівнянні з групою плацебо. Таким чином спостерігалося значиме поліпшення змін відносно базового показника Запитання 2 Анкети SEP (плацебо: 3,13%; Уденафіл у дозі 100 мг: 25,85%; Уденафіл - 200; 29,82%); Запитання 3 Анкети SEP - плацебо: 12,55%; уденафіл - 100 мг: 57,86%; 200 мг Уденафіл: 71,82%). Порівняно з групою плацебо, частка позитивних відповідей на GAQ (плацебо: 41,2%, Уденафіл у дозі 100 мг: 78,8%; Уденафіл - 200 мг: 85,2%) та суб'єктів, які повернулися до нормальної ерекції (плацебо: 15,7%; 100 мг Уденафіл: 44,2%; Уденафіл по 200 мг: 54,5%) були значно більшими для груп Уденафілу. Ефективність мала місце незалежно від ступеня тяжкості ЕД, кількості антигіпертензивних засобів та попереднього досвіду застосування ІФДЕ-5. Показано, що Уденафіл добре переноситься з низьким рівнем небажаних ефектів, що виникають при лікуванні.

#### Ефективність у хворих на ЕД з симптомами порушення сечовипускання (LUTS)

Велика кількість епідеміологічних даних підтверджує причинно-наслідкові зв'язки між ЕД і LUTS61. Хоча основні механізми взаємозв'язку між LUTS та ЕД у чоловіків з ДГПЗ не є повністю встановлені, виявлено, що певні загальні зв'язки, такі як метаболічний шлях NO / cGMP, сигнальний механізм RhoA / Rho-кінази, атеросклероз судин таза і вегетативна адренергічна гіперактивність можуть бути потенційними мішенями для ІФДЕ-5.<sup>62</sup> Таким чином, недавній мета-аналіз доступних рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень, що досліджували ефективність та безпеку ІФДЕ-5 самостійно або в комбінації з альфа-блокатором у чоловіків з LUTS / BPH показали обнадійливі (позитивні) результати з точки зору як еректильної функції, так і симптомів LUTS.<sup>62</sup>

У відкритому, проспективному (без порівняння) дослідженні, проведеному Chung і співавторами, оцінювали ефективність та безпеку дози 100 мг Уденафілу та альфа-1-блокаторів (паралельне застосування) у 120 пацієнтів з симптомами LUTS / BPH і наявністю ЕД, які вже отримували тривалу терапію альфа-1-блокаторами. У кінці періоду лікування (8 тижнів) значення усередненого Міжнародного показника симптомів ДГПЗ (IPSS) значно знизилася з 14,3 на початковому етапі до 11,5, а середній показник IIEF-5 значно підвищився, - з 11,9 на початковому обстеженні до 19,3, без будь-яких додаткових небажаних наслідків, пов'язаних з паралельним лікуванням.

#### Тривале (в режимі мульти-доз) введення Уденафілу для лікування ЕД

У кількох доклінічних та клінічних дослідженнях було показано, що довготривале або регулярне щоденне застосування засобу ІФДЕ-5 в лікуванні ЕД може значно поліпшити стан при ендотеліальній дисфункції, що свідчить про перспективний терапевтичний потенціал.<sup>63-65</sup> Потенційна перевага при тривалому систематичному щоденному застосуванні ІФДЕ-5 полягає в наступному:

- 1) повернення до природного і спонтанного статевого життя, як це було раніше, коли не була порушена еректильна функція;
- 2) недопущення невідповідного застосування (передозування) засобу ІФДЕ-5 (в режимі «на вимогу»);
- 3) реабілітація ендотелію тканин пеніса, особливо у складних випадках;
- 4) комбіноване лікування симптомів нижніх сечових шляхів LUTS / BPH.<sup>2,19,66</sup>

З огляду на фармакокінетичний профіль Уденафілу, що має t<sub>max</sub> 0,8-1,3 години і t<sub>1/2</sub> = 9,9 – 12,1 години, Уденафіл може бути препаратом

вибору для щоденного тривалого застосування.

У багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, клінічному дослідженні з фіксованою дозою (фаза II) оцінювалась ефективність і безпека щоденної низької дози Уденафілу (25 мг або 50 мг або 75 мг) при лікуванні ЕД; метою було визначити оптимальну клінічну дозу та графік дозування.<sup>31</sup> Первинною змінною величиною ефективності, що оцінювалась була зміна від базової лінії в оцінках IIEF-EF. Вторинні показники ефективності включали відповідь пацієнта на Запитання 2 Анкети SEP, Запитання 3 Анкети SEP і питання GAQ, а також відсоток пацієнтів, які продемонстрували «перехід до норми». У порівнянні з групою плацебо, пацієнти, які приймали 50 мг або Уденафіл по 75 мг, показали значно збільшений рівень IIEF-EF (плацебо: 3,61; Уденафіл по 25 мг: 5,75; Уденафіл по 50 мг: 6,55; Уденафіл по 75 мг: 8,71). Подібна тенденція спостерігалася при порівнянні зміни від вихідного рівня для відповіді пацієнта на Запитання 2 Анкети SEP (плацебо: 11,95%, Уденафіл по 25 мг: 22,10%, Уденафіл по 50 мг: 27,9%, Уденафілу 75 мг: 39,11%); Однак у порівнянні з плацебо всі групи Уденафілу показали значно більшу реакцію пацієнта у відповіді на Запитання 3 Анкети SEP (плацебо: 23,46%; Уденафіл по 25 мг: 42,09%; Уденафіл по 50 мг: 51,41%; Уденафіл по 75 мг - 73,5%); у відсотках, пацієнти, які досягли нормальних показників по IIEF-EF також мали перевагу в групах Уденафілу (плацебо: 13,6%, Уденафіл по 25 мг: 30,5%, Уденафіл по 50 мг: 40,0%, Уденафіл по 75 мг: 44,1%). Крім того, у відношенні частки позитивних відповідей на GAQ всі групи Уденафілу виявили суттєву перевагу в порівнянні з групою плацебо (плацебо: 35,6%; Уденафіл по 25 мг - 69,5%; Уденафіл по 50 мг - 75,0%; Уденафіл по 75 мг - 88,1%; %). У всіх групах лікування було показано, що Уденафіл добре переноситься, а всі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, були легкими або помірними за тяжкістю.

#### Ефективність в інших групах з ЕД

Дисліпідемія, одина із складових метаболічного синдрому, що є незалежним фактором ризику ендотеліальної дисфункції, яка, як вважають, є основним фактором розвитку ЕД.<sup>67</sup> Кілька клінічних випробувань продемонстрували обнадійливі результати для варденафілу та тадалафілу при лікуванні пацієнтів з ЕД на фоні дисліпідемії.<sup>68,69</sup> Доклінічне дослідження з використанням моделі гіперхолестеринемії та ЕД у щурів показало, що систематичне застосування Уденафілу відновлює еректильну функцію, забезпечуючи

обґрунтування потенційного застосування Уденафілу для лікування ЕД, що виникла внаслідок гіперхолестеринемії.<sup>70</sup>

Темою багатьох дискусій, на сьогодні є роль ІФДЕ-5 в реабілітації пеніса після радикальної простатектомії. Кілька доклінічних досліджень показали захисну роль ІФДЕ-5 в профілактиці та відновленні ушкодження ендотелію через пошкодження судинних ішемічних та кавернозних нервів (CN).<sup>71</sup> Кілька експериментальних досліджень з використанням моделей ушкодження CN у тварин показали, що регулярне застосування Уденафілу може зберегти еректильну функцію, шляхом поліпшення стану при гіпоксії пенісу та наявності фіброзів, індукованих ушкодженням CN, що вказує на позитивний вплив при наслідках патофізіологічних ушкодження CN.<sup>72,73</sup>

#### Безпека та переносимість Уденафілу при ЕД

Загальний профіль переносимості Уденафілу є позитивний, що доводить більшість клінічних досліджень, що проводилися з метою вивчення ефективності Уденафілу для лікування ЕД. За результатами інструментальних досліджень (електрокардіограми) та лабораторних тестів таких життєвих ознаках, як артеріальний тиск (АТ) та частота пульсу у чоловіків з ЕД<sup>27-29,31,32</sup> не було виявлено жодних небажаних змін та побічних ефектів.

#### Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням

За результатами клінічних випробувань, в яких оцінювали ефективність і безпеку Уденафілу у чоловіків з ЕД, повідомлялось, що більшість небажаних ефектів які були виявлені, характеризувалися легкими та середніми за тяжкістю проявами, без виникнення будь-яких серйозних небажаних подій протягом періоду дослідження.<sup>27-33</sup> Найбільш поширеними побічними ефектами, які пов'язані з Уденафілом були зареєстровані припливи та головний біль<sup>19</sup> (Таблиці 3). Побічні ефекти, як правило, пов'язані з вазодилатуючим ефектом ІФДЕ-5, а профіль безпеки Уденафілу багато в чому пов'язаний з високим профілем селективності до ФДЕ-5, що проявляється переважно лише в тканинах пеніса. Незважаючи на те, що повідомлялось про випадки передньої ішемічної оптичної нейропатії, пов'язаної з застосуванням Уденафілу<sup>74</sup>, загальна частота небажаних ефектів, пов'язаних з впливом на зір, зареєстрованих для Уденафілу була дуже низькою (0,0% – 0,6%).<sup>27-33</sup>

Дані досліджень показують, що для Уденафілу, ймовірно не є характерні певні небажані ефекти, такі як міалгія та біль у спині.

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів та результати лікування по даним шести рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень

Дослідження	Група	Припливи (%)	Головний біль	Закладеність носа (%)	Судинна гіперемія (%)	Диспепсія (%)	Порушення зору (%)	Міалгія (%)	Біль у спині (%)	Інше (%)
<i>Raick</i> і співавт. <sup>27</sup>	Плацебо	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	100 мг	10.5	1.8	3.5	3.5		0.0	0.0		
	200 мг	23.2	8.9	7.1	7.1		0.0	0.0		
<i>Raick</i> і співавт. <sup>32</sup>	Плацебо	1.9	0.0		0.0	0.0	0.0			
	100 мг	5.7	1.9		3.8	1.9	0.0			
	200 мг	5.3	8.8		5.3	5.3	1.8			
<i>Park</i> і співавт. <sup>28</sup>	Плацебо	0.0	4.0	0.0		0.0	0.0	0.0		0.0
	100 мг	1.9	1.9	1.9		3.8	0.0	0.0		1.9
<i>Moon</i> і співавт. <sup>29</sup>	Плацебо									
	100 мг	10.0	5.0							
	200 мг	10.0	5.0							
<i>Zhao</i> і співавт. <sup>31</sup>	Плацебо	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7		
	25 мг	1.7	0.0	0.0	1.7	0.0	1.7	0.0		
	50 мг	8.3	1.7	0.0	0.0	1.7	0.0	0.0		
	75 мг	6.8	3.4	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0		
<i>Ortac</i> і співавт. <sup>33</sup>	Плацебо									
	100 мг	3.4	5.1							

**Безпека та переносимість у хворих на ЕД з гіпертензією**

Зважаючи на вазодилататійний ефект ІФДЕ-5, особливу увагу було приділено безпеці та переносимості Уденафілу у пацієнтів, які приймали супутні антигіпертензивні засоби. У пацієнтів з ЕД, котрі приймали супутні антигіпертензивні засоби, спостерігалось значиме зниження діастолічного АТ групах лікування Уденафілом у 100 мг (тільки у положенні «стоячи»: від 85,3 мм рт.ст. до 81,9 мм рт.ст.) та 200 мг (обидва положення, стоячи та сидячи: від 83,7 і 85,9 мм рт.ст. до 81,1 і 83,0 мм рт.ст., відповідно), без суттєвої зміни систолічного тиску.<sup>32</sup> Цікаво, що значиме зниження діастолічного АТ спостерігалось як на сидячи, так і стоячи також після лікування в групі плацебо; таким чином, не було статистично значущих відмінностей у профілях АТ між групами, та у положенні стоячи та сидячи. Крім того, одночасне застосування Уденафілу з антигіпертензивним лікарським препаратом не призвело до збільшення частоти небажаних ефектів, пов'язаних з Уденафілом, таких як судинно-дисфункціональні симптоми (головний біль, припливи) або значимих гіпотензивних симптомів (запаморочення, слабкість, головокружіння).<sup>32</sup>

Інший клас препаратів, що потребують особливої обережності при прийомі у поєднанні з Уденафілом, - це альфа-блокатори, які можуть застосовуватися для лікування ДГПЗ або гіпертензії. Ці препарати можуть викликати клінічно значиму гіпотензію при застосуванні паралельно з Уденафілом. У недавньому рандомізованому, подвійному сліпому, двох-ходовому, плацебо-контрольованому дослідженні (Фаза I), показано, що одночасне застосування Уденафілу та тамсулозину не було пов'язане з клінічно значимими змінами гемодинаміки, такими як систолічний або діастолічний АТ у здорових добровольців.<sup>76</sup> Однак, не було опубліковано клінічних даних про безпеку та переносимість Уденафілу при застосуванні паралельно з неселективними альфа-блокаторами, такими як доксазозин і теразозин.

**Обговорення**

З моменту введення в практику лікування ЕД препаратів ІФДЕ-5, застосування засобів швидко поширюється; це відбувається за підтримки лікарів та пацієнтів, що можна пояснити наявністю кількох факторів, таких як встановлена і стабільна ефективність та добра переносимість, очевидний сприятливий профіль безпеки та легкість застосування. Засоби ІФДЕ-5 покращують еректильну функцію, збільшуючи рівень cGMP у кавернозному тілі статевого члена, що призводить до релаксації кавернозних гладких м'язових клітин. Клінічні відмінності між відомими засобами групи ІФДЕ-5 в основному пов'язані з їх різною фармакокінетикою, зокрема часом до початку дії та тривалістю ефекту. Таким чином, поява різноманітних препаратів ІФДЕ-5 та інших лікарських засобів для стимуляції потенції, які зараз перебувають в клінічній розробці з різними фармакокінетичними профілями та іншими відмінними властивостями, може надавати додаткові варіанти лікування для пацієнтів і, таким чином, краще відповідати їх індивідуальним потребам. У зв'язку з цим, так як Уденафіл має встановлені клінічні властивості, такі як відносно швидкий початок дії, та тривалість ефекту, цей засіб може бути кращим варіантом для лікування ЕД відповідно до особливостей статевого життя пацієнта.

Позитивні результати клінічних досліджень доводять, що Уденафіл є ефективним та безпечним варіантом терапії (препаратом вибору), що добре переноситься для ефективного лікування ЕД.<sup>27-29,31,32</sup> Нещодавній мета-аналіз (Дінг і співавтори) показав, що Уденафіл по 100 і 200 мг може збільшити показники IIEF-EF відповідно на 6,69 і 8,62 балів<sup>53</sup>. Одержані дані подібні до результатів об'єднаного аналізу силденафілу по 100 мг, тадалафілу по 20 - 25 мг та варденафілу по 20 мг (відповідно 9,65, 8,52 та 7,50 балів), хоча може бути утрудненим пряме порівняння ефективності різних засобів ІФДЕ-5 через обмежені дані щодо порівняльного аналізу їх ефективності при лікуванні ЕД.<sup>77</sup> Крім того, Уденафіл показав збільшення показників результатів відповідей на Запитання 2 і Запитання 3 Анкети SEP на 28,09% і 40,23% відповідно, що було подібно до результатів об'єднаного аналізу для силденафілу (10,48% і 29,10% відповідно), тадалафілу (відповідно 29,07% та 48,07%) та варденафілу (відповідно 29,22% та 48,13%).<sup>21,54</sup> Крім того, вплив Уденафілу на поліпшення еректильної функції зберігався понад 12 годин після разової дози 100 мг Уденафілу, що надає можливість спонтанності в статевому житті пацієнтів.<sup>28</sup>

Незважаючи на те, що відповідь на засоби ІФДЕ-5 у чоловіків з ЕД нижча у хворих на цукровий діабет, ніж у пацієнтів, які не мають ЦД,

засіб групи ІФДЕ-5 є корисним варіантом терапії для лікування ЕД у чоловіків із діабетом. Відповідно до недавнього Cochrane-огляду, лікування силденафілом призвело до покращення показника IIEF-EF у порівнянні з плацебо на 7,19 пунктів.<sup>78</sup> У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому з паралельними групами дослідженні (Sáenz de Tejada та співавт.) було показано, що дози 10 мг та 20 мг тадалафілу покращили показник IIEF-EF на 6,3 та 7,2 бала у порівнянні з плацебо, відповідно.<sup>79</sup> Також, лікування тадалафілом (10 та 20 мг) значно підвищило позитивну відповідь на Запитання 2 Анкети SEP (групи тадалафілу по 10 і 20 мг: 22,2% та 22,6%, відповідно) та Запитання 3 Анкети SEP (групи тадалафілу по 10 і 20 мг: відповідно 28,4% та 29,1%) у порівнянні з вихідним рівнем.

Уденафіл може бути ефективним варіантом з хорошою переносимістю для лікування чоловіків з ЕД, що страждають на гіпертонію, які приймають антигіпертензивні засоби. Згідно з останніми даними (Пайк та співавт.),<sup>32</sup> Уденафіл по 100 мг та 200 мг показав значиме збільшення показника IIEF-EF на 6,73 і 8,06 балів в порівнянні з плацебо<sup>81-83</sup>. Виходячи з позитивної відповіді на Запитання 2 та Запитання 3 Анкети SEP, лікування Уденафілом по 100 мг та 200 мг показало збільшення на 25,85%, 57,88%, 29,82% та 71,11% порівняно з вихідним рівнем,<sup>81-83</sup> Також вбачається, що результати, одержані для Уденафілу при лікуванні ЕД у чоловіків з гіпертонією, що систематично приймають антигіпертензивні засоби, подібні до результатів, отриманих для всієї популяції хворих із ЕД.<sup>27,32</sup> З точки зору безпеки та переносимості, лікування ЕД Уденафілом при одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів у чоловіків не призводило до значимих змін профілів АТ або збільшення частоти небажаних ефектів, пов'язаних з лікуванням, таких як клінічно значущі вазодилатуючі симптоми або гіпотензивні симптоми, порівняно з плацебо, що було подібним до результатів інших ІФДЕ-5.<sup>32,84,85</sup>

Одержані дані досліджень свідчать, що пацієнти (за власним вибором) можуть віддавати перевагу щоденному використанню засобів ІФДЕ-5 порівняно із застосуванням «за необхідності» завдяки більшому покращенню «сексуальної впевненості в собі», звільнення від побоювань, пов'язаних з фактором часу, та досягнення спонтанності у сексуальному житті.<sup>86</sup> Застосування засобів ІФДЕ-5 «за необхідності» вимагає подальшої «запланованої» сексуальної активності, що може завдавати певний дискомфорт або чоловікам з ЕД або їх статевим партнерам. Кілька досліджень показали, що регулярне застосування засобів ІФДЕ-5 в лікуванні ЕД може суттєво поліпшити ендотеліальну функцію та зупинити структурні зміни статевого члена.<sup>63-65</sup> Таким чином, регулярний щоденний прийом засобів ІФДЕ-5 може мати потенційну перевагу в лікуванні ЕД за рахунок корекції порушень обох патофізіологічних чинників, психогенних (тривога через заплановану сексуальну активність) та органічних (ендотеліальна дисфункція та структурні зміни у тканинах пеніса), хоча необхідні подальші дослідження. Таким чином, Уденафіл може вважатися ще одним потенційним варіантом для тривалого систематичного застосування при лікуванні ЕД. Згідно до нещодавніх досліджень (Zhao та співавт.),<sup>31</sup> регулярний щоденний прийом фіксованої низької дози Уденафілу по 50 мг та 75 мг протягом 12 тижнів показав значиме збільшення показника IIEF-EF на 3,45 і 5,20 балів, порівняно з плацебо, відповідно.<sup>64,87</sup>

В кількох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях вивчалась ефективність та безпека засобів ІФДЕ-5 окремо або в комбінації з альфа-блокатором при лікуванні симптомів порушення сечовипускання (LUTS / BPH). Згідно з недавнім мета-аналізом, застосування тільки засобів ІФДЕ-5 у пацієнтів з LUTS / BPH було пов'язане з істотним покращенням показників в IIEF (+5,487) та IPSS (-2,852), але не максимальною швидкістю потоку (Qmax) у порівнянні з плацебо.<sup>62</sup> Комбіноване застосування ІФДЕ-5 та альфа-1-адреноблокатора значно покращило оцінку домену IIEF (+3,6), IPSS (-1,8) та Qmax (+1,5) порівняно з монотерапією альфа-1-блокатором без збільшення значимих небажаних наслідків. Згідно з цими даними (Chung і співавтори), було показано, що комбінація Уденафілу 100 мг з альфа-1-адреноблокаторами у пацієнтів з LUTS / BPH і ЕД значно покращила показники IPSS (-2,8) та IIEF-5 (+7,4) без будь-яких додаткових небажаних ефектів, пов'язаних з паралельним застосуванням лікарських засобів.<sup>30</sup>

З метою дослідження тривалості дії препарату (Park та співавт.),



були проведені дослідження, з залученням пацієнтів з ЕД, яким було запропоновано спробувати статеві зносини через 12 годин після прийому Уденафілу або плацебо<sup>28</sup>. Дослідження показали, що Уденафіл значно підвищив показник підтримки ерекції та покращив оцінки за шкалою IIEF-EF у порівнянні з плацебо, що свідчить про те, що ефективність Уденафілу зберігається протягом 12 годин після разової дози 100 мг. Для силденафілу кілька досліджень довели стійку ефективність протягом 4 – 12 годин після введення разової дози.<sup>88–91</sup> Також у проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні показано тривалість дії дозованого (за потреби) варденафілу у чоловіків з ЕД, які приймали препарат за 8 годин до статевого акту.<sup>92</sup> Показник t½ Уденафілу (9,9 – 12,1 години) перевищує аналогічний параметр силденафілу (3 – 4 години) та/або варденафілу (4–5 годин), але більш короткий, ніж показник тадалафілу (17,5 години). Таким чином, враховуючи різницю в показниках t½ серед ІФДЕ-5, можна вважати, що ефективність Уденафілу для покращення еректильної функції може тривати від 12 до 24 годин.

Нещодавно опублікований системний огляд та метааналіз для пероральних засобів ІФДЕ-5 у лікуванні ЕД показали, що небажані події, викликані ІФДЕ-5, були загалом легкими за тяжкістю (незначними).<sup>21</sup> Результати більшості досліджень Уденафілу підтверджують висновок про те, що при застосуванні згідно рекомендацій, Уденафіл є безпечним у широкій популяції пацієнтів, у тому числі в хворих на гіпертензію.<sup>27–33</sup>

## Бібліографія:

- Consensus development conference statement. Impotence. December 7–9, 1992. *Int J Impot Res.* 1993;5(4):181–284.
- Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet.* 2013;381(9861):153–165.
- Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2003;15(1):63–71.
- Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 2006;176(1):222–226.
- McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol.* 2005;47(6):838–845.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol.* 2003;44(6):637–649.
- Billups KL. Sexual dysfunction and cardiovascular disease: integrative concepts and strategies. *Am J Cardiol.* 2005;96(12B):57M–61M.
- McVary KT, Carrier S, Wessells H. Subcommittee on Smoking and Erectile Dysfunction Socioeconomic Committee, Sexual Medicine Society of North America. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol.* 2001;166(5):1624–1632.
- Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(11):177–185.
- McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. *Engl J Med.* 2007;357(24):2472–2481.
- Kapur V, Chien CV, Fliess JE, Schwarz ER. The relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Part II: The role of PDE-5 inhibition in sexual dysfunction and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2008;9(3):187–195.
- Miner MM. Erectile dysfunction and the "window of curability": a harbinger of cardiovascular events. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(2): 102–104.
- Shabsigh R, Shah M, Sand M. Erectile dysfunction and men's health: developing a comorbidity risk calculator. *J Sex Med.* 2008;5(5): 1237–1243.
- Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2632–2639.
- Hodges DL, Kirby M, Solanki J, O'Donnell J, Brodie DA. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract.* 2007;61(12):2019–2025.
- Wessells H, Joyce GF, Wise M, Witt TJ. Erectile dysfunction. *J Urol.* 2007;177(5):1675–1681.
- Montague D, Jarow J, Broderick G, et al. Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. Chapter 1: The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol.* 2005;174(1):230–239.
- Montorsi F, Adank G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010;7(11):3572–3588.
- Bruzziches R, Franciano D, Gareni P, Lenzi A, Aversa A. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(10): 1333–1344.
- Beil AS, Palmer MJ. Novel phosphodiesterase type 5 modulators: a patent survey (2008–2010). *Expert Opin Ther Pat.* 2011;21(10):1631–1641.
- Yuan Y, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;63(5): 902–912.
- Gina S, Toscano I, Gomatzky C, et al. Efficacy and tolerability of tadalafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med.* 2009;6(2):553–557.
- Gina S, Fonseca GN, Bertero EB, et al. Efficacy and tolerability of tadalafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J Sex Med.* 2010;7(5):1928–1936.
- Hatzichristou D, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. *Drugs.* 2008;68(2):231–250.
- Paitiy E, Eardley L. An update on new oral PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2010;7(11):603–609.
- Doh H, Shin CY, Son M, et al. Mechanism of erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159. *Arch Pharm Res.* 2002;25(6):873–878.
- Paick JS, Kim SW, Yang DY, et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008;5(4):946–953.
- Park JH, Park JK, Park K, Min K, Park NC. Efficacy of udenafil for the treatment of erectile dysfunction up to 12 hours after dosing: a randomized placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2010;7(6):2209–2216.
- Moore DG, Yang DY, Lee CH, et al. A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zydena (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2011;8(7):2048–2061.
- Chung BH, Lee JY, Lee SH, Yoo SJ, Lee SW, Oh CY. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. *Int J Impot Res.* 2009;21(2):122–128.
- Zhao C, Kim SW, Yang DY, et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(2):380–387.
- Paick JS, Kim SW, Park YK, et al. The efficacy and safety of udenafil (Zydena) for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med.* 2009;6(11):3166–3176.
- Ortaç M, Çayan S, Çalis, kan MK, et al. Efficacy and tolerability of udenafil in Turkish men with erectile dysfunction of psychogenic and organic aetiology: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Andrology.* 2013;1(4):549–555.
- Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract.* 2002;56(6):453–459.
- Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;342(24):1802–1813.
- Kim MN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: a biochemical and clinical correlation survey. *Int J Impot Res.* 2003;15 Suppl 5:513–519.
- Kouvelas D, Goulas A, Papazisis G, Sardeli C, Pourzitaki C. PDE5 inhibitors: in vitro and in vivo pharmacological profile. *Curr Pharm Res.* 2009;15(30):3464–3475.
- Kim BH, Lim HS, Chung JY, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(6):848–854.
- Shim JH, Kim YC, Park KJ, et al. Pharmacokinetics of DA-8159, a new erectile dysfunction, after intravenous and oral administration to rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *J Pharm Sci.* 2003;92(11):2185–2195.
- Walker DK, Ackland MJ, James GC, et al. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica.* 1999;29(3):297–310.
- Shim JH, Kim YC, Lee JH, et al. Interspecies pharmacokinetic scaling of DA-8159, a new erectile dysfunction, in mice, rats, rabbits and dogs, and prediction of human pharmacokinetics. *Biopharm Drug Dispos.* 2005;26(7):269–277.
- Kim TE, Kim BH, Kim JR, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the oral phosphodiesterase 5 inhibitor udenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(1):43–46.
- Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effect of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol.* 1999;83(SA): 3C–12C.
- Francis SH, Turkio IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001;65:1–52.
- Kim JH, Shim JH, et al. Simultaneous determination of a new phosphodiesterase-5 inhibitor DA-8159 and its active metabolite in human plasma by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Chromatographia.* 2003;57(7–8):447–450.
- Amakye D, Ward J, Bryson S, Han K. DA-8159-phase I studies to investigate the safety and pharmacokinetics in healthy male Caucasian subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:86.

## Висновки

Уденафіл довів свою високу ефективність і сприятливий профіль безпеки для широкого кола пацієнтів з ЕД, з характеристиками, які можна порівняти з іншими засобами ІФДЕ-5. Завдяки клінічним властивостям швидкого початку дії і тривалого ефекту, Уденафіл може бути кращим варіантом лікування ЕД, виходячи з переваг пацієнтів. Як і інші засоби ІФДЕ-5. Уденафіл також ефективний при лікуванні ЕД, асоційованої з діабетом. Останні дані дозволяють припустити, що одночасне застосування антигіпертензивних засобів не впливає на профіль ефективності та безпеки. Також, завдяки своїм клінічним властивостям, Уденафіл може бути варіантом лікування ЕД з регулярним щоденним прийомом препарату, оскільки це можливо завдяки сприятливому профілю ефективності та безпеки даного лікарського засобу. Також потрібні подальші дослідження для підтвердження ефективності та безпеки Уденафілу, доповнення наукового базису для обґрунтування лікування, що базується на доказах, а також підбору оптимальних дозувань.

## Розкриття інформації

Джей-Сеун Пайк - консультант компанії “Мезіон Фарма Ко”, з 2012 року. Автори не повідомляють жодних інших конфліктів інтересів у цій роботі.

- Hatzichristou D, Amar E, Eardley L, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010;57(5):804–814.
- Oh TY, Kang KK, Ahn BO, Yoo M, Kim WB. Erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159. *Arch Pharm Res.* 2000;23(5):471–476.
- Salem EA, Kendrick M, Hellstrom WJ, Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7(7):661–669.
- Ding H, Du W, Wang H, et al. Efficacy and safety of udenafil for erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urology.* 2012;80(1):134–139.
- Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications.* 2011;25(2):129–136.
- Kang KK, Choi SM, Ahn GJ, Kwon JW, Kim WB. The effect of DA-8159 on corpus cavernosum smooth muscle relaxation and penile erection in diabetic rabbits. *Eur Urol.* 2004;32(2):107–111.
- Ahn GJ, Sohn YS, Kang KK, et al. The effect of PDE5 inhibition on the erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Impot Res.* 2005;17(2):134–141.
- Ahn GJ, Yu JY, Choi SM, et al. Chronic administration of phosphodiesterase 5 inhibitor improves erectile and endothelial function in a rat model of diabetes. *Int J Androl.* 2005;28(5):260–266.
- Ahn GJ, Chung HK, Lee CH, Kang KK, Ahn BO. Increased expression of the nitric oxide synthase gene and protein in corpus cavernosum by repeated dosing of udenafil in a rat model of chemical diabetogenesis. *Asian J Androl.* 2009;11(4):435–442.
- Cho SY, Park K, Paick JS, Kim SW. Change of erectile function and responsiveness to phosphodiesterase type 5 inhibitors at different stages of streptozotocin-induced diabetes in rats. *J Sex Med.* 2011;8(5): 1352–1361.
- Martinez-Salamanca JJ, Garbajido J, Eardley L, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence. *Eur Urol.* 2011;60(3):527–535.
- Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and metaanalysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012;61(5):994–1003.
- Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxation in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol.* 2005;47(1):87–91.
- Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2006;50(2):351–359.
- Porst H, Rajfer J, Casabe A, et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008;5(9):685–693.
- Bella AJ, Deyoung LX, Al-Numi M, Brock GB. Daily administration of phosphodiesterase type 5 inhibitors for urological and nonurological indications. *Eur Urol.* 2007;52(4):990–1005.
- Miner M, Billups KL. Erectile dysfunction and dyslipidemia: relevance and role of phosphodiesterase type 5 inhibitors and statins. *J Sex Med.* 2008;5(1):1066–1078.
- Levis RW, Sadowsky R, Eardley L, et al. The efficacy of tadalafil in clinical populations. *J Sex Med.* 2005;2(4):517–531.
- Miner M, Gilderman L, Bailen J, et al. Vardenafil in men with stable statin therapy and dyslipidemia. *J Sex Med.* 2008;5(6):1455–1467.
- Kang KK, Yu JY, Yoo M, Kwon JW. The effect of DA-8159, a novel PDE5 inhibitor, on erectile function in the rat model of hypercholesterolemia. *Eur Urol.* 2007;52(4):990–1005.
- Hatzichristou D, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulholland JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol.* 2009;55(2):334–347.
- Lee CH, Kim HS, Goo MJ, et al. Chronic administration of udenafil, a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, promotes erectile function recovery in an animal model of bilateral cavernous nerve crush injury. *J Sex Med.* 2011;8(5):1330–1340.
- Lee CH, Shin JY, Ahn GJ, Kang KK, Ahn BO, Yoo M. Udenafil enhances the recovery of erectile function and ameliorates the pathophysiological consequences of cavernous nerve resection. *J Sex Med.* 2010;7(7):2564–2571.
- Kim I, Kim D. Anterior ischemic optic neuropathy associated with udenafil. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(3):235–238.
- Bae EK, Ahn JH, Park JJ. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage after udenafil intake. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Epub May 2, 2013.
- Kim MG, Kim JR, Kim BH, et al. The effect of udenafil on the hemodynamics of healthy male volunteers administered tamsulosin. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(6):685–689.
- Berner MM, Kriston L, Harms A. Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed-dose regimen randomized controlled trials administering the International Index of Erectile Function in broad-spectrum populations. *Int J Impot Res.* 2006;18(3):229–235.
- Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002187.
- Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2159–2164.
- Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care.* 2003;26(3): 777–783.
- Blonde L. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with diabetes and cardiovascular risk factors: a retrospective analysis of pooled data from placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(11): 2111–2120.
- Kloner RA, Sadowsky R, Johnson EG, Mo D, Ahuja S. Efficacy of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men on concomitant thiazide diuretic therapy. *Int J Impot Res.* 2005;17(5): 450–454.
- Shabsigh R, Duval S, Shah M, Regan TS, Juhasz M, Veltry LG. Efficacy of vardenafil for the treatment of erectile dysfunction in men with hypertension: a meta-analysis of clinical trial data. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(10):2453–2460.
- Kloner RA, Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Sildenafil Study Group. Am J Hypertens.* 2001;14(1):70–73.
- van Ahlen H, Wahle K, Kupper W, Yassin A, Reblin T, Neureither M. Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. *J Sex Med.* 2005;2(6): 856–864.
- Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED, et al. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs udenafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2012;9(5): 1418–1429.
- Rajfer J, Aliotti PJ, Steidle CP, Fitch WP 3rd, Zhao Y, Yu A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res.* 2007;19(1):95–103.
- Giuliano F, Vicaud E, Jeanpeltet Y. Impact of the pharmacokinetic properties of PDE5 inhibitors on the dose/sexual intercourse interval. *Prog Urol.* 2008;18:536–542.
- Eardley L, Ellis P, Boolell M, Wulff M. Onset and duration of action of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53 Suppl 1:615–655.
- Zimmer N. Do food and dose timing affect the efficacy of sildenafil? A randomized placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2007;4:137–144.
- Moncada L, Jara J, Subirá D, Castaño I, Hernández C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: Re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004;46:357–360.
- Porst H, Sharlip ID, Hatzichristou D, et al. Extended duration of efficacy of vardenafil when taken 8 hours before intercourse: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2006;50:1086–1095.
- Meuleman EJ. Review of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:2049–2056.
- Corona G, Mondaini N, Ungar A, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med.* 2011;8: 3418–3432.
- Miner V, Fusco F, Rossi A, Sicuret R, Montorsi F. Tadalafil and vardenafil vs sildenafil: a review of patient-preference studies. *BJU Int.* 2009;103:1212–1217.
- Warner Chilcott. Treatment of Erectile Dysfunction II. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01037218>. NLM identifier: NCT01037218. Accessed November 18, 2013.
- Warner Chilcott. Treatment of Erectile Dysfunction - Long Term Safety and Efficacy. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01065012>. NLM identifier: NCT01065012. Accessed November 18, 2013.