

Ефективність та безпека Уденафілу [ЛЗ Зидена] для лікування еректильної дисфункції у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які приймають супутні антигіпертензивні препарати

Джай-Сеунг Пайк, доктор медичних наук (MD, PhD)¹

Сай Вунг Кім, доктор медичних наук (MD, PhD)²

Юн Кю Парк, доктор медичних наук (MD, PhD),³

Джей Сеог Хьон, доктор медичних наук (MD, PhD),⁴

Нам Чеол Парк, доктор медичних наук (MD, PhD),⁵

Санг Вон Лі, доктор медичних наук (MD, PhD)⁶

Кванджин Парк, доктор медичних наук (MD, PhD),⁷

Кі Хак Мун, доктор медичних наук (MD, PhD),⁷

і Ву Сік Чунг, доктор медичних наук (MD, PhD)⁸

¹ Відділення урології, Клініка Сеульського національного університету, Сеул, Корея;

² Відділення урології, Лікарня Святої Марії, Сеул, Корея;

³ Відділення урології, Клініка Національного університету Квінгпук, Тегу, Корея;

⁴ Відділення урології, Клініка Національного університету Кенсан, Чинджу, Корея;

⁵ Відділення урології, Клініка Національного університету Пусан, Пусан, Корея;

⁶ Відділення урології, Медичний центр «Самсунг», Сеул, Корея,

⁷ Відділення урології, Медичний центр університету Йоннам, Тегу, Корея;

⁸ Відділення урології, Лікарня «Іхва Мокдогн» Жіночого університету, Сеул, Корея

DOI: 10.1111 / j.1743-6109.2009.01456.x

РЕФЕРАТ

Вступ. Еректильна дисфункція (ЕД) та артеріальна гіпертензія є частими супутніми станами. Вазорозширювальні властивості інгібітору фосфодіестерази 5 типу (ІФДЕ-5) є головною проблемою для лікування пацієнтів з ЕД, що систематично приймають антигіпертензивні препарати.

Мета. Оцінка ефективності і безпеки Уденафілу [ЛЗ Зидена] (*Dong-A*, Сеул, Корея), новітнього засобу групи ІФДЕ-5, у лікуванні пацієнтів з ЕД, які приймають антигіпертензивні препарати.

Методи. Було проведено багатоцентрове, рандомізоване, подвійне-сліпе, плацебо-контрольоване клінічне випробування з фіксованим дозуванням, в яке було залучено 165 пацієнтів з ЕД, що отримували антигіпертензивні препарати. Під час дослідження пацієнтів, які отримували плацебо, Уденафіл по 100 мг або 200 мг протягом 12 тижнів, просили заповнити щоденник (Анкета оцінки сексуального профілю SEP), а також – відповісти на запитання Опитувальника для визначення Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF) та Глобальної оцінки питання (GAQ).

Основні критерії ефективності. Первинний параметр: зміна від базової лінії для оцінки домену еректильної функції (ЕФД) IIEF-EFD; вторинні параметри: Запитання 3 та 4 Опитувальника IIEF, Запитання 2 та 3 Анкети SEP, показник досягнення нормальної еректильної функції (ЕФД \geq 26) та відповідь на GAQ.

Результати. У порівнянні з плацебо, у пацієнтів, які отримували обидві досліджувані дози Уденафілу значно покращився показник *IEF-EFD*. З використанням критерію найменших квадратів було показано зміни від базового рівня в оцінках *IEF-EFD* на рівні 8,4 та 9,8 для груп Уденафілу по 100 мг та 200 мг, відповідно; вказані значення були значно вищі, ніж у групі плацебо (2,4, $p < 0,0001$). Аналогічні результати спостерігались при порівнянні відповідей на запитання Q3 і Q4 оцінки домену *IEF*, питань анкети щоденника SEP та *GAQ*. Головні болі та **припливи** були найпоширенішими побічними ефектами, які виникали при лікуванні; небажані явища були мінущими та від легкого до помірного ступеню. Не було виявлено жодних змін у показниках ефективності та безпеки в підгрупах, що були стратифіковані відповідно до кількості отриманих антигіпертензивних лікарських засобів або попереднього досвіду лікування препаратами ІФДЕ-5.

Висновок. Уденафіл значно покращує еректильну функцію у пацієнтів з ЕД із симптомами артеріальної гіпертензії, які отримують вищезазначений препарат разом із антигіпертензивними засобами. Лікування не збільшує частоту або тяжкість небажаних ефектів.

Пайк Дж.С., Кім С.В., Парк Ю.К., Хьун Ю.С., Парк Н.К., Лі С.В., Парк К, Мун К.Х. та Чунг В.С.

Ефективність та безпека Уденафілу [ЛЗ Зидена] для лікування еректильної дисфункції у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які приймають супутні антигіпертензивні препарати. J Sex Med 2009; 6: 3166-3176.

Ключові слова. Еректильна дисфункція; Інгібітор фосфодіестерази 5; Уденафіл; гіпертонія (артеріальна гіпертензія)

J Sex Med 2009; 6: 3166-3176

© 2009 Міжнародне товариство сексуальної медицини

Вступ

Еректильна дисфункція (ЕД) - це неможливість досягнення та / або збереження ерекції пеніса, достатньої для задовільної сексуальної активності; загальна поширеність у корейських чоловіків середнього віку - 13,4% [1].

Успішне впровадження в клінічну практику силденафілу, тадалафілу та варденафілу (засобів, які відносяться до групи інгібіторів фосфодіестерази типу 5 /ІФДЕ-5/), зробило революцію в лікуванні ЕД з досягненням високої ефективності, хорошої переносимості і прийняттого рівня безпеки, незалежно від етіології ЕД [2]. В даний час засоби групи ІФДЕ-5 є основним варіантом лікування ЕД, при цьому розглядається розширення їх показань для цілей, відмінних від лікування еректильної дисфункції [3,4].

Уденафіл ([ЛЗ Зидена], *Dong-A*, Сеул, Корея) - ще один новітній селективний ІФДЕ-5, розроблений для лікування ЕД. Його фармакокінетичний профіль включає $T_{\max} = 1,0 - 1,5$ годин і $T_{1/2}$ - в діапазоні 11 - 13 годин, що має надати унікальні клінічні властивості відносно швидкого початку і тривалої дії [5]. Попередні дослідження (Фаза III) показали ефективність і безпеку цього препарату у корейських чоловіків з ЕД широкого спектру етіології та тяжкості [6].

ЕД та **гіпертонічна хвороба** є частими супутніми станами; дослідження вказують на те, що у 52 - 68% чоловіків з артеріальною гіпертензією також наявна ЕД [7,8]. Гіпертонія часто супроводжується атеросклеротичною деградацією судин пеніса та дисфункцією ендотелію, що може погіршити ерекцію пеніса та знизити відповідь на ІФДЕ-5. Крім того, багато антигіпертензивних засобів можуть погіршити сексуальну функцію, що є класо-специфічним побічним ефектом вказаних препаратів [9]. Хоча в деяких клінічних дослідженнях у хворих з гіпертонією спостерігається подібна ефективність засобів групи

ІФДЕ-5, незалежно від дози антигіпертензивних засобів [10-12], все ще вважається ймовірним, що тяжка гіпертензія та її лікування можуть призвести до зниження ефективності ІФДЕ-5. В одному з корейських клінічних випробувань були показані порівняно нижчі показники успіху відновлення еректильної функції у хворих, які приймали чотири або більше антигіпертензивних засоби [13].

З огляду на відомий вазодилативний ефект, існує занепокоєння щодо використання ІФДЕ-5 для лікування ЕД у пацієнтів на фоні прийому антигіпертензивних засобів. Гемодинамічні дослідження, проведені з іншими ІФДЕ-5 виявили деякі зміни, які, швидше за все, не є клінічно значущими, і спостерігались досить помірні профілі небажаних ефектів при одночасному застосуванні з різними антигіпертензивними засобами, за винятком альфа-блокаторів і донаторів оксиду азоту (нітратів) [14,15]. Крім того, в недавніх клінічних випробуваннях (які були неповними) повідомляли про збільшення числа випадків очікуваних небажаних подій, пов'язаних з лікуванням (TEAE) після терапії з використанням засобів групи ІФДЕ-5 хворих, які отримують антигіпертензивні препарати [10-13].

Ефективність і фармакологічна безпека Уденафілу, що раніше показані при застосуванні в широкій популяції пацієнтів з ЕД, були недостатньо оцінені у хворих на гіпертонічну хворобу. За допомогою даного дослідження (Фаза III), що мало подвійний-сліпий, плацебо-контрольований дизайн, з фіксованою дозу, ми намагалися з'ясувати, чи можна використовувати Уденафіл у хворих на ЕД із артеріальною гіпертензією, які приймають супутні антигіпертензивні препарати, з прийнятною ефективністю та безпекою.

Методи

Популяція дослідження

Сто шістдесят п'ять пацієнтів з ЕД були включені в дослідження та рандомізовані. Зарахування в групи відбулося у восьми медичних установах в Корей; всі заклади отримали схвалення від Комітету з нагляду за інститутами для проведення досліджень. Критерії включення були наступними: ЕД з клінічною картиною та скаргами тривалістю 6 місяців чи більше, артеріогенна гіпертензія, яку лікували одним або декількома антигіпертензивними засобами (в фіксованій) дозі, пацієнти, які мали стабільний моногамний статевий зв'язок з одним партнером. Ми виключили пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією (тиск > 170/110 мм рт. ст.), клінічно значущою симптоматичною постуральною гіпотензією (< 90/50 мм рт. ст.), хронічною серцевою недостатністю, станом після інфаркту міокарда, нестабільною стенокардією, аритмією, що загрожує життю, або тахікардією з аритмією (з частотою серцевих скорочень понад 100 ударів за хвилину під час скринінгу), хворих після інсульту або клінічно значимих серцево-судинних подій, а також пацієнтів, які регулярно або періодично приймають лікарські засоби групи нітратів, незалежно від типу препарату. Крім того, були виключені пацієнти з вираженою дисфункцією печінки або аномаліями функції печінки (ALT або AST більш як у три рази вище, ніж верхня межа норми), хворі, що мали клінічно значущі хронічні гематологічні розлади або розлади у формі кровотеч, анамнез вираженої виразкової хвороби в попередньому році, неконтрольований цукровий діабет, проліферативну діабетичну ретинопатію, пігментну ретинітацію та поточне проходження курсу протипухлинної хіміотерапії, а також рівень креатиніну в сироватці вище 2,5 мг / дл, на основі комплексного аналізу даних пацієнта під час скринінгу. Хворі, які приймали антикоагулянти (крім антиагрегантів), андрогени, антиандрогени, тразодон, потужні інгібітори протеази ВІЛ (ритонавір, індинавір), ітраконазол, кетоконазол та еритроміцин також були виключені з дослідження. Суб'єкти, що раніше не відповідали на інші препарати групи ІФДЕ-5 були виключені, також були виявлені та виключені пацієнти, що застосовували засоби ІФДЕ-5 протягом 2 тижнів періоду обстеження до початку лікування. Всі пацієнти перед участю надали письмову інформовану згоду.

Дизайн дослідження (план експерименту)

Було проведено рандомізоване, подвійне-сліпе, плацебо-контрольоване з фіксованим дозуванням клінічне випробування, в якому оцінювались ефективність та безпека Уденафілу (фіксовані дози) у чоловіків з артеріальною гіпертензією та ЕД.

Під час скринінгового візиту (на тижні №4) ми збрали основні демографічні дані пацієнтів, такі як вік, тривалість ЕД, куріння та звички вживання алкоголю, відповідний анамнез хвороб та провели лікарський

огляд, включаючи вимірювання артеріального тиску в положенні сидячи та стоячи, частоту серцевих скорочень. Також були проведені лабораторні дослідження (загальний аналіз та біохімія крові), виконана 12-канальна електрокардіографія. Пацієнтам **надали роз'яснили, як правильно вести щоденник та відповідати на запитання опитувальників**. Включені в дослідження пацієнти мали 4-тижневий попередній **період без прийому препаратів**, протягом якого суб'єкти мали щонайменше чотири спроби статевого акту. Після цього періоду (тиждень 0) ми збрали основні дані про статеву функцію пацієнтів **згідно з оцінкою Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF)** на основі даних щоденника і перейшли до 12-тижневої стадії активного лікування. Пацієнти були рандомізовані в групи для прийому плацебо, Уденафілу по 100 мг або 200 мг (ті ж дози застосовувалися в попередньому клінічному дослідженні для Уденафілу, **Фаза III**). Досліджуваний препарат **приймався** протягом 30 хвилин до 12 годин до спроб статевого акту, виходячи з результатів дослідження (Фаза III), **в якому була показна** стійка ефективність протягом 12 годин після введення разової дози (неопубліковані дані). Дослідники оцінювали реакцію **на лікування та толерантність в точках часу 4, 8 та 12 тижнів лікування**. Для аналізу безпеки оцінювали артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень (у положенні сидячи і стоячи) кожні 4 тижні до завершення дослідження. Крім того, в кінці клінічного випробування проводили лабораторні дослідження, – оцінювали загальний аналіз і біохімію крові, а також 12-канальну електрокардіограму. На один календарний день було дозволено прийом не більше однієї дози досліджуваного препарату.

Критерії оцінки: Ефективність

Первинним показником ефективності була зміна за 12 тижнів в порівнянні з вихідним рівнем для **складових** домену IIEF еректильної функції (ЕФД); **показник** обчислювався як сума балів для питань 1 – 5 і 15. Вторинним показником ефективності були зміна за 12 **тижнів** від базового рівня у Запитань 3 (Q3) IIEF, Запитання 4 (Q4) та середній процентний відсоток відповідей "так" на Запитання 2 та 3 щоденника-анкети сексуального профілю (SEP), "Чи змогли Ви **ввести** пеніс в вагіну вашої партнерки?" (Запитання Q2) та "Чи тривала Ваша ерекція досить довго, щоб Ви могли успішно закінчити статевий акт?" (Запитання Q3). Обидва запитання оцінювалися після кожної спроби статевого акту з лікуванням Уденафілом або плацебо. Додаткові параметри вторинної ефективності включали частку досягнення нормальної еректильної функції ($EFD \geq 26$), оцінювану за шкалою IIEF-EFD та відповідь на глобальну оцінку питання (GAQ): "Чи лікування, яке Ви приймаєте протягом останніх 4 тижнів, покращило ерекцію?" (Відповідь була "так" або "ні"). Всі оцінки ефективності були оцінені після 4, 8 та 12 тижнів лікування Уденафілом або плацебо чи при передчасному припиненні **дослідження**.

Безпека

Небажані події у пацієнтів були зареєстровані; для кожного випадку побічної дії дослідник оцінив, чи є вона легкого, середнього або **тяжкого** ступеню, і чи була вона ймовірно або, напевно, пов'язана з препаратом дослідження. Рішення **приймалось за відсутності інформації про те**, яке лікування пацієнт отримував. Аналіз безпеки ґрунтувався на показниках артеріального тиску (сидячи і стоячи), частоти серцевих скорочень, електрокардіограми, результатів лабораторних аналізів та зареєстрованих небажаних подій.

Статистичний аналіз

Виходячи з припущення, що різниця між плацебо та Уденафілом при середній зміні від рівня базових показників IIEF-EFD становить 5, а загальна дисперсія дорівнює 6,2, зазначена статистична модель була прийнята для виявлення значимої різниці між групами лікування, потужністю 95%, з частотою помилок типу I – **на рівні 5%**.

Всі **оцінки** проводились **за критерієм «намір до лікування» (ITT)**. Аналіз ефективності включав усіх рандомізованих пацієнтів, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату і мали принаймні одну пост-базову оцінку. Останнє спостереження використовувало метод обчислення, який застосовується для заміни пропущених значень. Аналіз безпеки охоплював пацієнтів, які отримували принаймні одну дозу Уденафілу або плацебо.

Результати відповідей на запитання IIEF-EFD (в балах), IIEF Q3 і Q4, запитання анкети SEP Q2 і Q3 були проаналізовані в вигляді безперервних змінних з використанням моделей дисперсійного аналізу

(ANOVA), як було попередньо заплановано в протоколі. Оцінку *IEF-EFD* додатково проводили за допомогою аналізу коваріантної моделі (*ANCOVA*), що включала показники групи лікування, оцінки впливу клінічного закладу та ступінь базової ЕД. Якщо статистично значима різниця між засобами за оцінкою методом найменших квадратів спостерігалась у трьох групах, то для специфічних відмінностей між парами груп використовується метод множинного порівняння. У кожній групі було проведено оцінку кількох показників за візит для кінцевих точок ефективності з аналізом дисперсії для повторних вимірювань (*RM-ANOVA*). Різницю між групами при оцінці *GAQ* і пропорції досягнення нормальної еректильної функції порівнювали за допомогою тесту χ^2 -квадрат. Аналізи, що порівнювали частоту очікуваних небажаних подій, пов'язаних з лікуванням (*TEAE*) у групах лікування, також проводилися за допомогою тесту χ^2 -квадрат. Всі тести статистичної значущості приймалися як двосторонні, при рівні значимості 0,05 ($\alpha = 0,05$), а всі статистичні аналізи проводилися за допомогою пакету програм *SAS* версії 8.2 (*SAS Institute Inc., Cary, NC, USA*).

Результати

Характеристики пацієнтів дослідження (Діаграма 1)

Сто дев'яносто чотири хворих на ЕД були набрані в восьми медичних закладах в Кореї. Сто шістьдесят п'ять пацієнтів з ЕД були включені в дослідження та рандомізовані, а 164 пацієнти з ЕД приймали принаймні одну дозу досліджуваного препарату і проходили аналіз показників безпеки. Серед них шість пацієнтів не мали оцінки ефективності на вихідній або заключній стадії; відповідно, залишилось 158 пацієнтів у ІТТ-популяції, 52, 55 та 51 у групах Уденафілу по 100 мг, 200 мг та плацебо, відповідно.

Демографічні дані і характеристика пацієнтів

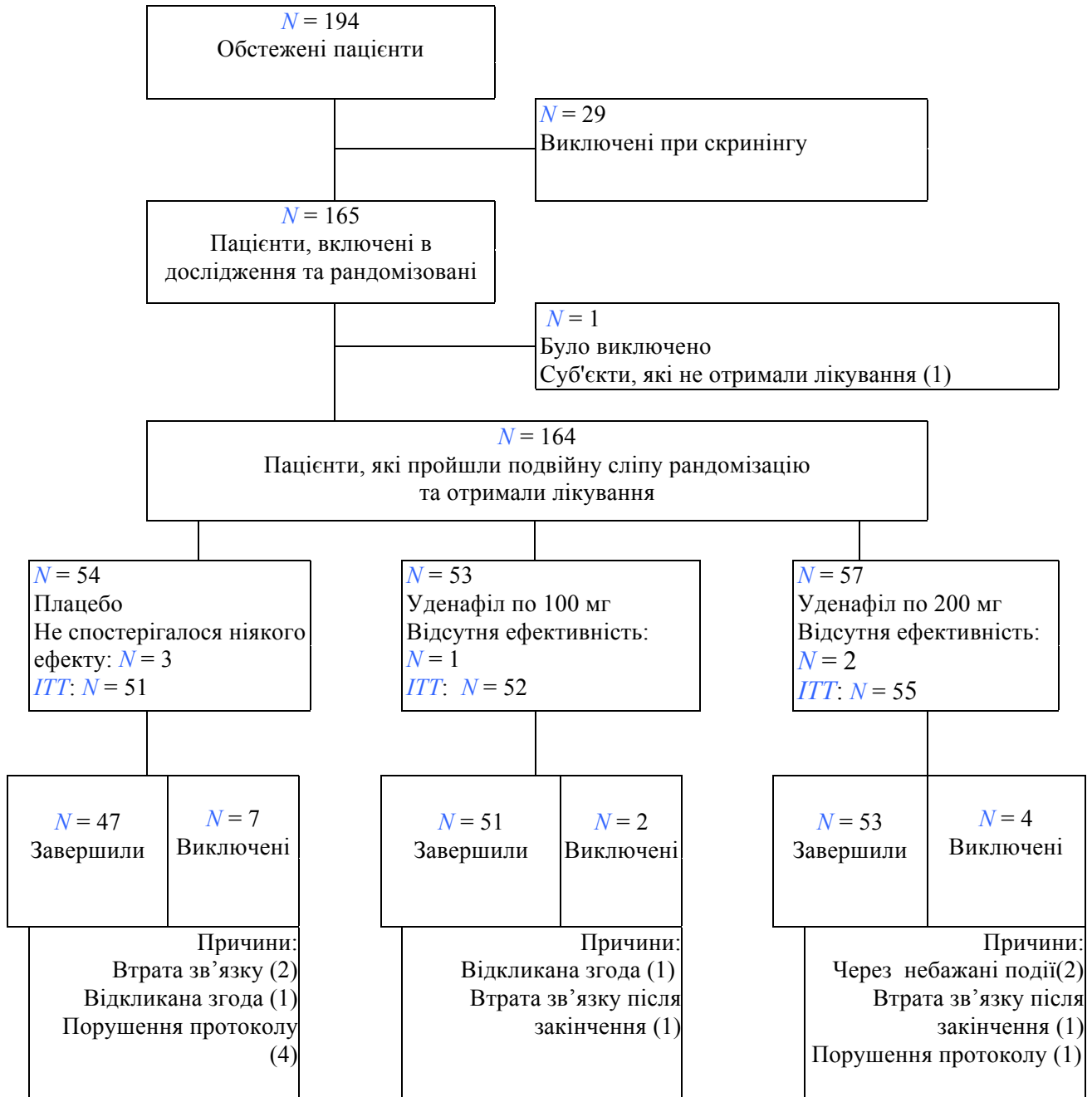
Як видно з Таблиці 1, характеристики кожної групи були подібні, за винятком показників тяжкості ЕД. Отже, ступінь базової ЕД оцінювалася із застосуванням коваріантного аналізу, використовуючи модель *ANCOVA* в аналізі ефективності. Середній вік для кожної групи склав близько 56 років, а тривалість ЕД становила приблизно 4 роки. Жоден пацієнт не мав ЕД чисто психогенного походження. Середні показники *IEF-EFD* груп плацебо, Уденафілу по 100 мг та 200 мг склали відповідно 16,0, 14,2 і 14,3. Незважаючи на те, що група плацебо мала більш високий вихідний показник середнього показника *IEF-EFD*, ніж групи Уденафілу, середні оцінки всіх груп можна класифікувати як рівень помірної ЕД. Приблизно половина пацієнтів мали досвід попереднього застосування засобів групи ІФДЕ-5. Загальними супутніми захворюваннями були діабет (14%) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (11%).

Таблиця 2 описує кількість пацієнтів у даному дослідженні, які одночасно отримували антигіпертензивні засоби різних класів, найбільш поширеним з яких був блокатор кальцієвих каналів ($\geq 60\%$). Кількість антигіпертензивних засобів, що становила 1, 2 і 3 і більше, зареєстрована відповідно у 63 (38%), 59 (36%) та 43 (26%) хворих. Не було статистичної різниці між кількістю антигіпертензивних засобів.

Ефективність

Основною кінцевою точкою ефективності була 12-тижнева зміна від базового рівня для оцінки *IEF-EFD* у популяції ІТТ. Середні показники *IEF-EFD* на початковому етапі (плацебо: 16,0; Уденафіл 100 мг: 14,2; Уденафіл 200 мг: 14,3) відповідали діагностиці помірної ЕД. Після 12 тижнів лікування, середній бал *IEF-EFD* груп Уденафілу 100 мг і 200 мг збільшилася до $22,9 \pm 6,2$ і $24,3 \pm 6,5$, відповідно, в порівнянні з $18,0 \pm 7,4$ в групі плацебо (Діаграма 2). Використовувався метод найменших квадратів для оцінки переходу від базової лінії (в балах), показники *IEF-EFD* були 8,4 і 9,8 для груп Уденафілу по 100 мг і 200 мг, відповідно, що значно вище, ніж 2,4 для групи плацебо (*ANCOVA*, ефект лікування $P < 0,0001$, базового ефекту тяжкості ЕД, $P = 0,0114$, ефект впливу медичного закладу /центру/, $P = 0,0054$). При цьому, між двома групами Уденафілу не спостерігалось суттєвої (статистично значимої) різниці. Аналогічним чином виявилось значиме збільшення показників *IEF-EFD* у групах, що отримували лікування Уденафілом порівняно з плацебо, коли було скориговано кількість антигіпертензивних засобів. Метод *ANCOVA* для аналізу впливу числа антигіпертензивних засобів не виявив статистично значущих змін показників ЕФД в залежності від кількості антигіпертензивних засобів ($p = 0,1869$). Уденафіл значно покращив усі перевірені вторинні показники ефективності. Порівняння середнього показника успішності (здатності) проникати до вагіни партнерки (Запитання Q2) та підтримання достатньої ерекції

(Запитання Q3) для груп плацебо, лікування Уденафілом по 100 та 200 мг значно підвищило обидва показники на 12 тижні (Діаграма 3). Подібне поліпшення було виявлено при порівнянні Q3 і Q4 в *IEF*. Для Q3, середня зміна від базової лінії після 12 тижнів лікування Уденафілом по 100 і 200 мг становила 1,3 та 1,4, що контрастує з 0,1 для групи плацебо. Для Q4 середня зміна від базової лінії після лікування Уденафілом по 100 мг та 200 мг становила 2,0 і 2,5, що контрастно до показника 0,7 у групі плацебо. Частка досягнення нормальної еректильної функції (ЕФД ≥ 26) становила 44% та 55% у групах Уденафілу по 100 мг та 200 мг, відповідно. Ці значення були значно вищими, ніж у групі плацебо (16%) (Діаграма 4). Подібним чином, відсоток пацієнтів, які позитивно відреагували (по оцінці *GAQ*), був значимо вищим у групах, що отримували лікування Уденафілом, ніж у групі плацебо (Діаграма 5).



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

Таблиця 1. Демографічна характеристика і еректильна дисфункція досліджуваних суб'єктів

	Плацебо (N = 55)	Уденафіл		Всього (N = 165)	Значення P*
		100 мг (N = 53)	200 мг (N = 57)		
Вік (рік)	55,51 ± 8,25	56,23 ± 8,24	55,89 ± 7,17	55,87 ± 7,85	0,8942
Зріст (см)	169,00 ± 4,27	168,68 ± 5,17	168,60 ± 5,12	168,76 ± 4,84	0,8994
Маса тіла (кг)	70,21 ± 7,21	70,94 ± 8,54	72,43 ± 7,60	71,21 ± 7,80	0,3113
Тривалість стану ЕД ** (роки) Число (%)	4,33 ± 3,51	4,06 ± 3,04	3,93 ± 3,53	4.10 ± 3.36	0,8178
≤ 1 рік	9 (16,4)	13 (24,5)	12 (21,1)	34 (20,6)	0,4504
2-5 років	33 (60,0)	25 (47,2)	34 (59,7)	92 (55,8)	
6-10 років	12 (21,8)	15 (28,3)	9 (15,8)	36 (21,8)	
≥ 11 років	1 (1,8)	0 (0,0)	2 (3,5)	3 (1,8)	
Етіологія ЕД Число (%)					0,9132
Органічна	31 (56,4)	32 (60,4)	33 (57,9)	96 (58,2)	
Психогенна	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Змішана	24 (43,6)	21 (39,6)	24 (42,1)	69 (41,8)	
Вираженість базової лінії (оцінка домену EF IIEF) ЕД Число (%)					0,0327 *
Тяжка (<10)	10 (18,2)	12 (22,6)	9 (15,8)	31 (18,8)	
Середня (11-16)	14 (25,5)	22 (41,5)	31 (54,4)	67 (40,6)	
Помірна (17-21)	26 (47,3)	18 (34,0)	16 (28,1)	60 (36,4)	
Незначна (22-25)	5 (9,1)	1 (1,9)	1 (1,8)	7 (4,2)	
Досвід використання іншого засобу ІФДЕ-5 Число (%)	28 (50,9)	29 (54,7)	33 (57,9)	90 (54,6)	0,7589

Значення: середні значення ± стандартне відхилення

* Значення P були розраховані, використовуючи критерій *хі-квадрат* або точний тест Фішера для порівняння даних суб'єктів та ANOVA для зіставлення середніх значень (* P < 0,05)

** Тривалість ЕД визначалася як кількість років з моменту визнання суб'єктом стану ЕФ до часу інформованої згоди на це дослідження.

ЕД = еректильна дисфункція; IIEF = Міжнародний індекс еректильної функції; ЕФ = Еректильна функція.

Аналіз підгруп проводився для оцінки ступеню базової ЕД (від легкої до середньої тяжкості або важкого ступеню) та кількості антигіпертензивних засобів (одного, двох або трьох чи більше засобів). Хоча всі підгрупи показали поліпшення показника IIEF-EFD, цікаво, що чисельно найбільше збільшення (в балах) спостерігалось в підгрупах з тяжкою ЕД або у хворих, що приймали три або більше антигіпертензивних засобів. Отже, всі підгрупи лікування Уденафілом досягли рівня легкої («м'якої») ЕД, незалежно від ступеня тяжкості вихідної ЕД або кількості антигіпертензивних засобів. Крім того, не було відзначено різниці в оцінках IIEF-EFD щодо попереднього досвіду застосування препаратів ІФДЕ-5 (дані не показані).

Безпека

Експертна оцінка життєво важливих ознак і результатів лабораторних досліджень

Після терапії препаратом Уденафіл у дозі 100 мг, тільки показник середнього діастолічного артеріального тиску, який у пацієнтів постійно змінювався, значимо зменшився з 85,3 мм рт.ст. до 81,9 мм рт.ст., після 12 тижнів лікування. У тих хворих, які отримували по 200 мг Уденафілу, як у положенні сидячи, так і стоячи, діастолічний артеріальний тиск (*DBP*) значимо знизився з 83,7 та 85,9 мм рт.ст. до 81,1 та 83,0 мм рт.ст., відповідно. Жодних суттєвих змін не було відзначено по систолічному артеріальному тиску в групах лікування. Цікаво, що після лікування плацебо деяке зниження *DBP* було відзначено як у положенні сидячи, так і стоячи. У порівнянні «сидячих» або «стоячи» профілів артеріального тиску, статистично значущих відмінностей між групами (*RM-ANOVA*) виявлено не було. Ніхто з пацієнтів не мав жодних симптомів, пов'язаних із зміною артеріального тиску.

Підвищення частоти серцевих скорочень спостерігалася лише у пацієнтів групи Уденафілу 100 мг, середня частота серцевих скорочень (сидячи) змінилася з 71,6 уд./хв до 74,5 уд./хв після 12-тижневого лікування. Аналогічно, профілі серцевого ритму не відрізнялися між групами.

Лікування Уденафілом практично не впливало на показники лабораторних досліджень та електрокардіограму.

Небажані події, що виникали при лікуванні

Загалом, лікування Уденафілом добре переноситься, спостерігається **низький рівень небажаних ефектів, пов'язаних з лікуванням (TEAE)**. Найчастіше зареєстровані побічні ефекти – головний біль та припливи (Табл. 3). У порівнянні з групою плацебо, в групах лікування (100 мг та 200 мг Уденафілу) спостерігали більш високу частоту очікуваних небажаних подій, пов'язаних з лікуванням (*TEAE*), тоді як по парних порівняннях вони не були статистично значимими.

Під час дослідження два пацієнти припинили прийом препарату через побічні ефекти, такі як помірна гіперемія кон'юнктиви (один випадок) та легкий головний біль і **припливи** (один випадок), які **спонтанно зникли** після припинення застосування Уденафілу.

Таблиця 2 Антигіпертензивні засоби (прийом перед початком лікування)

	Плацебо (N = 55)	Уденафіл		Всього (N = 165)	Значення P
		100 мг (N = 53)	200 мг (N = 57)		

Клас антигіпертензивних засобів

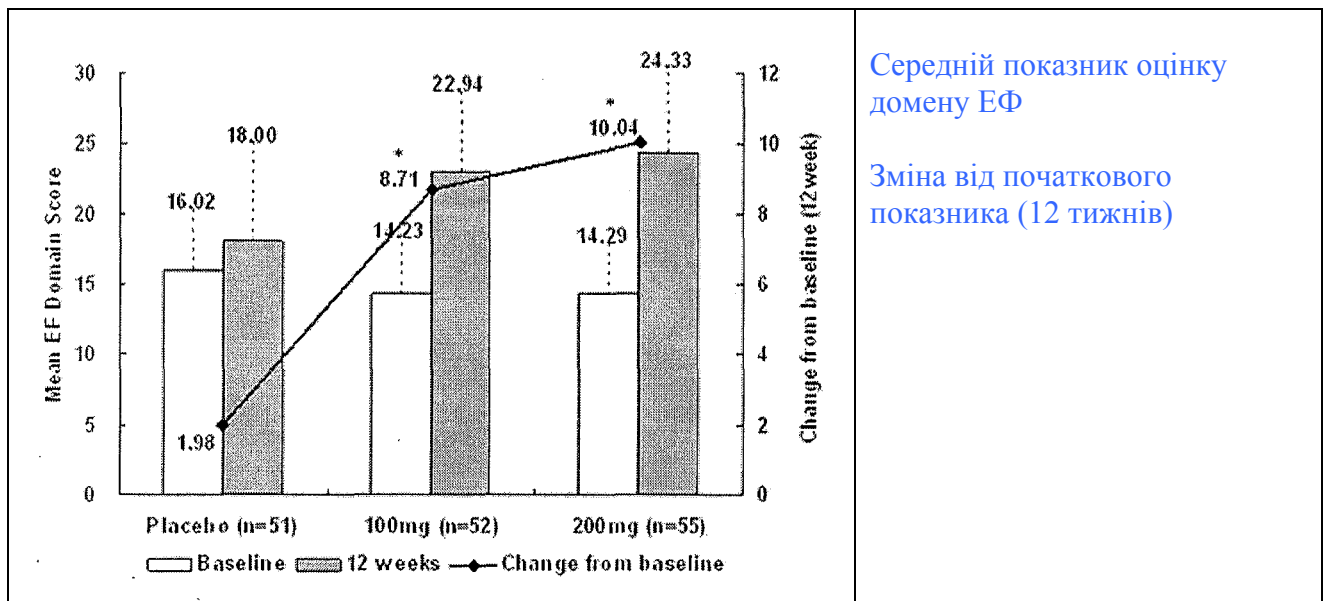
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)	8 (14.5)	6 (11.3)	10 (17.5)	24 (14.5)	
Альфа-блокатор	0 (0.0)	5 (9.4)	3 (5.3)	8 (4.8)	
Антагоніст II-рецепторів ангіотензину	24 (43.6)	22 (41.5)	25 (43.9)	71 (43.0)	
Бета -блокатор	12 (21.8)	12 (22.6)	13 (22.8)	37 (22.4)	-
Блокатор кальцієвих каналів	41 (74.5)	36 (67.9)	37 (64.9)	114 (69.1)	
Діуретики	19	16	19	54	

	(34.5)	(30.2)	(33.3)	(32.7)	
Неселективний альфа /бета блокатор	1 (1.8)	3 (5.7)	4 (7.0)	8 (4.8)	
Кількість антигіпертензивних лікарських засобів					
1 препарат	19 (34.6)	23 (43.4)	21 (36.8)	63 (38.2)	
2 лікарських засоби	24 (43.6)	15 (28.3)	20 (35.1)	59 (35.8)	0.5661
3 або більше лікарських засобів	12 (21.8)	15 (28.3)	16 (28.1)	43 (26.1)	

Тест Хі-квадрат. Число (%) суб'єктів

Обговорення

У даному дослідженні ми досліджували, чи добре Уденафіл переноситься, чи був він ефективним і без клінічно значущих небажаних ефектів на артеріальний тиск при застосуванні у типових пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Результати показали, що Уденафіл значно покращував еректильну функцію у хворих на ЕД, що постійно приймали антигіпертензивні препарати. Протягом 12 тижнів дослідження показник *IEF-EFD*, основна змінна для оцінки величини результату покращилася з середнього рівня до легкого («м'якого») рівня ЕД. Лікування також було корисним для досягнення та підтримки ерекції під час статевого акту (Запитання Q2, Q3 Анкети SEP) та відновлення нормальної еректильної функції приблизно у половини пацієнтів.



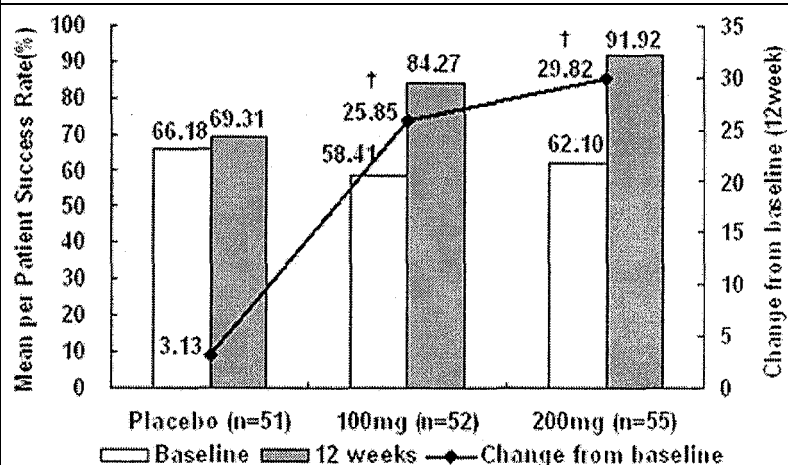
Середній показник оцінки домену ЕФ

Зміна від початкового показника (12 тижнів)

Діаграма 2.

Вплив Уденафілу на оцінку *IEF-EFD* (порівняння вихідного рівня та показника через 12 тижнів) (* P < 0,0001 у порівнянні з плацебо).

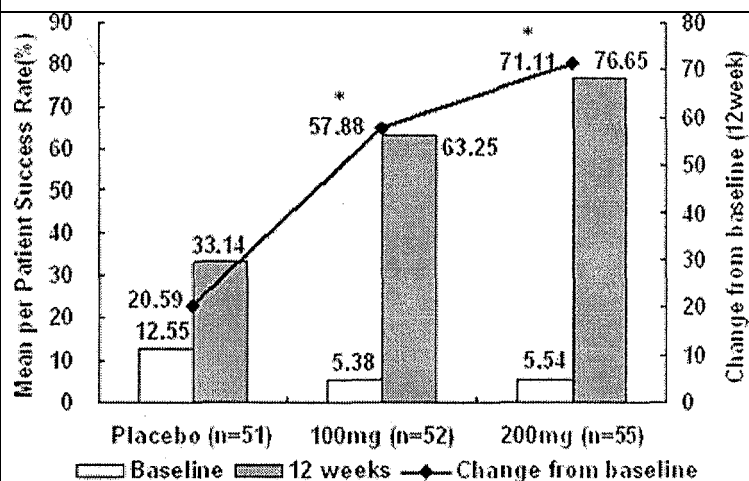
Запитання 2: Чи змогли Ви ввести пеніс у вагіну своєї партнерки ?



Середній показник успіху, за оцінкою пацієнта (%)

Зміна від початкового показника (12 тижнів)

Запитання 3: "Чи тривала Ваша ерекція досить довго, щоб Ви могли успішно закінчити статевий акт?"



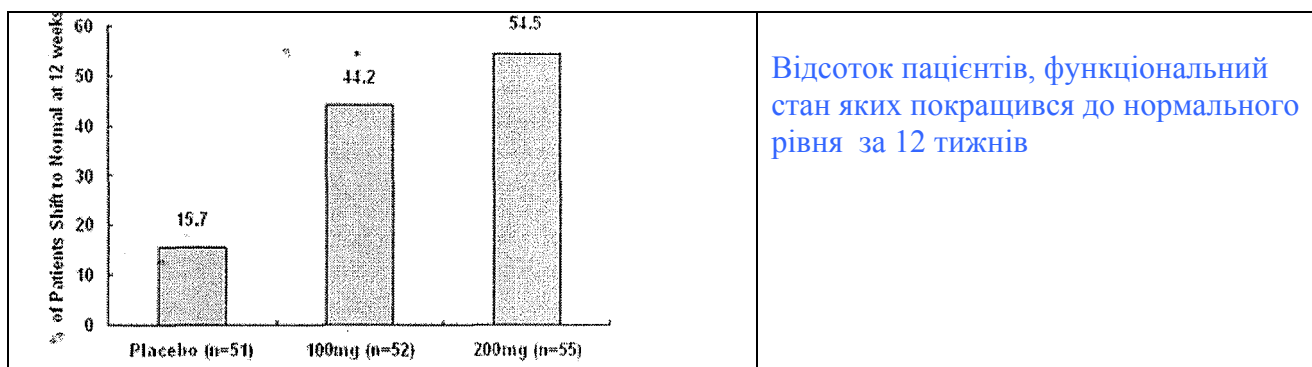
Середній показник успіху, за оцінкою пацієнта (%)

Зміна від початкового показника (12 тижнів)

Діаграма 3.

Відсоток успішних спроб статевого акту: визначається як позитивну відповідь на Запитання 2 і 3 (Fr < 0,01 у порівнянні з плацебо, * P < 0,0001 в порівнянні з плацебо).

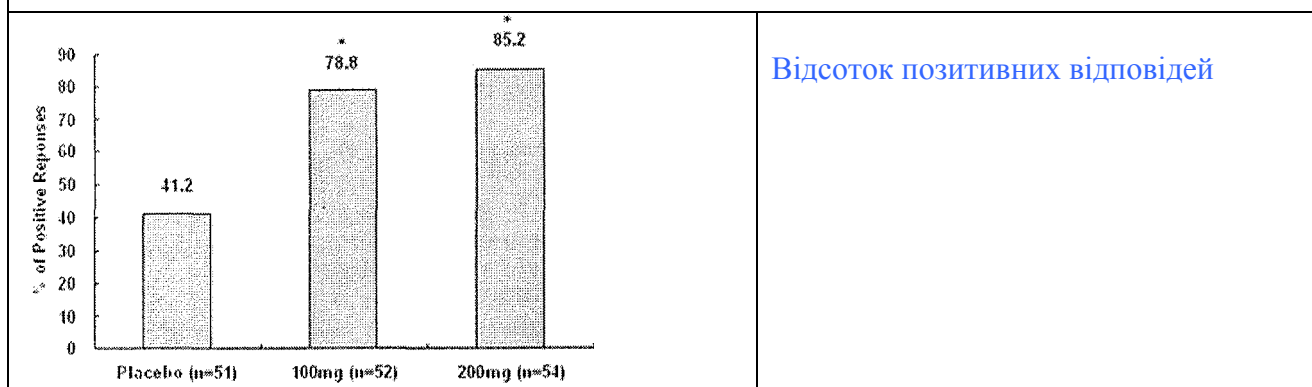
Суб'єктивно, **більше** 70% пацієнтів **відзначили** благотворний вплив Уденафілу на їхню еректильну функцію. Оскільки попередні дослідження для інших ІФДЕ-5 використовували різні параметри первинної ефективності або описували лише дані після **статистичної** обробки, а не надавали дані, що демонструють ступінь зміни показника *IEF-EFD*, пряме порівняння практично неможливо або ускладнено. Можна порівняти лише деякі параметри, такі як середні зміни показників успішності (Запитання Q2 та Запитання Q3 після лікування), а також відсоткову частку відповідей "Так" на питання *GAQ*. Уденафіл показав аналогічні або більші зміни у показниках відповіді Запитання Q2 та Q3 порівняно з іншими ІФДЕ-5 (для Запитання Q2 та Q3, Уденафіл: 29,8% і 71,1%; варденафіл: 33% і 49%; тадалафіл: 34% та 45%, відповідно). Також Уденафіл показав приблизно вдвічі більшу відповідь на питання *GAQ* проти плацебо, відносно інших ІФДЕ-5 (Уденафіл проти плацебо: 85,2% проти 41,2; варденафіл проти плацебо: 80% проти 40%, тадалафіл проти плацебо: 87% проти 33 %, відповідно) [10,16]. Що стосується безпеки, то лікування Уденафілом було пов'язане з суттєвим зниженням діастолічного артеріального тиску в обох групах лікування. Проте пацієнти не були пов'язані з значимим збільшенням вазодилативних симптомів (головний біль, припливи), а також виникненням значимих гіпотензивних симптомів (запаморочення, слабкість, головокружіння). Вказані результати ефективності та беки були подібними до попередніх результатів досліджень інших ІФДЕ-5 або попереднього дослідження Уденафілу в широких групах пацієнтів [6,17,18]. Одержані результати підтвердили **постулат (гіпотезу)**, що Уденафіл може застосовуватися для лікування ЕЛ у чоловіків з гіпертензією



Відсоток пацієнтів, функціональний стан яких покращився до нормального рівня за 12 тижнів

Діаграма 4.

Процентний показник досягнення нормальної еректильної функції (ЕФД ≥ 26) протягом 12 тижнів (* P < 0,0001 у порівнянні з плацебо).



Відсоток позитивних відповідей

Діаграма 5.

Відсоток позитивних відповідей на «Глобальну оцінку питання» (GAQ) (* P < 0,0001 у порівнянні з плацебо).

Таблиця 3. Частота небажаних реакцій, які виникали під час лікування

	Плацебо (N = 54)	Уденафіл	
		100 мг (N = 53)	200 мг (N = 57)
Головний біль		1 (1,9)	5 (8,8)
Припливи	1 (1,9)	3 (5,7)	3 (5,3)
Кон'юнктивна гіперемія		2 (3,8)	3 (5,3)
Диспепсія		1 (1,9)	3 (5,3)
Хроматопсія			1 (1,8)
Число (%) суб'єктів			

Аналіз підгруп показав, що найбільше покращення за критерієм ефективності спостерігалось в підгрупі з **тяжкою** ЕД. Крім того, хворі, що приймали три або більше антигіпертензивних засобів показали чисельно найбільшу зміну балів *IEF-EFD* без статистичної значущості (Уденафіл по 100 мг: $10,50 \pm 5,65$; Уденафіл по 200 мг: $12,56 \pm 7,37$, відповідно) в порівнянні з пацієнтами, які приймали один **анти-гіпертензивний** препарат (Уденафіл у дозі 100 мг: $8,00 \pm 7,12$; Уденафіл по 200 мг: $8,21 \pm 7,72$ відповідно) або два антигіпертензивні засоби (Уденафіл у дозі 100 мг: $8,13 \pm 6,75$; Уденафіл 200 мг: $9,70 \pm 5,91$ відповідно). Ефективність препаратів ІФДЕ-5 може бути під впливом тяжкості ЕД або кількості антигіпертензивних засобів, що приймаються пацієнтом. В одному з корейських досліджень із силденафілом було показано зниження ефективності ІФДЕ-5 у хворих, які

не показало суттєвих відмінностей у середніх показниках відповіді на препарат між пацієнтами, які приймали два антигіпертензивні препарати, і хворими, що приймали три або більше зазначених засоби [11].

Хоча кількість хворих, включених до аналізу підгруп, була недостатньо великою, щоб зробити висновки щодо ефективності, досягнення порівнянних оцінок *IEF-EFD* до інших груп у пацієнтів з високим базовим показником ЕД або у пацієнтів, що приймають кілька (до трьох) антигіпертонічних засобів підкреслює високу ефективність Уденафілу в зазначених групах потенційного ризику.

Ефекти реакцій на дозу препарату Уденафіл не спостерігались. Можливі пояснення для цього можуть бути пов'язані з недостатньою потужністю для виявлення відмінностей між дозами, оскільки дизайн дослідження був націлений на виявлення відмінностей від плацебо, а не від іншої випробуваної дози. Майбутнє дослідження, що включає більшу кількість пацієнтів, покаже різницю між дозами. Інше пояснення може бути пов'язане з можливістю включення в дослідження лише невеликої кількості пацієнтів, у яких ефективність могла спостерігатись виключно в групі Уденафілу по 200 мг. Як було показано в попередньому дослідженні тадалафілу у японських хворих з тяжкою ЕД, існує можливість того, що лікування більшою дозою Уденафілу може мати більший ефект, ніж нижчі дози у деяких складних пацієнтів з ЕД, хоча ця особливість не спостерігалась у нашому аналізі підгруп [19].

Одним з цікавих спостережень нашого дослідження був диференційний ефект лікування Уденафілом у хворих з різними показниками тяжкості ЕД. Чим більше відхилення від базової лінії по тяжкості, тим більшим було поліпшення в бальній оцінці *IEF-EFD* (тяжка: $11,09 \pm 6,40$; помірною: $7,37 \pm 6,58$, від помірної до легкої: $4,84 \pm 6,42$; легка: $2,88 \pm 6,51$, відповідно, $P = 0,0003$). Це потребує подальшого з'ясування, і неясно, чи цей ефект можна виявити при лікуванні інших етіологій ЕД. Деякі клінічні дослідження також показали, що відповідь на ІФДЕ-5 може впливати на ступінь вираженості ЕД [20,21]. Дослідження з силденафілом показало, що оцінка домену ЕФ з низьким показником попереднього лікування було найсильнішим незалежним прогностичним показником недостатньої реакції (на лікування) [21]. Проте у дослідженні, в якому були проаналізовані дані 14 рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень для оцінки ефективності тадалафілу по 20 мг для лікування ЕД у чоловіків, що регулярно приймають засоби класу тіазидів, показало, що відповідь на тадалафіл порівнянна в групах, що приймали та не приймали тіазиди, незалежно від ступеня базової ЕД [16]. Враховуючи факт, що Уденафіл належить до класу засобів ІФДЕ-5, наші результати можуть відображати належну і обгрунтовану ефективність Уденафілу у хворих на ЕД з гіпертонічною хворобою. Необхідно також обговорити обмеження даного дослідження. Існує ймовірність того, що в інших етнічних групах можуть бути наявні різні епідеміологічні характеристики, що може мати вплив на результати з ефективності та безпеки в інших етнічних групах, хоча попередній досвід досліджень трьох інших ІФДЕ-5 показав подібні результати в різних етнічних групах.

Висновки

У пацієнтів із артеріальною гіпертензією лікування ЕД із застосуванням Уденафілу показало високу ефективність, фармакологічну безпеку та добру переносимість. Була показана ефективність, незалежно від ступеня тяжкості ЕД, кількості паралельно застосовуваних антигіпертензивних засобів та попереднього досвіду застосування ІФДЕ-5.

Відповідний автор: Джей-Сеунг Пайк, доктор медичних наук,

Відділення урології, Клініка Сеульського національного університету, Сеул, Корея;

28, Йонгон-донг, Чонгно-гу, Сеул, 110-744 Корея. Тел: (82) 2-2072-2422; Факс: (82) 2-762-2428;

Електронна пошта: jspaick@snu.ac.kr

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ: не заявляється