

# Уденафіл для лікування еректильної дисфункції у чоловіків. Огляд літератури

І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

У статті показано, що уденафіл (ТМ Зидена) є одним із лікарських засобів групи селективних інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу. Клінічні властивості уденафілу характеризуються відносно швидким початком дії, тривалим ефектом та безпечністю застосування, що пояснюється фармакокінетичним профілем препарату. Уденафіл ефективний і добре переноситься при лікуванні еректильної дисфункції (ЕД), у тому числі для лікування ЕД, пов'язаної з цукровим діабетом та іншими захворюваннями. Одночасне застосування антигіпертензивних засобів або альфа-1-адреноблокаторів не впливає на ефективність і безпеку застосування уденафілу. Завдяки високому профілю безпечності, уденафіл може бути рекомендованим для щоденного регулярного застосування.

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

Еректильна дисфункція (ЕД) (лат. *erectus* – «вертикально стоячий») або інакше імпотенція (лат. *impotens* – «статеве безсилля», «слабкість») – порушення статевої функції у чоловіків, що характеризується неспроможністю досягти та утримувати ерекцію статевого члена під час сексуального збудження, достатню для проведення задовільного статевого акту [1–4]. Необхідно зазначити, що термін «імпотенція» на сьогодні вважається застарілим, він офіційно виключений із загального медичного реєстру захворювань з деонтологічних міркувань.

ЕД завжди сприймається як пацієнтами, так і їхніми сексуальними партнерами як серйозна проблема, що може загрожувати якості життя, психосоціальному і емоційному самопочуттю та партнерським відносинам у довгостроковій перспективі.

Згідно із статистичними даними, ЕД вважається одним з найбільш поширених сексуальних розладів у чоловіків. У ході Масачусетського дослідження з вивчення питань старіння чоловіків (Massachusetts Male Aging Study – MMAS), ще у 1994 році було встановлено, що у 52% чоловіків у віці від 40 до 70 років діагностували ЕД. При цьому повна відсутність ерекції виявлена у 10% чоловіків, помірна ЕД – у 25%, мінімальна – у 17%. Сорок відсотків чоловіків у віці від 40 до 50 років помічають різні порушення ерекції.

Серед чоловіків у віці від 50 до 60 років порушення ерекції зустрічаються практично у половини обстежених (48–57%), а у старшій віковій групі даний розладзначають 70% чоловіків. Абсолютна ЕД виявлена у 5% чоловіків віком до 50 років, а у старшій віковій групі (70 років і старше) цей показник збільшується до 15%.

Фактори ризику ЕД досить різноманітні:

- хронічні захворювання (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, печінкова та ниркова недостатність);
- неврологічні хвороби (розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, порушення мозкового кровообігу тощо);
- захворювання статевого члена (хвороба Пейроні, рак статевого члена);

- психічні розлади (депресія);
- ендокринні захворювання (цукровий діабет, гіпогонадізм, гіперпролактинемія, гіперестрогенемія);
- вживання лікарських засобів (гіпотензивні, антидепресанти, гормональні препарати тощо);
- стиль життя (гіподинамія, вживання алкоголю, куріння, наркоманія, дистрес тощо) [5–11].

Деякі дослідження демонструють, що ЕД може бути предиктором серцево-судинних захворювань, а розвиток симптомів ЕД може передувати виникненню серцево-судинної патології ще за 2–3 роки до її проявів, що має соціальне значення [12–15].

Для лікування ЕД протягом віків було запропоновано безліч методів. Лише в останні десятиліття було створено достатню наукову базу використання різних засобів лікування ЕД, розроблено протоколи надання допомоги, впроваджено багато нових методів лікування, що підтверджує соціально значущість патології.

Важливим методом терапії ЕД є психотерапія, здоровий спосіб життя, емоційне благополуччя, міжособистісні стосунки. Крім того, використовують методики, в яких застосовуються вакуумні еректори для ЛВТ-терапії. За кордоном досить часто застосовують внутрішньокавернозні ін'єкції вазоактивних препаратів, інтрауретральні супозиторії та хірургічне лікування (ендофалопротезування), які в Україні сьогодні не користуються популярністю та майже не використовуються. Також досить поширеною є медикаментозна терапія (фітопрепарати, адаптогени, вітамінотерапія, метаболічні препарати за показаннями, також можуть застосовуватися гормональні препарати тощо).

Наприкінці ХХ – на початку ХХІ ст. фармацевтична промисловість у всьому світі успішно здійснює пошук нових препаратів і груп активних речовин для лікування та профілактики ЕД.

Поява цілої низки нових препаратів дозволила значною мірою оптимізувати результати лікування ЕД.

В останні 20 років революцію у сексопатології викликала поява на фармацевтичному ринку інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5) [2, 3, 7]. Препарати ІФДЕ-5 мають вагомні переваги порівняно з іншими методами терапії ЕД – вони забезпечують швидкість та ефективність лікування, що дозволило вести сексуальне життя великій кількості пацієнтів, яким тривіальна терапія не допомагала [2, 16, 17]. Препарати ІФДЕ-5 сьогодні вважаються «золотим стандартом» терапії ЕД. Вони є препаратами першої лінії для більшості чоловіків, у яких діагностовано ЕД та інші супутні захворювання.

На сьогодні Американська Урологічна Асоціація та Європейська Урологічна Асоціація рекомендують пероральні ІФДЕ-5 як препарати першої лінії для лікування ЕД.

Окрім препаратів силденафілу (що свого часу стали першими у групі ІФДЕ-5), сьогодні використовують ще чотири покоління лікарських засобів групи ІФДЕ-5 (варденафіл, тадалафіл, аванафіл, уденафіл). Проте наука не стоїть на місці. У Кореї зареєстровано такі молекули, як міроденафіл [18,

19] та лоденафіл і SLx-2101, які сьогодні проходять етапи досліджень [20–22].

У 2005 році в Кореї був розроблений та схвалений для лікування ЕД ще один із препаратів групи ІФДЕ-5, що став представником IV-покоління – уденафіл (ТМ Зидена; Dong-A Pharmaceutical, Сеул, Корея).

Препарат відрізняється від попередніх поколінь своїм фармакокінетичним профілем (час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові ( $t_{max}$ ) становить 0,8–1,3 год; період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) – 9,9–12,1 год), що забезпечує відносно швидкий початок дії та тривалий період її проявлення [23]. Молекулярна структура уденафілу подібна до інших молекул ІФДЕ-5, у тому числі силденафілу (Віагра; Pfizer Inc, Нью-Йорк, США), але відрізняється більш високим профілем селективності [23]. Клінічна ефективність і безпека застосування уденафілу були оцінені у клінічних дослідженнях, в яких брали участь чоловіки з ЕД різноманітної етіології та тяжкості перебігу [24–30].

Фермент ФДЕ представляє собою сімейство металлофосфогідролаз кільканадцяти типів, які розщеплюють 3', 5'-циклічний фосфатний фрагмент циклічного аденозинмонофосфату (сАМР) та/або циклічний гуанозинмонофосфат (сГМР) до відповідного 5'-нуклеотиду [31]. Ізофермент ФДЕ-5 го типу селективно розщеплює сГМР, основний внутрішньоклітинний вторинний метаболіт, що впливає на стимуляцію ерекції статевого члена, після чого відбувається опосередкований вплив NO на релаксацію гладких м'язів кавернозного тіла, що зумовлює розширення геліцинових артерій кавернозного тіла члена [31, 32].

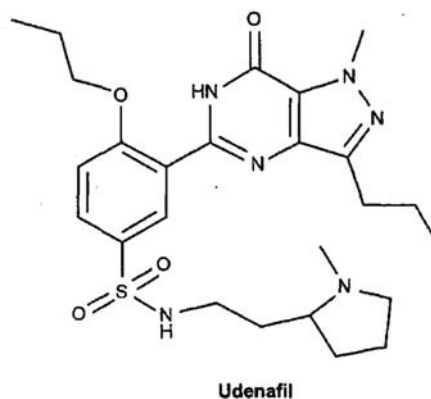
Препарат групи ІФДЕ-5 має подібну до сГМР структуру і гальмує розщеплення сГМР до відповідного 5'-нуклеотиду, пов'язаного з NO шляхом конкурентного зв'язування каталітичного ферменту ФДЕ-5, що забезпечує накопичення сГМР у цитоплазмі кавернозних і судинних гладком'язових клітин статевого члена для безперервної активації механізму NO/сГМР, що сприяє збільшенню кровотоку статевого члена під час сексуальної стимуляції та підтримує ерекцію [33].

Враховуючи наявність багатьох ізомерних типів ФДЕ, інгібітори можуть впливати на релаксацію судин як статевого члена, так і судин інших локалізацій, а терапевтичні ефекти препаратів ІФДЕ-5 залежать від їхньої селективності по ФДЕ-5, фармакокінетики, а також від розподілу різних ізоформ ФДЕ у кавернозній тканині. Оскільки різні ізоформи ФДЕ локалізуються у різних тканинах та органах організму, а ФДЕ-5 присутній у високій концентрації у гладких м'язях кавернозного тіла статевого члена, селективність засобу ІФДЕ-5 до ФДЕ-5 над іншими ізоформами ФДЕ є необхідною умовою для розширення терапевтичного вікна [31].

Селективність до ФДЕ-5 порівняно з іншими ізомерними формами ФДЕ та ступенем інгібування ФДЕ-5 у різних тканинах (окрім кавернозного тіла), є ключовим чинником, що визначає безпеку та переносимість ІФДЕ-5. Коли ІФДЕ-5 має високу селективність до ФДЕ-5 порівняно з іншими ізоформами ФДЕ, то суттєво менше інгібує інші ізоформи ФДЕ. У таких випадках спостерігається менша вірогідність проявів побічних дій при терапевтичній концентрації препарату у плазмі крові.

Вивчаючи препарат уденафілу, ще у доклінічних дослідженнях були отримані дані, які продемонстрували нижчу інгібіторну концентрацію до ФДЕ-5, ніж до ферментів інших груп (ФДЕ-1, ФДЕ-2, ФДЕ-3 та ФДЕ-6) [23].

Згідно з інструкцією до застосування, уденафіл проявляє у 10 000 разів більшу інгібіторну дію до ФДЕ-5, ніж до ФДЕ-1, ФДЕ-2, ФДЕ-3, ФДЕ-4 (які локалізуються у серці, головному мозку, судинах, печінці тощо). Також уденафіл у 700



Udenafil

### Структурна формула уденафілу

разів активніший до ФДЕ-5, ніж до групи ферментів ФДЕ-6, що знаходяться у сітківці ока та відповідають за сприйняття кольорів та чіткість сприйняття зображення. Уденафіл не інгібує ФДЕ-11, що пояснює відсутність таких побічних реакцій, як міалгії, біль у попереку та тестикулярна токсичність [65]. Виходячи з наведених вище даних, можна зробити висновок, що уденафіл є одним з найбільш селективних засобів серед препаратів групи ІФДЕ-5, ґрунтуючись на властивості низької спорідненості до інших ізоформ ФДЕ.

### Хімічні властивості

Уденафіл (5-[2-пропілокси-5-(1-метил-2-піроліди-ніл-тил-амідосульфоніл)феніл]-1-метил-3-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло(4,3-d)піримідин-7-один) є похідною сполукою піразолопіримідину і має молекулярну структуру, схожу до структури сГМР, та є подібною до структури молекули силденафілу (малюнок).

Уденафіл має молекулярну масу 516,657 г/моль; препарат на його основі доступний у формі таблеток по 100 мг і 200 мг.

### Фармакологічний профіль

#### Фармакокінетика

Активна молекула уденафілу досить швидко всмоктується, досягаючи пікових концентрацій у плазмі за 0,8–1,3 год, що забезпечує швидкий початок дії з подальшим зниженням концентрації активної речовини. Період напіввиведення  $t_{1/2}$  становить 9,9–12,1 год, що забезпечує тривалий ефект препарату – до 24 год [34]. Площа під кривою «концентрація–час» та максимальна концентрація у плазмі ( $C_{max}$ ) уденафілу збільшувалася надпропорційно при збільшенні дози за одноразового введення [34]. Абсолютна біодоступність уденафілу становила 38%, що є аналогічним показником щодо силденафілу (23–44%) [35, 36].

#### Фармакодинаміка

Фермент ФДЕ-5 локалізується, головним чином, у кавернозній тканині статевого члена, судинних і вісцеральних гладеньких м'язях та тромбоцитах [38, 39]. Уденафіл демонструє інгібуючий ефект шляхом конкурентного зв'язування з каталітичним центром ФДЕ-5, сприяючи накопиченню цГМФ у клітинах гладеньких м'язів кавернозних тіл статевого члена. Інгібуючий ефект уденафілу щодо ферментів ФДЕ-5 у 10 000 разів більший за інгібуючу дію на ФДЕ-1, ФДЕ-2, ФДЕ-3, ФДЕ-4, які локалізуються у серці, головному мозку, судинах, печінці тощо. Уденафіл у 700 разів активніший до ФДЕ-5, ніж до ФДЕ-6, що знаходяться в сітківці ока. При цьому уденафіл не інгібує ФДЕ-11, що локалізуються у різних органах, включаючи скелетні м'язи, тканини простати передміхурової залози, яєчок, кавернозного тіла статевого члена, серця і переднього

Характеристики пацієнтів та результати лікування за даними шести рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень фази II

Дослідження	Популяція дослідження ЕД	Тривалість дослідження	Група	Кількість пацієнтів	Етіологія ЕД (%) (органічна / психогенна / змішана)	Тяжкість ЕД (%) (легка / від легкого до середнього / середня / тяжка)	Кількість пацієнтів інших ЛЗ ІФДЕ-5 (%)	Первинна ефективність	Вторинна ефективність
Paick та співавтори [24]	Загальна	12 тиж	Плацебо	54	38.9/9.3/51.8	0/18.5/53.7/27.8	74.1	IIEF-EF	IIEF-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
Paick та співавтор [29]	Гіпертензія	12 тиж	Плацебо	55	56.4/0.0/43.6	9.1/47.3/25.5/18.2	50.9	IIEF-EF	IIEF-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 (%)
Park та співавтори [25]	Загальна	4 тиж	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		IIEF-EF
Moon та співавтори [26]	Діабет	12 тиж	Плацебо	57	73.7/0.0/26.3	1.8/15.8/54.4/28.1	57.9	IIEF-EF	IIEF-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 (%)
Zhao та співавтори [28]	Загальна	12 тиж	Плацебо	60	51.7/6.7/41/7	6.7/40.0/41.7/1 1.7	71.7	IIEF-EF	SEP2. 3
			25 мг уденафіл	59	61.0/0.0/39.0	8.5/32.2/33.9/25.4	78.0		GAQ перехід до нормальної ЕФ (%)
			50 мг уденафіл	60	53.3/1.7/45.0	15.0/3 1.7/36.7/1 6.7	81.7		
			75 мг уденафіл	60	50.0/0.0/50.0	5.0/23.3/63.3/8.3	88.3		
Ortas та співавтори [30]	Загальна	8 тиж	Плацебо	59	13.6/62.7/23.7	NA	52.5	IIEF-EF	Інші домени
			100 мг уденафіл	59	18.6/61.0/20.3	NA	52.5		IIEF SEP2. 3 GAQ

Примітки: ЦД – цукровий діабет; ЕФ – еректильна функція; GAQ – глобальне оцінювання питания; IIEF – Міжнародний індекс еректильної дисфункції; IIEF-EF – показник ЕФ домену IIEF; NA – дані недоступні; ІФДЕ SEP – Анкета опитувальника сексуального профілю (SEP).

відділу гіпофізу, зумовлює відсутність таких побічних реакцій, як міалгії, біль у попереку та тестикулярна токсичність [83].

### Метаболізм уденафілу

Метаболізація уденафілу загалом відбувається у системі цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), а ізофермент CYP3A5 тільки частково сприяє його метаболізму [42]. Під час біотрансформації уденафілу утворюються наступні метаболіти: DA-8164, M1 (гідроксил DA-8159) і M2 (N-деметил DA-819) [43]. DA8164 – це основний активний метаболіт уденафілу [43, 44]. Ізомер CYP3A4 відповідає за формування DA-8164 з уденафілу [43]. Метаболіт DA-8164 має приблизно половину потенціалу для інгібування ФДЕ-5 порівняно з уденафілом, що вивчено *in vitro*, а показник  $t_{1/2}$  для DA-8164 майже подібний до рівня уденафілу (12 год) [45].

Виділяється уденафіл переважно з калом [45]. Екскреція активного компонента із сечею незначна (<12%), а його метаболіту DA-8164 – надзвичайно низька (менше 0,2%). Це доводить, що уденафіл і DA-8164 елімінуються через жовч [45].

### Історія вивчення ефективності уденафілу при лікуванні ЕД

#### Доклінічний етап

Доклінічний етап вивчення ефективності уденафілу проводили з використанням моделей – щурів та собак. У дослідженнях було доведено, що пероральне або внутрішньовенне уведення уденафілу збільшує показники ерекції статевого члена відповідно до збільшення доз, що свідчить про значущий терапевтичний потенціал при лікуванні ЕД [47].

#### Фаза I

У дослідженні, проведеному на етапі Фаза I, уденафіл показав добру переносимість і швидке всмоктування. Водночас системна експозиція уденафілу збільшується пропорційно дозі, що було показано як для разових, так і для множинних застосувань [45].

#### Фаза II

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване багаточетрове з паралельними групами клінічне дослідження у Фазі II продемонструвало, що уденафіл сприяв поліпшенню еректильної функції, рівень успішності вагінального проникнення становив до 91% [48]. Пізніше було проведено низку рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з метою оцінювання клінічної ефективності уденафілу у пацієнтів різного віку з ЕД, що супроводжувалася різною супутньою патологією та різною тяжкістю ЕД [24, 26, 28, 30–32]. Характеристики пацієнтів, показники результатів та результати досліджень узагальнені у табл. 1 і 2.

#### Фаза III

У фазі III було проведено 12-тижневе багаточетрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване паралельне дослідження (Paick та співавтори). Автори оцінювали ефективність і безпеку уденафілу у двох дозах (100 мг та 200 мг) у 167 корейських чоловіків у віці від 19 до 70 років з 6-місячним анамнезом ЕД органічної, психогенної або змішаної етіології [24]. Основним критерієм ефективності було обрано зміну вихідної лінії домену ЕД анкети IIEF. Вторинні показники вивчення ефективності використання уденафілу у чоловіків з ЕД включали покращання оцінюван-

Результати оцінювання ефективності шести плацебо-контрольованих досліджень

Дослідження	Група	ІІЕФ-ЕФ			SEP2, %			SEP3, %			GAQ	Відсоток переходу до нормальної ЕФ
		До лікування	Після лікування	Зміна	До лікування	Після лікування	Зміна	До лікування	Після лікування	Зміна	(%)	
Paick та співавтори [24]	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 та співавтори	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 та співавтори	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
Moop та співавтори [26]	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 та співавтори [28]	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
Ortas та співавтори [30]	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

ня ІІЕФ: Запитання 3 (здатність проникнення) та Запитання 4 (частота успіху); а також у всіх доменах ІІЕФ.

Вивчали також відповіді пацієнтів на Запитання 2 та 3 Анкети оцінювання сексуального профілю (SEP) (запитання 2 Анкети SEP: успішне проникнення до вагіни; Запитання 3 Анкети SEP: здатність успішно закінчити статевий акт). Також після 12 тиж лікування оцінювали відповіді пацієнтів про глобальну оцінку питання (GAQ).

Після 12 тиж лікування пацієнти, які отримували уденафіл, продемонстрували значущі зміни щодо базових показників ІІЕФ-ЕФ порівняно з плацебо (плацебо – 0,20; уденафіл 100 мг – 7,52; уденафіл 200 мг – 9,93). Відсоток чоловіків, що відновили нормальну ерекцію на тлі оцінювання ІІЕФ-ЕФ після 12-тижневого періоду, становила 3,7%, 35% та 48% у плацебо, 100 мг та 200 мг уденафілу відповідно.

Порівняно з плацебо, застосування уденафілу значно підвищило показники успішного проникнення (Запитання 2 Анкети SEP) плацебо – 53,38%; уденафіл 100 мг – 88,83%; уденафіл 200 мг – 92,40%; підтримка ерекції (Запитання 3 Анкети SEP) (плацебо – 15,44%; уденафіл 100 мг – 70,08%; уденафіл 200 мг – 75,70%).

Вивчаючи глобальне оцінювання питання (GAQ), було виявлено значно більший відсоток позитивних відповідей пацієнтів порівняно з групою плацебо. У групі, що отримувала лікування препаратом уденафілу, спостерігалася значно більша кількість позитивних відповідей на GAQ порівняно з групою плацебо (плацебо – 25,9%; уденафіл 100 мг – 81,5%; уденафіл 200 мг – 88,5%). Отже, лікування уденафілом сприяло достовірному поліпшенню усіх показників залежно від дози.

Таким чином, препарат уденафілу є цілком ефективним та безпечним для лікування ЕД різної етіології та тяжкості.

Як видно з табл. 1 та 2, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з паралельними групами, що проводилося у Туреччині, дозволило оцінити ефективність та безпеку 8-тижневого лікування уденафілом у дозі 100 мг у 118 турецьких чоловіків віком від 19

до 70 років з ЕД органічної або психогенної етіології [30]. Група пацієнтів, яка отримувала уденафіл засвідчила значно кращі показники ІІЕФ-ЕФ порівняно з плацебо (плацебо – 3,8; уденафіл 100 мг – 7,7). Аналогічні результати спостерігалися у відповідях на Запитання 2 Анкети SEP, Запитання 3 Анкети SEP та двох інших доменів ІІЕФ (сексуальне бажання та загальне сексуальне задоволення). Частка позитивних відповідей на GAQ була значно більшою у групі, яка отримувала уденафіл, ніж у групі плацебо (72,2% проти 49,1%). Усі малочисельні побічні ефекти, що спостерігались протягом періоду дослідження, були легкі або середньої тяжкості, швидко минущими та не потребували додаткової терапії.

Ще одне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження з паралельними групами та фіксованою дозою (Park та співавтори) засвідчило, що тривалість ефективної дії уденафілу для можливості проведення повноцінного статевого акту триває 12 год (після разової дози 100 мг), що свідчить про те, що можна досягти гнучкості та спонтанності у статевому житті [25].

У наведеному вище дослідженні учасникам було запропоновано спробувати здійснити статевий акт через 12 год після застосування уденафілу або плацебо протягом 4-тижневого періоду лікування. Критерієм ефективності вважали відповідь на Запитання 3 Анкети SEP. Критерієм вторинної ефективності – відповіді на Запитання 2 Анкети SEP і зміна від вихідних даних в оцінках ІІЕФ-ЕФ.

Уденафіл достовірно підвищив показник підтримки ерекції (плацебо – 28,3% проти уденафілу – 54,7%, Запитання 3 Анкети SEP). Порівняно з плацебо, у групі уденафілу спостерігалася значне покращення показника ІІЕФ-ЕФ (плацебо –  $-0,58 \pm 0,67$ ; уденафіл 100 мг –  $4,40 \pm 0,84$ ). Професор Park та співавтори зробили висновок, що уденафіл може бути ефективним варіантом лікування у пацієнтів, які потребують спонтанного відновлення еректильної функції і бажають статевого акту без занепокоєння щодо тривалості ефекту препарату.



Також було проведено мета-аналіз п'яти рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (Ding та співавтори). Результати зведеного мета-аналізу засвідчили, що лікування уденафілом забезпечує середнє збільшення ефективності терапії ЕД порівняно з вихідними даними в оцінюванні ІПЕФ-ЕФ на 5,65 бала порівняно з плацебо, що було статистично достовірно [49]. Наведений вище аналіз свідчить, що подібні результати спостерігались при порівнянні відповідей на Запитання 2 Анкети SEP і Запитання 3 Анкети SEP, питання GAQ та відсоток пацієнтів, у яких спостерігали нормальну ерекцію після лікування ерекції на основі оцінки ІПЕФ-ЕФ ( $\geq 26$ ).

Інтегральні результати свідчать про середнє збільшення на 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 пацієнтів, яка отримувала уденафіл показала більший приріст позитивних відповідей на GAQ та більший відсоток хворих, у яких відмічалася нормальна ерекція після лікування порівняно з плацебо (співвідношення ризику: 3,44 та 2,37 відповідно).

### Вивчення ефективності використання уденафілу у пацієнтів з ЕД із цукровим діабетом (ЦД)

**Цукровий діабет (ЦД)** – тяжке захворювання, що сприяє виникненню поліорганної судинної на неврологічної патології, що часто призводить до розвитку ЕД. ЦД сприяє виникненню та прогресуванню ЕД через складну взаємодію підвищених рівнів кінцевих продуктів глікації, підвищеного рівня вільних кисневих радикалів, порушенню синтезу NO, підвищенню локального зв'язування рецепторів ендотеліну В, підвищенню регуляції метаболізму RhoA/Rho-кінази, невропатичним ускладненням, а також порушенням у механізмі cGMP-залежної протеїнкінази-1 тощо. Це неповний перелік механізмів розвитку ЕД при ЦД свідчить про те, що асоційована з діабетом ЕД є багатофакторним захворюванням [50]. Незважаючи на значущий прогрес у вивченні та розумінні патофізіології ЕД, лікування ЕД, асоційованої з ЦД, часто буває досить складним через багатофакторну етіологію захворювання.

З метою обґрунтування застосування препарату уденафілу, з метою лікування ЕД на фоні ЦД, було проведено кілька доклінічних досліджень з використанням моделей ЕД, асоційованої з ЦД у тварин [51–53]. У дослідженнях було показано, що регулярне застосування уденафілу є потенційно ефективною терапевтичною стратегією запобігання прогресії ЕД при ЦД шляхом підвищення рівня експресії генів та білків нейрональної сироваткової та ендотеліальної NO-синтези у кавернозних тілах статевого члена хворих [54].

Ще одне дослідження ефективності використання уденафілу у пацієнтів з ЕД та ЦД було проведено в рамках фази ІІІ клінічних досліджень. У 12-тижневому мультицентровому плацебо-контрольованому рандомізованому подвійному сліпому з паралельними групами і подвійним контролем фіксованою дозою дослідженні (Moon і співавтори) оцінювали ефективність і безпеку уденафілу (у дозах 100 мг і 200 мг) у 174 корейських чоловіків з ЕД [26]. Критерієм оцінювання ефективності була зміна показника ІПЕФ-ЕФ від початкового рівня. Додатковими параметрами були відповіді на Запитання 3 та 4 анкети ІПЕФ, Запитання 2 і Запитання 3 Анкети SEP, показник досягнення нормальної еректильної функції та відповідь пацієнта на GAQ. Обидві групи уденафілу підтвердили істотну більшу зміну порівняно з вихідним рівнем в оцінках ІПЕФ-ЕФ у порівнянні з плацебо (плацебо – 1,20; уденафіл 100 мг – 7,00; уденафіл 200 мг – 8,21). Подібні результати спостерігались при порівнянні Запитання 3 та 4 Анкети ІПЕФ, Запитання 2 і Запитання 3 Анкети SEP, а також відповідь на GAQ між групами уденафілу та плацебо.

### Вивчення ефективності використання уденафілу у пацієнтів з ЕД з артеріальною гіпертензією

**Артеріальна гіпертензія (АГ)** є досить поширеною патологією у чоловіків з ЕД. Вона сама по собі є фактором ризику розвитку ЕД [3]. Також ЕД може бути результатом побічного ефекту антигіпертензивних препаратів, таких, як бета-блокатори та діуретики [3]. Отже, враховуючи тісний зв'язок між ЕД та гіпертензією, питанню ефективності та безпеки ІФДЕ-5 для лікування ЕД у цій популяції пацієнтів приділяється досить велике значення.

З метою вивчення дії уденафілу на пацієнтів з ЕД на фоні АГ було проведено 12-тижневе багатозентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване з паралельними групами дослідження (Paik і співавтори) для визначення ефективності та безпеки, де використовували фіксовані дози уденафілу (100 мг або 200 мг) у 165 корейських чоловіків з анамнезом ЕД (мінімум 6 міс), які приймають один або декілька антигіпертензивних препаратів у стабільній дозі для лікування АГ [29].

Критеріями ефективності було обрано зміну від базових показників в оцінках ІПЕФ-ЕФ, у відповідях на Запитання 3 і 4 Анкети ІПЕФ, у відповідях на Запитання 2 і Запитання 3 Анкети SEP, а також відповідь пацієнта на GAQ.

Групи пацієнтів, які отримували уденафіл продемонстрували суттєве збільшення показників ІПЕФ-ЕФ (плацебо – 1,98; уденафіл 100 мг – 8,71; уденафіл 200 мг – 10,04); бали анкети ІПЕФ – Запитання 3 (плацебо – 0,1; уденафіл 100 мг – 1,3; уденафіл 200 мг – 1,4) і Запитання 4 (плацебо – 0,7; уденафіл 100 мг – 2,0; уденафіл 200 мг – 2,5) порівняно з групою плацебо. Подібним чином спостерігали значуще поліпшення змін відносно вхідних показників Запитання 2 Анкети SEP (плацебо – 3,13%; уденафіл 100 мг – 25,85%; уденафіл 200 мг – 29,82%); Запитання 3 Анкети SEP (плацебо – 12,55%; уденафіл 100 мг – 57,86%; уденафіл 200 мг – 71,82%). Порівняно з групою плацебо, частка позитивних відповідей на GAQ (плацебо – 41,2%, уденафіл 100 мг – 78,8%; уденафіл 200 мг – 85,2%) та суб'єктів, які повернулися до нормальної ерекції (плацебо – 15,7%; уденафіл 100 мг – 44,2%; уденафіл 200 мг – 54,5%) були значно більшими для груп уденафілу.

За результатами дослідження було зроблено висновок, що ефективність використання уденафілу спостерігалася незалежно від ступеня тяжкості ЕД, кількості антигіпертензивних засобів та попереднього досвіду застосування ІФДЕ-5.

### Вивчення ефективності використання уденафілу у пацієнтів з ЕД з симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ)

Сьогодні багато наукових робіт присвячено вивченню причинно-наслідкових зв'язків між ЕД і СНСШ [56]. Основні механізми взаємозв'язку між СНСШ та ЕД у чоловіків з ДГПЗ вивчені не повністю. Але вже встановлено, що метаболічний шлях NO/cGMP, сигнальний механізм RhoA/Rho-кінази, атеросклероз судин таза і вегетативна адренергічна гіперактивність є потенційними мішенями для ІФДЕ-5 [57].

За результатами мета-аналізу доступних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що вивчали ефективність та безпеку ІФДЕ-5 у формі монотерапії чи в комбінації з альфа-адреноблокаторами у чоловіків з СНСШ/ДГПЗ були продемонстровані позитивні результати з точки зору як еректильної функції, так і симптомів СНСШ [57].

У літературі вдалося знайти тільки одне дослідження наведеної вище проблеми. У відкритому проспективному (без порівняння) дослідженні, проведеному Chung та співавторами, оцінювали ефективність та безпеку дози 100 мг уденафілу та альфа-адреноблокатора (при паралельному використанні) у 120 пацієнтів із симптомами СНСШ/ДГПЗ за наявності ЕД, які вже отримували трива-

Пообічні ефекти, пов'язані з лікуванням препаратом уденафілу, %

Дослідження	Група	Приливи	Головний біль	Закладеність носа	Судинна гіперемія	Диспепсія	Порушення зору	Міалгія	Біль у спині	Інше
Paick та співавтори [24]	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		
Paick та співавтори [29]	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			
Paick та співавтори [25]	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
Moop та співавтори [26]	Плацебо									
	100 мг	10,0	5,0							
	200 мг	10,0	5,0							
Zhao та співавтори [28]	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		
Ortas та співавтори [30]	Плацебо									
	100 мг	3,4	5,1							

ду терапію альфа-адреноблокаторами. Після 8-тижневого лікування значення Міжнародного показника симптомів передміхурової залози (IPSS) значно знизилася з 14,3 до 11,5, а середній показник ІПЕФ-5 значно підвищився – з 11,9 на початку обстеження до 19,3, без будь-яких додаткових небажаних наслідків, пов'язаних з паралельним лікуванням [27]. Дослідження дає змогу рекомендувати застосування цих двох препаратів для лікування наведеної вище комбінованої патології СНСШ та ЕД.

### Вивчення ефективності використання уденафілу у пацієнтів з ЕД після радикальної простатектомії

Роль ІФДЕ-5 у реабілітації ерекtilної функції після радикальної простатектомії у чоловіків описана в кількох доклінічних дослідженнях, які продемонстрували захисну роль ІФДЕ-5 у профілактиці ушкодження ендотелію через пошкодження судинних ішемічних та кавернозних нервів [66]. Кілька експериментальних досліджень з використанням моделей пошкодження кавернозних нервів у тварин продемонстрували, що регулярне застосування уденафілу може зберегти ерекtilну функцію через поліпшення стану при гіпоксії тканини статевого члена та наявності фіброзу, індукованих ушкодженням кавернозних нервів, що свідчить про корисну роль проти патофізіологічних наслідків пошкодження кавернозних нервів [67, 68].

### Безпека та переносимість уденафілу при ЕД

За результатами клінічних випробувань, в яких оцінювали ефективність і безпеку застосування уденафілу у чоловіків з ЕД, повідомлялося, що більшість небажаних ефектів мали легкий та середній рівень тяжкості, без виникнення будь-яких ускладнень протягом періоду дослідження та не потребували додаткової терапії [24–26, 28, 29]. Найбільш поширеними побічними ефектами, що були зареєстровані на фоні вживання препарату, були приливи та головний біль [17]. Поширені небажані ефекти описано та систематизовано у табл. 3.

Побічні ефекти найчастіше були пов'язані з вазодилатуючим ефектом препаратів групи ІФДЕ-5. Профіль безпеки уденафілу пов'язаний з ефектом високої спорідненості до ФДЕ-5 та високою вибірковою дією даного активного компо-

ненту. Загальна частота небажаних ефектів, пов'язаних з впливом на зір, зареєстрованих для уденафілу була дуже низькою (0,0% – 0,6%) [24–26, 28, 29].

Під час аналізу дані досліджень виявлено, що для уденафілу не характерні такі небажані ефекти, як міалгія та біль у спині.

За результатами проведених клінічних досліджень, з упевненістю можна сказати, що препарат уденафілу загалом пацієнтами переноситься добре.

### Безпека та переносимість у пацієнтів з ЕД, які приймали антигіпертензивні препарати та альфа-адреноблокатори

Важливим фактором вивчення безпеки та переносимості препарату уденафілу є його перспективне застосування у пацієнтів з ЕД, що є наслідком серцево-судинних захворювань, як АГ. Основною причиною розвитку ЕД у таких хворих є судинні захворювання. Також доведено, що застосування деяких препаратів у рамках серцево-судинної терапії впливає на розвиток ЕД (деякі антигіпертензивні засоби, антидепресанти, транквілізатори, наркотичні препарати, Н<sub>2</sub>-блокатори, гормональні препарати).

Вивчаючи результати застосування уденафілу у пацієнтів з ЕД на фоні АГ-терапії спостерігалася зниження діастолічного артеріального тиску (АТ) у групах лікування препаратом у дозі 100 мг (тільки у положенні стоячи: від 85,3 мм рт.ст. до 81,9 мм рт.ст.) та уденафілу у дозі 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 [29]. Виявлено також, що значуще зниження діастолічного АТ спостерігалася як у положенні сидячи, так і в положенні стоячи після лікування у групі плацебо. Отже, не було статистично значущих відмінностей у профілях АТ між групами. Крім того, одночасне застосування уденафілу з антигіпертензивним лікарським препаратом не зумовило збільшення частоти небажаних ефектів, пов'язаних із застосуванням уденафілу, таких, як судинно-дисфункціональні симптоми (головний біль, приливи) або значущих гіпотензивних симптомів (запаморочення, слабкість, головокружіння) [29].

**Аналіз та обговорення огляду робіт,  
присвячених використанню уденафілу  
для лікування ЕД у чоловіків**

За останні 20 років від моменту застосування препаратів ІФДЕ-5 при лікуванні ЕД, їх встигли визнати за «золотий стандарт» терапії ЕД у чоловіків. Це зумовлено тим, що в наукових роботах ведучих вчених світу встановлена висока ефективність та добра переносимість препаратів цієї групи, які мають прийнятний профіль безпеки та зручність застосування. Препарати ІФДЕ-5 покращують та нормалізують еректильну функцію чоловіків, збільшуючи рівень сGMP в ендотелії кавернозних тіл статевого члена, що сприяє релаксації кавернозних гладких м'язових клітин та забезпечує ерекцію, достатню для проведення успішного статевого акту. У світі використовується вже більше п'яти препаратів цієї групи, клінічні відмінності між ними пов'язані з різною фармакокінетикою, а точніше – часом до початку дії та тривалістю ефекту.

Таким чином, продовжується розроблення нових ІФДЕ-5 та інших лікарських препаратів для покращення еректильної функції, що може індивідуально підходити до кожного пацієнта і краще відповідати їхнім потребам. Виходячи з наведеного вище, уденафіл має встановлені клінічні відмінності щодо препаратів попередніх поколінь, що характеризуються високим профілем селективності до ФДЕ-5, що зумовлює відсутність низки побічних ефектів, які характерні для інших препаратів, швидким початком дії та тривалістю ефекту (від 12 до 24 год). Цей препарат може бути одним з кращих варіантів для лікування ЕД відповідно до особливостей анамнезу пацієнта та його статевого життя.

У науковій літературі доведено, що уденафіл є ефективним і безпечним варіантом терапії ЕД, його можна вважати препаратом вибору з хорошою переносимістю для ефективного лікування ЕД [24–26, 28, 29]. Наведений в огляді метааналіз засвідчив, що уденафіл в дозах 100 і 200 мг може збільшити показники ПЕФ-ЕФ відповідно на 6,69 і 8,62 бала [49]. Отримані дані подібні до результатів об'єднаного аналізу силденафілу у дозі 100 мг, тадалафілу 20 мг та варденафілу 20 мг (9,65, 8,52 та 7,50 бала відповідно), хоча пряме порівняння ефективності різних засобів ІФДЕ-5 є складним через обмежені дані щодо порівняльного аналізу їхньої ефективності при лікуванні ЕД [71].

Використання уденафілу збільшило показник 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 (29,07% та 48,07% відповідно) та варденафілу (29,22% та 48,13% відповідно) [19, 49].

Досить хороші результати були отримані у дослідженні застосування препарату уденафілу у пацієнтів з ЕД та супутнім ЦД. Незважаючи на те, що загальна ефективність препаратів ІФДЕ-5 у чоловіків з ЕД на фоні ЦД нижча порівняно із застосуванням у хворих пацієнтів з ЕД без супутнього ЦД. Водночас для покращення якості життя препарати групи ІФДЕ-5 є необхідними для лікування ЕД у чоловіків із ЦД.

Уденафіл може бути препаратом вибору для чоловіків з ЕД на фоні АГ, які приймають антигіпертензивні препарати. Згідно з останніми дослідженнями Paick J.S., Kim S.W., Park Y.K. та співавторів [29], уденафіл у дозі 100 мг та 200 мг продемонстрував значуще збільшення показника ПЕФ-ЕФ на 6,73 і 8,06 бала порівняно з плацебо. Аналізуючи позитивні відповіді на Запитання 2 та Запитання 3 Анкети SEP, лікування уденафілом у дозі 100 мг та 200 мг засвідчило збільшення на 25,85%, 57,88%, 29,82% та 71,11% порівняно з вихідним рівнем, що було порівняно з результатами, отриманими для тадалафілу в дозі 20 мг (34,3% і 45,1%) та варденафілу в дозі 5–20 мг (32,4% та 38,0%) відповідно [58–60].

Це свідчить про те, що клінічна ефективність уденафілу аналогічна клінічній ефективності інших засобів ІФДЕ-5.

Результати, отримані під час вивчення ефективності та переносимості уденафілу при лікуванні ЕД у чоловіків з АГ, що систематично приймають антигіпертензивні препарати, подібні до результатів, отриманих для всієї популяції хворих із ЕД [24, 29]. Вивчаючи показники безпеки та переносимості, лікування ЕД уденафілом при одночасному застосуванні антигіпертензивних препаратів у чоловіків не призводило до значущих 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 [29].

Останнім часом у кількох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях вивчалась ефективність та безпека засобів ІФДЕ-5 окремо або в комбінації з альфа-адреноблокатором при лікуванні СНСШ. Згідно з мета-аналізом, застосування тільки засобів ІФДЕ-5 у пацієнтів з СНСШ було пов'язане з істотним покращенням показників у ПЕФ (+5,487) та IPSS (-2,852), але не максимальною швидкістю потоку ( $Q_{max}$ ) у порівнянні з плацебо [57].

Комбіноване застосування ІФДЕ-5 та альфа-адреноблокатора значно покращило оцінку домену ПЕФ (+3,6), IPSS (-1,8) та  $Q_{max}$  (+1,5) порівняно з монотерапією альфа-адреноблокатором без збільшення значущих небажаних наслідків. Згідно з наведеними даними (Chung та співавтори), комбінація уденафілу 100 мг з альфа-адреноблокаторами у пацієнтів з СНСШ і ЕД значно покращила показники IPSS (-2,8) та ПЕФ-5 (+7,4) без будь-яких додаткових небажаних ефектів, пов'язаних з паралельним застосуванням лікарських засобів [27].

Кілька робіт було присвячено специфічним клінічним властивостям (настання ефекту чи тривалості дії) уденафілу. В опублікованому дослідженні Park та співавторів, учасником було запропоновано спробувати статевий акт через 12 год після вживання уденафілу або плацебо для оцінювання тривалості дії препарату [25]. Дослідження довели, що уденафіл значно підвищив показник підтримки ерекції та покращив оцінки за шкалою ПЕФ-ЕФ порівняно з плацебо, що свідчить про те, що ефективність уденафілу зберігається протягом 12 год після разової дози 100 мг.

Звертаючи увагу на переваги різних препаратів групи ІФДЕ-5 можна краще врахувати індивідуальні особливості та потреби кожного пацієнта. На сьогодні є актуальним проведення подальших досліджень для оцінювання ефективності застосування уденафілу для лікування ЕД у важких для лікування категоріях пацієнтів: у хворих, які не відповідають на інші препарати ІФДЕ-5 або пацієнти з ЕД після радикальної простатектомії. Також актуальним може бути проведення дослідження, присвячене специфічним клінічним властивостям, таким, як тривалість дії препарату.

**ВИСНОВКИ**

1. Уденафіл є сучасним високоефективним препаратом із сприятливим профілем безпеки для лікування пацієнтів з еректильною дисфункцією (ЕД). Препарат має швидкий початок дії та тривалий ефект.
2. Уденафіл – високоефективний лікарський засіб для лікуванні ЕД, асоційованої з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією.
3. Уденафіл є ефективним та безпечним препаратом при одночасному застосуванні з антигіпертензивними препаратами або альфа-адреноблокаторами.
4. Уденафіл може бути варіантом лікування ЕД з регулярним щоденним застосуванням препарату, що забезпечується сприятливим профілем ефективності та безпеки даного лікарського засобу.

**Уденафил для лечения эректильной дисфункции у мужчин. Обзор литературы**

**И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко**

В работе показано, что уденафил (ТМ Зидена) является одним из лекарственных средств группы селективных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Клинические свойства уденафила характеризуются быстрым началом действия, продолжительностью эффекта и безопасностью применения, что объясняется фармакокинетическим профилем препарата. Уденафил эффективный, хорошо переносится пациентами при лечении эректильной дисфункции (ЭД), в том числе ЭД, связанной с сахарным диабетом и другими заболеваниями. Одновременное применение антигипертензивных средств или альфа-1-адреноблокаторов не влияет на эффективность и безопасность уденафила. Благодаря высокому профилю безопасности уденафил может быть рекомендован для ежедневного регулярного применения.

**Ключевые слова:** уденафил, Зидена, эректильная дисфункция, терапия.

**Udenafil for treatment of erectile dysfunction in men. Literature review**

**I.I. Gorpynshenko, Iu.M. Gurzhenko**

The work shows that Udenafil (TM Zydena) is one of the drugs of the selective IFE-5 group. The clinical properties of Udenafil are characterized by a relatively rapid onset of action and duration of the effect, which is explained by the pharmacokinetic profile of the drug. Udenafil is effective and well tolerated by patients in the treatment of ED, including ED associated with diabetes and other diseases. The drug is well tolerated and most side effects do not require drug withdrawal. Simultaneous use of antihypertensive agents or alpha-1-blockers does not affect the effectiveness and safety of Udenafil. Due to high safety profile, Udenafil can be recommended for daily regular use.

**Key words:** udenafil, Zydena, erectile dysfunction, therapy.

**Сведения об авторах**

**Горпинченко Игорь Иванович** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.  
E-mail: [sexology@sexology.kiev.ua](mailto:sexology@sexology.kiev.ua)

**Гурженко Юрий Николаевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Клінічна сексологія і андрологія / За ред. О.Ф. Возіанова, І.І. Горпинченка. – К.: Здоров'я, 1996. – 536 с.
2. Горпинченко І.І., Мирошников Я.О. Еректильна дисфункція. – 2003. – Л.: Медицина світу. – 85 с.
3. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013;381(9861): 153–165.
4. Wessells H, Joyce GF, Wise M, Wilt TJ. Erectile dysfunction. *J Urol*. 2007;177(5):1675–1681.
5. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2003;15(1):63–71.
6. 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.
7. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol*. 2005;47(6):838–845.
8. 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.
9. Billups KL. Sexual dysfunction and cardiovascular disease: integrative concepts and strategies. *Am J Cardiol*. 2005;96(12B):57M–61M.
10. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(1): 177–185.
11. McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2472–2481.
12. Kapur V, Chien CV, Fuess 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.
13. Miner MM. Erectile dysfunction and the “window of curability”: a harbinger of cardiovascular events. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2): 102–104.
14. 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.
15. Hodges LD, 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.
16. Montorsi F, Adaihan G, Becher E, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2010;7(11):3572–3588.
17. Bruzziches R, Francomano D, Gareri 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.
18. Bell AS, Palmer MJ. Novel phosphodiesterase type 5 modulators: a patent survey (2008–2010). *Expert Opin Ther Pat*. 2011;21(10):1631–1641.
19. Yuan J, 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.
20. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, et al. Efficacy and tolerability of Iodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med*. 2009; 6(2):553–557.
21. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, et al. Efficacy and tolerability of Iodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J Sex Med*. 2010;7(5):1928–1936.
22. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. *Drugs*. 2008; 68(2): 231–250.
23. 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.
24. 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.
25. Park HJ, 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.
26. Moon 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Ortaz M, Zayan S, Zalisėkan 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.
31. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract*. 2002; 56(6): 453–459.
32. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1802–1813.
33. Kim NN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: a biochemical and clinical correlation survey. *Int J Impot Res*. 2003; 15 Suppl 5:S13–S19.
34. 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.
35. Shim HJ, Kim YC, Park KJ, et al. Pharmacokinetics of DA-8159, a new erectogenic, after intravenous and oral administration to rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *J Pharm Sci*. 2003;92(11):2185–2195.
36. 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.
37. 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.
38. 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(5A): 3C–12C.
39. Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001; 65:1–52.
40. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *Int J Impot Res.* 2004; 16(Suppl 1):S11–S14.
41. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil – review of the literature. *Eur J Med Res.* 2002;7(10):435–446.
42. Ku HY, Ahn HJ, Seo KA, et al. The contributions of cytochromes P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, udenafil, and vardenafil. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(6):986–990.
43. Ji HY, Lee HW, Kim HH, et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in the metabolism of DA-8159, a new erectogenic. *Xenobiotica.* 2004; 34(11–12): 973–982.
44. Kim J, Kim SJ, Ji HY, 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.
45. 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.
46. Hatzichristou D, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010; 57(5): 804–814.
47. 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.
48. Salem EA, Kendirci M, Hellstrom WJ. Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006; 7(7): 661–669.
49. 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.
50. 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.
51. Kang KK, Choi SM, Ahn GJ, Kwon JW, Kim WB. The effect of DA-8159 on corpus cavernosal smooth muscle relaxation and penile erection in diabetic rabbits. *Urol Res.* 2004; 32(2): 107–111.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Martinez-Salamanca JI, Carballido J, Eardley I, 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.
57. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with 6-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2012; 61(5): 994–1003.
58. 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.
59. Kloner RA, Sadovsky 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.
60. 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.
61. Giuliano F, Vicaute E, Jeanpetit Y. Impact of the pharmacokinetic properties of PDE5 inhibitors on the dose/sexual intercourse interval. *Prog Urol.* 2008;18:536–542.
62. Eardley I, 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 1:61S–65S.
63. Zinner N. Do food and dose timing affect the efficacy of sildenafil? A randomized placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2007;4:137–144.
64. Moncada I, Jara J, Subir6 D, Castaco I, Hern6ndez C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: Re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004;46:357–360.
65. Інструкція для медичного застосування препарату Зидена РП №UA/15216/01/01, UA/15216/01/02 від 03.06.2016 №520.
66. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhalla JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in post-prostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol.* 2009;55(2):334–347.
67. 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.
68. Lee CH, Shin JH, 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.
69. Kim I, Kim D. Anterior ischemic optic neuropathy associated with udenafil. *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26(3): 235–238.
70. 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):685–693.
71. 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.
72. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD002187
73. S6enz 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.
74. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangert 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.

Статья поступила в редакцию 02.10.17