

## Эффект ТАДАЛАФИЛА при лечении эректильной дисфункции спустя 24 и 36 часов после приема препарата: рандомизированное контролируемое исследование

H. Porst, H. Padma-Nathan, F. Giuliano, G. Anglin, L. Varanese, R. Rosen  
Urology, 2003, V. 62 (1), P. 121-125.

### Введение

Эректильной дисфункцией (ЭД) страдают более 150 миллионов мужчин во всем мире [1], включая приблизительно 20 миллионов европейцев и 30 миллионов американцев [1-3]. Кроме того, изучение опубликованных результатов других исследований [4] показало, что 70% всех случаев ЭД не диагностируется. Тем немногим мужчинам, которые все-таки обращаются за помощью, терапия пероральным селективным ингибитором фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5) силденафилом в значительной степени снижает выраженность ЭД, помогая как пациентам, так и их партнерам [5-12]. Считается, что эффективность ингибиторов ФДЭ5 обусловлена их способностью увеличивать активность цГМФ сигнального пути и усиливать расслабляющее действие оксида азота на гладкую мускулатуру в кавернозных телах [13]. Однако, несмотря на высокую эффективность препарата, многие мужчины прекращают принимать силденафил. Причинами этого являются высокая стоимость, побочные эффекты и недостаточная эффективность [14]. Кроме того, при проведении опроса с целью определения важности различных показателей, влияющих на выбор метода лечения ЭД, исследователи обнаружили, что больше всего пациентами ценятся возможность успешного проведения полового акта, отсутствие отрицательного результата и естественность [15]. Возможно, поэтому некоторые мужчины прекращают использование силденафила, так как он делает сексуальные встречи менее естественными из-за обязательного приема препарата за несколько минут до полового акта.

При ближайшем рассмотрении, недостаточная эффективность силденафила, как правило, обусловлена приемом недостаточной дозы препарата или неточностью указаний, данными врачом пациенту (или нарушению пациентом этих указаний) [16],

**Тадалафил** (*Сиалис, Lilly ICOS LLC, Индианаполис, Индиана, и Ботелл, Вашингтон, США*) является эффективным селективным обратимым ингибитором ФДЭ5, предназначенным для лечения ЭД [17]. В сравнении с силденафилом (Виагра, Pfizer, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США), **Тадалафил** имеет более длительный период полувыведения, равный 17,5 часам [18], в сравнении с 3,7 часами у силденафила [19].

На основе данных о фармакокинетике препарата, а также предварительных клинических наблюдений, свидетельствующих о большей продолжительности действия, было проведено настоящее исследование с целью оценки эффекта **Тадалафила** через 24 и 36 часов после приема препарата у мужчин, страдающих ЭД.

### Материалы и методы

#### План исследования и испытуемые

Данное многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование на параллельных группах пациентов проводилось в 36 центрах Европы и Соединенных Штатов с февраля по апрель 2001. Протокол и форма информированного согласия были одобрены Этическими комитетами. Все пациенты и их партнерши дали письменное информированное согласие перед включением в исследование. Исследование состояло из 4-недельного вводного (без лечения) периода с последующей рандомизацией в соотношении 1:1 на две группы: принимавших **Тадалафил** 20 мг или плацебо в течение 8 недель.

Период лечения был разделен на два 4-недельных интервала, каждый из которых начинался с выдачи исследователем двух доз препарата для использования в домашних условиях. Каждому мужчине было дано указание принимать по одной дозе препарата перед половой активностью, без ограничений приема алкоголя или пищи. Во время одного 4-недельного

периода пациенты должны были дважды предпринимать попытки полового акта после использования препарата, каждый раз приблизительно через 24 часа после приема препарата, с промежутком в 8-10 дней между попытками. В течение другого 4-недельного периода мужчинам дано было указание предпринимать попытки половых сношений приблизительно через 36 часов после приема препарата и в последующем повторять их спустя 8-10 дней.

Пациенты также были разделены на две равные группы: пациенты одной из них предпринимали попытки полового акта через 36 часов после приема препарата в течение первого 4-недельного периода и через 24 часа после приема препарата в течение второго периода, а пациенты другой группы — наоборот.

В исследование были включены мужчины, имевшие постоянные моногамные гетеросексуальные отношения, в возрасте от 18 лет, страдающие ЭД не менее 3-х месяцев. ЭД определялась как изменение качества эрекции, которое оказывало неблагоприятное влияние на удовлетворенность пациента половым актом. Критериями исключения пациентов служили: наличие имплантатов в половом члене, деформации полового члена, наличие в анамнезе радикальной простатэктомии или оперативных вмешательств на органах малого таза, перенесенные в течение предшествующих 6 месяцев инсульт или травмы спинного мозга, нестабильные заболевания сердца, клинически значимые почечная недостаточность, заболевания печени и желчевыводящих путей, а также сопутствующее лечение антиандрогенами или химиотерапия.

Для обеспечения пропорционального распределения пациенты были разделены на группы на основании исходной тяжести ЭД, в соответствии со шкалой Международного Индекса Эректильной Функции (*International Index of Erectile Function — IIEF*) [20]. Легкой ЭД соответствует сумма в 17 -2 5 баллов, умеренной ЭД- 11-16 баллов, а тяжелой ЭД- 1-10 баллов. Пациенты были разделены для приема **Тадалафила** или плацебо на основании сгенерированной компьютером таблицы рандомизации. На скрининговом визите (за 4 недели до рандомизации) проводилось физикальное обследование пациентов, снятие электрокардиограммы и лабораторные исследования. При каждом повторном посещении определялись основные показатели состояния организма (артериальное давление и частота сердечных сокращений), при благоприятном течении физикальное обследование повторно проводилось на 8 неделе, а также при преждевременном прекращении приема препарата или в случае необходимости, по усмотрению конкретного исследователя.

### Оценка результатов лечения

Основным показателем эффективности была доля ответов «да» на 3 вопрос Профиля Сексуальных Контактных (*Sexual Encounter Profile — SEP*) (*SEP-Q3*): «Длилась ли Ваша эрекция достаточно долго для успешного полового акта? [да/нет]».

Нежелательные явления, отмечавшиеся при каждом 4-недельном осмотре, классифицировались по тяжести и кодировались с использованием словаря *COSTART (Coding Symbols for a The-saurus of Adverse Reaction Terms [Символы Кодирования Словаря Нежелательных Реакций])*. Исследователи также оценивали связь каждого побочного эффекта с исследуемым препаратом. Итоговым показателем безопасности являлась частота побочных эффектов, обусловленных проводимым лечением, в группах принимавших плацебо или **Тадалафил**. Нежелательные явления, обусловленные лечением, определялись как эффекты, впервые возникшие или усилившиеся после оценки исходного состояния.

### Статистический анализ

Средние значения постоянных исходных показателей в лечебных группах сравнивались с использованием вариационного анализа. Частота безусловных переменных в начале исследования сравнивалась с использованием пирсоновского критерия хи-квадрат.

Предварительно было установлено, что сексуальный контакт, произошедший через  $\geq 20$  часов или  $\leq 30$  часов после приема препарата, будет рассматриваться как произошедший спустя 24 часа, если он был первым контактом после приема препарата. Таким же образом, контакт, произошедший через  $\geq 30$  часов и  $\leq 48$  часов после приема препарата, будет рассматриваться как произошедший спустя 36 часов, если он был первым контактом после приема препарата.

Однако представленные здесь данные касаются сексуальных контактов через  $\geq 22$  часа или  $\leq 26$  часов после приема препарата для 24-часовой группы и через  $\geq 34$  или  $\leq 38$  часов после приема препарата для 36-часовой группы. Были последовательно проверены две основные гипотезы. В соответствии с первой — при приеме **Тадалафила** 20 мг и плацебо отсутствуют различия в пропорциональном соотношении успешных попыток полового акта, предпринятых через 24 часа после приема препарата (по *SEP-Q3*). Для опровержения этой гипотезы, показатель значимости должен находиться на уровне 0,05. В соответствии со второй гипотезой, которая проверялась только при опровержении первой (при  $P < 0,05$ ), при приеме

**Тадалафил** 20 мг и плацебо отсутствуют различия в пропорциональном соотношении успешных попыток полового акта, предпринятых через 36 часов после приема препарата (по SEP-Q3). Для опровержения этой гипотезы, показатель значимости должен находиться на уровне 0,05. Обе гипотезы тестировались с использованием двойной выборки.

Для анализа основного показателя эффективности SEP-Q3, ответы «да"/"нет» рассматривались в категориальной модели повторных измерений. Модель включала условия для лечебной группы, места исследования, исходного процентного соотношения ответов пациента «да» на SEP-Q3, и исходное количество баллов по части «Эректильная Функция» Международного Индекса Эректильной Функции (ИЕФ). Одна модель соответствовала ответам для 24-часового периода, а другая — для ответов для 36-часового периода.

При оценке безопасности учитывались все отмечавшиеся побочные эффекты, основные показатели состояния организма и результаты физикального обследования. Связанные с лечением побочные эффекты описывались с использованием терминов COSTART для тяжести и связи с исследуемым препаратом. Анализ, с целью сравнения частоты обусловленных лечением побочных эффектов в лечебных группах, был выполнен с использованием точного критерия Фишера.

## Результаты

Из 348 мужчин, включенных в исследование, 327 (94%) завершили исследование. Пациенты обеих групп лечения имели сходные базовые показатели (таблица 1). Средний возраст пациентов каждой группы составил 57 лет, при этом большинство пациентов страдали ЭД более 1 года.

В соответствии с категориями, определенными разделом «Эректильная функция» Международного Индекса Эректильной Функции, около 40% мужчин имели легкую ЭД, 35% — умеренную ЭД и 25% — тяжелую ЭД.

**Тадалафил** в дозе 20 мг был эффективен через 36 часов, при этом 132 (59%) из 223 попыток полового акта завершились успешно, по сравнению с 60 (28%) из 212 попыток — у пациентов, принимавших плацебо ( $P < 0,001$ ; таблица 2).

Основываясь на положительных ответах на SEP-Q3, 120 (53%) из 227 попыток полового акта через 24 часа после приема препарата были успешно завершены в группе пациентов, принимавших **Тадалафил**, 72 (29%) из 247 — в контрольной группе пациентов, принимавших плацебо ( $P < 0,001$ ).

Таблица 1. Исходные демографические характеристики

Характеристика	Плацебо (n=173)	Тадалафил (n=175)
<b>Возраст (л)</b>		
Средний	57	57
Диапазон	28–87	22–80
<b>Раса (n)</b>		
Белая	164 (95)	162 (93)
Негроидная	2 (1)	8 (5)
Латиноамериканская	7 (4)	4 (2)
Другие	0	1 (0,6)
<b>Тяжесть ЭД * (n)</b>		
Легкая	69 (40)	70 (40)
Умеренная	43 (25)	45 (26)
Тяжелая	61 (35)	60 (34)
<b>Этиология ЭД (n)</b>		
Органическая	92 (53)	78 (45)
Психогенная	18 (10)	23 (13)
Смешанная	63 (36)	74 (42)
<b>Курящие (n)</b>	40 (23)	43 (25)
<b>Употребляющие алкоголь (n)</b>	106 (61)	100 (57)

*Примечания.* Цифры в круглых скобках — проценты.

\* В соответствии с количеством баллов раздела «Эректильная Функция» Международного Индекса Эректильной Функции (легкая — 17-25 баллов, умеренная — 11-16 баллов, тяжелая ЭД — 1-10 баллов)

Таблица 2. Влияние Тадалафила на частоту успешных половых актов в зависимости от времени \*

Интервал	Попытки полового акта (n)	Успешные попытки полового акта (n)	Пациенты, сообщившие об успешном половом акте (%)
<b>Плацебо (n = 173)</b>			
24 часа	247	72** (29,1)	36,8**
36 часов	212	60** (28,3)	35,2**
<b>Тадалафил (n = 175)</b>			
24 часа	227	120** (52,9)	60,9**
36 часов	223	132** (59,2)	64,1**

*Примечания.* Цифры в круглых скобках — проценты.

\* Доля успешных половых актов в соответствии с ответами на Вопрос 3 Профиля Сексуальных Контактных (SEP-Q3). Для 24-часового интервала учитывались первые попытки, совершенные  $\geq 22$  ч и  $\leq 26$  ч после приема препарата; для 36-часового интервала —  $\geq 34$  ч и  $\leq 38$  ч.

\*\*  $P < 0,001$  для сравнения (Тадалафил и плацебо) по данным логической регрессивной модели ответов да/нет на SEP-Q3 для соответствующего контакта

Таблица 3. Частота побочных эффектов \*

Побочный эффект	Плацебо	Тадалафил	Значение P
	(n=173)	(n=175)	
Головная боль	2 (1,2)	14 (8,0)	0,003
"Приливы"	0	10 (5,7)	0,002
Диспепсия	0	9 (5,1)	0,004
Миалгия	0	6 (3,4)	0,030

**Примечания.** Указано абсолютное число пациентов, в круглых скобках — их процент от общего числа пациентов

\* Возникшие в ходе лечения побочные эффекты (независимо от их причины), отмечавшиеся не менее, чем у 3% пациентов каждой группы, либо частота которых существенно различалась между группами

Из 173 пациентов, получавших плацебо, 144 предпринимали попытки полового акта через 24 часа и 128 через 36 часов. Приблизительно 37% и 35% этих пациентов имели успешные попытки через 24 и 36 часов после приема плацебо, соответственно. Из 175 пациентов, принимавших **Тадалафил**, 138 и 131 пациентов предпринимали попытки через 24 и 36 часов после приема препарата, соответственно. Из них 61% имели успешные попытки полового акта через 24 часа и 64% — через 36 часов ( $P < 0,001$ ).

### Побочные эффекты

Из побочных эффектов были выявлены головная боль, приливы крови, диспепсия и миалгия (таблица 3). Большинство побочных эффектов имели легкую или умеренную степень выраженности. Преждевременно прекратили участие в исследовании из-за развития побочных эффектов 4 пациента: 3 (2%) в группе принимавших **Тадалафил** и 1 (0,5%) в группе принимавших плацебо. У 3-х пациентов, принимавших **Тадалафил**, наблюдался один из следующих побочных эффектов: миалгия (сопровождавшаяся онемением) после двух приемов препарата; диспепсия после однократного приема; боль в животе (с тошнотой) после однократного приема препарата. Одного пациента, принимавшего плацебо, беспокоили головокружение и головная боль

Примечательно, что при приеме **Тадалафила** не было отмечено нарушений зрительного восприятия, сердечно-сосудистых нарушений и каких-либо изменений на электрокардиограмме, имеющих клиническое значение.

### Обсуждение

Из-за относительно короткого периода полувыведения, фармакологические препараты, используемые для лечения ЭД, как правило,

приходится применять непосредственно перед половым актом. Например, при использовании инъекций алпростадилла (*Каверджект, Pharmacia & Upjohn, Питк, Нью-Джерси, США*), возникновение эрекции, которая независимо от наличия половой стимуляции длится до 1 часа, ожидается в течение 5-20 минут после приема препарата [22]. При использовании алпростадилла в виде уретральных свечей (*MUSE, Vivus, Маунтин Вью, Калифорния, США*), эрекция возникает в течение 10 минут и сохраняется в течение 30-60 минут, как при наличии, так и при отсутствии половой стимуляции [23]. При приеме силденафила (*Виагра [Viagra], Pfizer, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США*), эрекция может возникать в период от 30 минут до 4 часов после приема препарата, при этом необходимо наличие эротической стимуляции [24]. Сублингвальный прием апоморфина (*Иксенс [Ixense], Takeda Europe Research & Development Centre, Лондон, Великобритания*) приводит к возникновению эрекции через 20 минут также при адекватной сексуальной стимуляции. При этом следующую дозу апоморфина можно принимать через 8 часов [25].

В ходе данного исследования была показана способность **Тадалафила** значительно повышать долю успешных попыток полового акта даже через 36 часов после приема препарата, в этот период приблизительно 60% попыток полового акта завершилось успешно, в сравнении с 28% у пациентов, принимавших плацебо ( $P < 0,001$ ). **Тадалафил** хорошо переносился и продемонстрировал профиль переносимости, соответствующий ранее опубликованным данным [17].

Данное исследование было проведено не с целью изучения эффективности препарата как таковой или времени максимальной эффективности, а для оценки отличий эффекта **Тадалафила** от эффекта плацебо спустя 24 и 36 часов. Стандартизированные исследования эффективности показали, что приблизительно 75% попыток полового акта были успешными (определено на основании SEP-Q3) среди мужчин, принимавших **Тадалафил** в дозе 20 мг ( $P < 0,001$  в сравнении с плацебо), при этом 80% успешных попыток было предпринято до 24 часов после приема препарата [18]. Различия между частотой успешных попыток полового акта при приеме **Тадалафила**, выявленные в этом исследовании, с данными стандартизированных исследований эффективности препарата, вероятно, связаны с дизайном исследования. В стандартизированных исследованиях эффективности пациентам было разрешено принимать **Тадалафил** в любое время по их выбору перед половой активностью. В этом исследовании пациенты и их партнеры были вынуждены выждать определенный период времени перед половой актив-

ностью, в связи с чем они должны были планировать свои сексуальные встречи, не позволяя им происходить спонтанно. Предшествующие исследования [18], использующие в качестве основного критерия оценки результата успешное завершение полового акта (SEP-Q3), показали, что самым ранним временем появления значимого эффекта **Тадалафила** 20 мг было 16 минут после приема препарата (частота успешных попыток равна 32% в сравнении с 15% при приеме плацебо;  $P < 0,05$ ). Через 30 минут после приема препарата эффект наблюдался у 52% мужчин, в сравнении с 35% в группе принимавших плацебо ( $P < 0,05$ ).

Длительный эффект тадалафила, имеющего период полувыведения, равный 17,5 часов, может изменить принципы лечения мужчин,

страдающих ЭД. В отличие от применяющихся в настоящее время методов лечения, тадалафил, может дать пациенту возможность принять таблетку в пятницу вечером и иметь половой акт вечером в субботу или утром в воскресенье. Широкий спектр действия тадалафила, который можно применять в сочетании с приемом пищи или алкоголя, упрощает использование препарата и делает его более удобным [15].

## Выводы

Преимуществом лекарственных средств, таких как **Тадалафил**, является то, что их действие проявляется вскоре после приема и сохраняется до 36 часов. Благодаря этому пациенты и их партнерши могут более свободно планировать свою сексуальную активность.

## Литература

- McKinlay J.B.: The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 12(suppl 4): 56-511,2000.
- Phillips P.- Reports at European Urology Congress reflect issues of interest to aging men. *JAMA* 279: 1333-1335,1998.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 270:83-90,1993.
- Cbun J, Carson E.G.- Physician-patient dialogue and clinical evaluation of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 28: 249-258,2001.
- Goldstein I, Lue T.F., Padma-Nathan H. et al, for the Sildenafil Study Group Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 338: 1397-1404,1998.
- Dinsmore W.W., Hodges M., Hargreaves C., et al: Sildenafil citrate (Viagra) in erectile dysfunction: near normalisation in men with broad-spectrum erectile dysfunction compared with age-matched healthy control subjects. *Urology* 53:800-805,1999
- McMabon C.G., Samali R., Johnson R.: Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 164:1192-1196,2000.
- Rendell M.S., Rajfer J., Wicker P.A., et al , for the Sildenafil Diabetes Study Group: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial *JAMA* 281: 421-426,1999.
- Guay A.T., Perez J.B., Jacobson J, et al.: Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of ereccile dysfunction in a population with associated organic risk factors, *J Androl* 22:793-797,2001.
- Hultling C., Giuliano F., Quirk F., et al: Quality of life in patients with spinal cord injury receiving Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction. *Spinal Cord* 38:363-370,2000.
- Weber D.C., Bieri S., Kurtz J.A., et al: Prospective pilot study of sildenafil for treatment of post-radiotherapy erectile dysfunction in patients with prostate cancer, *J Clin Oncol* 17: 3444-3449,1999.
- Lewis R., Bennett C.J., Borkon W.D., et al: Patient and partner satisfaction with Viagra (sildenafil citrate) treatment as determined by the Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction Questionnaire. *Urology* 57:960-965,2001.
- Ignarro I.J., Bush P.A., Buga G.M., et al: Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 170: 843-850, 1990.
- Madduri S.D. After two years, did Viagra live up to its expectations? *Missouri Med* 98: 243-245, 2001.
- Hanson-Divers G., Jackson S.E., Lue T.F., et al: Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 159: 15-41-1547, 1998.
- El-Galley R., Rutland H., Talic R., et al: Long-term efficacy of sildenafil and tachyphylaxis effect. *J Urol* 166:927-931,2001
- Brock G., McMabon C.G., Chen K.K., et al: Efficacy and safety of tadalaafil in the treatment of erectile dysfunction: re-sults of integrated analyses. *J Urol* 168: 1332-1336,2002.
- Rosen R.C., Padma-Nathan H., Sbabigh R.: Cialis (IC351) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction (ED). Program and abstracts of the 96th Annual Meeting of the American Urological Association, June 2-7,2001, Anaheim, California.
- Walker D.K., Ackland M.J., James G.C., et al: Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog, and man. *Xenobiotica* 29:297-310, 1999.
- Rosen R.C., Riley A., Wagner G., et al: The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49: 822-830, 1997.
- Cappelleri J.C., Rosen R.C, Smith M.D., et al: Diagnostic evaluation of the Erectile Function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 54:346-351,1999.
- Caverject® (alprostadil injection) prescribing information. Kalamazoo, Michigan, Pharmacia & Upjohn, 1999.
- MUSE® (alprostadil urethral suppository) patient information. Mountain View, California. Vivus, 1998.
- Viagra® (sildenafil citrate) prescribing information. New York, New York, Pfizer, 2000.
- Ixense® (apomorphine hydrochloride) prescribing information. London, United Kingdom, Takeda Europe Research & Development Centre, 2001