

Т.С. ПЕРЕПАНОВА,

д.м.н., НИИ Урологии
Росмедтехнологий,
Москва

Зидена – новый препарат для лечения эректильной дисфункции

Препаратами первой линии терапии эректильной дисфункции (ЭД) являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Действие ингибиторов ФДЭ-5 обусловлено повышением притока крови к тканям полового члена вследствие расслабления гладких мышц артерий и кавернозных тел. Препараты неэффективны в отсутствии сексуального стимулирования.

В настоящее время на мировом рынке присутствуют три препарата данной группы, одобренные FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, США) и ЕМЕА (Европейское агентство по лекарственным средствам) – силденафил (Виагра®), тадалафил (Сиалис®) и варденафил (Левитра®). Эффективность и безопасность препаратов подтверждена многочисленными доклиническими и клиническими исследованиями.

С момента появления на рынке США первого ингибитора ФДЭ-5 – силденафила (Виагра®) прошло уже 10 лет, за годы постмаркетингового опыта препарат помог более 20 млн мужчин. Действие препарата проявляется через 60 мин. после приема. В клинических исследованиях, изучавших зависимость лечебного эффекта от дозы препарата, в ходе 24-недельной терапии улучшение эрекции было зарегистрировано у 56%, 77% и 84% мужчин, принимавших 25 мг, 50 мг и 100 мг силденафила, соответственно, по сравнению с 25% пациентов, принимавших плацебо.

В последней редакции Руководства Европейской урологической ассоциации по ведению больных ЭД описаны два других ингибитора ФДЭ-5, появившиеся на рынке спустя 5 лет после появления Виагры®: тадалафил (Сиалис®) и варденафил (Левитра®). В клинических исследованиях, изучавших зависимость лечебного эффекта от дозы препарата, в ходе 12-недельной терапии улучшение эрекции было отмечено у 67% и 81% мужчин, принимавших, соответственно, 10 мг и 20 мг тадалафила (Сиалис®), по сравнению с 35% мужчин в контрольной группе, получавших плацебо. Высокая эффективность тадалафила подтверждена в постмаркетинговых наблюдениях. В ряде исследований также показана эффективность препарата в трудно поддающихся лечению подгруппах пациентов.

В клинических исследованиях эффективности варденафила (Левитра®) в ходе 12 недель лечения улучшение эрекции отмечено у 66%, 76% и 80% мужчин, принимавших 5 мг, 10 мг и 20 мг варденафила, соответственно, в сравнении с 30% в группе плацебо. Эффективность варденафила также подтверждена в постмаркетинговых исследованиях, в том числе в трудно поддающихся лечению подгруппах пациентов с ЭД.

Помимо подтверждения эффективности лекарственных препаратов, в ходе клинических исследований особое внимание уделяется безопасности проводимой терапии.

Удобство применения ингибиторов ФДЭ-5 (перорально, по необ-

ходимости – перед планируемым половым актом) обуславливает высокую вероятность ошибок при выборе режима дозирования. Примерами подобных ошибок могут служить попытки увеличения дозы для улучшения результатов, комбинация с несовместимыми ЛС, а также прием препаратов мужчинами, не страдающими ЭД (19).

Помимо правильного приема ЛС, важной составляющей безопасности терапии является контроль нежелательных явлений (НЯ), возникающих в ходе лечения. Существует ряд НЯ, присущих всем ингибиторам ФДЭ-5 и обусловленных основным механизмом действия препаратов – вазодилатацией. К таким явлениям относятся: головная боль, приливы крови к лицу, головокружение, заложенность носа, диспепсические явления. Для силденафила также характерны нарушения зрения (в частности, нарушение цветовосприятия), наблюдающиеся у 3% пациентов, тогда как характерной особенностью тадалафила является сравнительно более высокая частота возникновения болей в спине и миалгий (у 3-6% пациентов). В большинстве случаев наблюдающиеся НЯ выражены незначительно, не требуют лечения и проходят самостоятельно; частота прекращения терапии в связи с возникновением НЯ не отличается от таковой при приеме плацебо (6).

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ-5 НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Принимая во внимание тот факт, что исходно ингибиторы ФДЭ-5

разрабатывались для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), наблюдение за воздействием препаратов на СССР должно проводиться постоянно. Клинические исследования и постмаркетинговые наблюдения применения ингибиторов ФДЭ-5 не показали увеличения частоты возникновения инфаркта миокарда на фоне проводившейся терапии. При назначении ингибиторов ФДЭ-5 пациентам со стабильной стенокардией не отмечалось ни изменения времени тренировки, ни изменения продолжительности ишемии во время выполнения физических упражнений (6).

Прием ингибиторов ФДЭ-5 строго противопоказан пациентам, принимающим нитраты, в связи с повышенной вероятностью возникновения гипотензии. Длительность взаимодействия между органическими нитратами и ингибиторами ФДЭ-5 зависит от времени приема препаратов. В случае возникновения приступа стенокардии после приема ингибитора ФДЭ-5 для купирования приступа вместо нитратов следует принять ЛС другой фармгруппы; нитраты можно принимать лишь через соответствующее время (через 24 ч. для силденафила и варденафила и через 48 ч. для тадалафила). Прием антигипертензивных препаратов других фармгрупп не влияет на профиль безопасности ингибиторов ФДЭ-5.

В ходе терапии ингибиторами ФДЭ-5 следует также учитывать потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений при сексуальной активности в следующих случаях: в течение 3 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), в течение 6 месяцев после перенесенного инсульта, при нестабильной стенокардии или стенокардии, возникающей во время полового акта, при развившейся в течение последних 6 месяцев сердечной недостаточности II ФК по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца), неконтролируемых нарушениях сердечного ритма, артериальной гипотензии (АД < 90/60 мм рт. ст.) или неконтролируемой артериальной гипертензии (7, 18, 20).

Кроме того, ингибиторы ФДЭ-5 следует с осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к приапизму (например, при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкозе), а также у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, при угловом искривлении, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони) (1).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С α-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

Все ингибиторы ФДЭ-5 в разной степени взаимодействуют с α-адреноблокаторами, что в некоторых случаях может приводить к возникновению ортостатической гипотензии. Силденафил в дозе 50 мг или 100 мг не рекомендуется принимать в течение 4 ч. после приема α-адреноблокатора. Одновременный прием варденафила и α-адреноблокаторов также противопоказан. Однако, как показали клинические исследования, проведенные S.M. Auerbach, совместный прием варденафила с тамсулозином не ассоциируется с клинически значимой гипотензией. Одновременный прием α-адреноблокаторов также противопоказан пациентам, принимающим тадалафил (за исключением тамсулозина) (6).

ПОДБОР ДОЗЫ

У пациентов, принимающих кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин и ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, саквинавир), может потребоваться снижение дозы ингибиторов ФДЭ-5. И наоборот, у пациентов, принимающих рифампицин, феноталитал, фенитоин и карбамазепин, может возникнуть необходимость в повышении дозы ингибитора ФДЭ-5.

У пациентов с дисфункцией почек и печени также необходимо корректировать дозы ингибиторов ФДЭ-5 и соблюдать осторожность при их использовании.

При изучении данных о частоте ИМ и сердечно-сосудистой смерти при терапии силденафилом в ходе 120 клинических исследований, проведенных в период с 1993 по 2001 гг., было установлено, что в плацебо-контролируемых иссле-

дованиях частота ИМ и сердечно-сосудистой смерти составляла 0,91 на 100 пациенто-лет наблюдения при терапии силденафилом и 0,84 на 100 пациенто-лет наблюдения при приеме плацебо. Относительный риск ИМ и сердечно-сосудистой смерти при приеме силденафила, по сравнению с плацебо, равен 1,08. В открытых исследованиях силденафила частота ИМ и сердечно-сосудистой смерти составляла 0,56 на 100 пациенто-лет наблюдения. Таким образом, терапия силденафилом не приводит к повышению риска ИМ и сердечно-сосудистой смерти (11, 21).

Частота НЯ во время терапии силденафилом составляет в среднем 27%. НЯ, как правило, выражены в незначительной степени и не требуют специального лечения. Частота возникновения приливов крови к лицу составляет 10-14%, головной боли – 3-25%, диспепсии – 5-14%, нарушения зрения – 2-3%. Частота НЯ не различается у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), и без нее. При повышении дозы силденафила более 100 мг частота НЯ возрастает до 63%. Однако частота НЯ, возникающих при приеме силденафила, достоверно ниже таковой при проведении интракавернозных инъекций альпростадилла.

В ходе исследования, проведенного R.A. Kloner с соавт. (10), было доказано, что одновременный прием силденафила и антигипертензивных препаратов не влияет на частоту возникновения НЯ. В исследование было включено 3414 пациентов с ЭД, из них у 38% больных имелась артериальная гипертензия и они получали антигипертензивные препараты, в отличие от 34% пациентов с нормальными цифрами АД. При анализе результатов исследования было зарегистрировано примерно одинаковое количество НЯ как у пациентов, получавших силденафил и антигипертензивные препараты, так и у тех, кто не получал гипотензивную терапию (38%).

В работе C.R. Conti с соавт. при анализе НЯ у 357 пациентов с ЭД отмечено улучшение эрекции у 70% пациентов, принимавших силденафил, и у 20% пациентов, принимав-



ших плацебо (5). Из НЯ отмечены головная боль, гиперемия кожи и диспепсия: у 25%, 14% и 12% пациентов с ИБС и у 21%, 15% и 10% пациентов без ИБС, соответственно.

При изучении эффективности тадалафила S. Carrier с соавт. отметили достоверное улучшение состояния у 59 пациентов с ЭД при назначении тадалафила в дозах 10 мг и 20 мг, более выраженное при использовании препарата в дозе 20 мг (14,5; 21,2 и 23,3 баллов, соответственно, из 30 возможных), по данным опросника МИЭФ (2) (МИЭФ – международный индекс эректильной функции – анкета, использующаяся для оценки эректильной функции, состоит из разбитых на 5 доменов 15 вопросов, касающихся изменений сексуальной функции. Домен ЭФ (эректильной функции) включает 5 вопросов, оценивающих эректильную функцию). На фоне проводившейся терапии наиболее частыми НЯ были диспепсия и головная боль, наблюдавшиеся у 22% и 17%, 9,7% и 14,6%, 2% и 8% пациентов при приеме тадалафила 20 мг, 10 мг и плацебо, соответственно.

В исследованиях, изучавших эффективность и безопасность тадалафила, наиболее частыми НЯ были головная боль (7-17%), диспепсия (8-10%), приливы крови к лицу (3-5%), боли в спине / миалгия (3-6%). НЯ были выражены в слабой или средней степени, редко требовали прекращения терапии и уменьшались со снижением дозы. Во всех исследованиях, изучавших различные дозы тадалафила, сообщения об изменении цветового зрения были редкими (< 0,1% пациентов).

На фоне приема варденафила в ходе клинических исследований наиболее часто регистрировались

следующие НЯ: головная боль (11-22%), приливы крови к лицу (6-13%), ринит (5-13%), диспепсические явления (2-7%). Нарушений цветового зрения при использовании препарата в рекомендованных дозах не наблюдалось. Частота серьезных НЯ составляла от 2,9% до 3,7% (в зависимости от дозы варденафила) (8).

В настоящее время на российском рынке появился новый селективный обратимый ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5 – **Зидена (уденафил)**.

Как и другие ингибиторы ФДЭ-5, Зидена не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело, но при сексуальной стимуляции усиливает расслабляющий эффект оксида азота посредством ингибирования ФДЭ-5, ответственной за распад цГМФ в кавернозном теле, что приводит к релаксации гладких мышц артерий и притоку крови к тканям полового члена, что, в свою очередь, вызывает эрекцию. Препарат не эффективен в отсутствие сексуального стимулирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ УДЕНАФИЛА

Изучение фармакодинамики.

Исследования *in vitro* показали, что уденафил является селективным ингибитором фермента ФДЭ-5. ФДЭ-5 присутствует в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке.

Было проведено несколько исследований по изучению эффектов уденафила в изолированных фрагментах ткани гладких мышц

пещеристых тел кролика. Уденафил вызывал повышение уровня цГМФ, усиливающееся в присутствии донора оксида азота – нитропруссид натрия. Эти данные свидетельствуют о том, что *in vivo* уденафил может усиливать эрекцию полового члена за счет усиления расслабления мышц, опосредованного оксидом азота. Эректогенное действие уденафила обусловлено повышением накопления цГМФ в кавернозных телах. Исследования *in vivo* на собаках и крысах подтвердили эректогенное действие уденафила после однократного введения препарата.

Уденафил является в 10 000 раз более мощным ингибитором в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и других органах. Кроме того, уденафил в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и ответственной за цветовосприятие. Уденафил не ингибирует ФДЭ-11, что обуславливает отсутствие случаев миалгии, болей в спине и проявлений тестикулярной токсичности.

Результаты доклинических исследований показали высокий профиль безопасности уденафила в классе ингибиторов ФДЭ-5.

Изучение фармакокинетики.

Доклинические исследования показали, что уденафил быстро всасывается после приема внутрь. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет 30-90 мин. (в среднем 60 мин.). Препарат характеризуется широким распределением в тканях. Уденафил метаболизируется в печени с образованием трех метаболитов (в т.ч. DA-8164 – основного метаболита в организме человека). При пероральном введении уденафила в печени наблюдается эффект первого прохождения (т.е. снижение экспозиции препарата на 23% по сравнению с внутривенным введением), а также преобразование препарата в кишечнике (снижение экспозиции на 58%). Выведение уденафила с мочой незначительно.

Период полувыведения (T1/2) составляет 12 ч., высокое связывание

Новый селективный обратимый ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5 – Зидена (уденафил), как и другие ингибиторы ФДЭ-5, не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело, но при сексуальной стимуляции усиливает расслабляющий эффект оксида азота посредством ингибирования ФДЭ-5, ответственной за распад цГМФ в кавернозном теле, что приводит к релаксации гладких мышц артерий и притоку крови к тканям полового члена, что, в свою очередь, вызывает эрекцию.

Было / Встало

грех не попробовать!

РУ №: ЛСР-006071/08



**ИННОВАЦИОННЫЙ
препарат со множеством**



- + Быстрое и предсказуемое начало действия^{1,2,6}
- + Сокращает время рефрактерного периода (время после эякуляции до следующей эрекции)^{7,8}
- + Прием алкоголя и жирной пищи не влияет на фармакокинетику уденафила^{3,4,5}

1. Отчет по клиническому исследованию Фазы I «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое последовательное исследование применения уденафила при однократном и многократном приеме с повышением дозы у здоровых мужчин корейской национальности» - 2005 г.
2. Отчет по клиническому исследованию Фазы I «Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование применения уденафила при однократном приеме с использованием повышающихся доз у здоровых мужчин европеоидной расы» - 2002 г.
3. Отчет по клиническому исследованию «Рандомизированное перекрестное исследование с целью изучения воздействия алкоголя на фармакокинетику уденафила у здоровых мужчин-добровольцев» - 2007 г.
4. Отчет по клиническому исследованию «Клиническое исследование с целью изучения влияния приема пищи после перорального приема уденафила в таблетках у здоровых мужчин» - 2006 г.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена. РУ ЛСР-006071/08, выдано 31.07.2008.
6. Shim H.J., Kim Y.C., Jang J.M. Subacute toxicities and toxicokinetics of DA-8159, a new phosphodiesterase type V inhibitor, after single and 4-week repeated oral administration in rats. Biopharm Drug Dispos. 2003; Dec, 24(9): 409-18.
7. Phase III clinical (double blind placebo-controlled) data with 164 ED subjects at 13 institutions in Korea
8. Paick J.S., Kim S.W. The efficacy and Safety of Udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patiens with erectile dysfunction. J.Sexual Medicine, 2008; 5: 946-953.

уденафила с белками плазмы крови (93,9%) продлевает период его эффективности до 24 ч. после приема всего одной дозы ($T_{1/2}$ силденафила, варденафила и тадалафила составляет 3-5, 4-5 и 17,5 ч., соответственно).

Токсикокинетические данные, полученные в результате токсикологических исследований многократного введения препарата, показали, что экспозиция уденафила (на основании значений AUC – площадь под кривой зависимости концентрации от времени) у мышей, крыс и собак повышается более чем пропорционально дозе препарата. При повторном введении препарата у крыс и собак отмечалось более высокое значение C_{max} и AUC, по сравнению с однократным введением, в то время как у мышей эти параметры остались неизменными.

Изучение токсичности. При изучении острой токсичности уденафила при однократном пероральном и внутривенном введении не было обнаружено никаких изменений в организме животных, связанных с изучаемым препаратом. Минимальная летальная доза у мышей и крыс при пероральном введении препарата составляет 1 г/кг и 1,25 г/кг массы тела, соответственно, при внутривенном введении уденафила крысам – 100 мг/кг.

В ходе изучения подострой и хронической токсичности уденафила на животных при многократном пероральном введении уденафила выявлен уровень, не вызывающий видимых неблагоприятных воздействий (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL), равный 250 мг/кг/день для самцов и самок мышей, 125 мг/кг/день у крыс и 12 мг/кг/день у собак породы Бигль.

На основании результатов доклинических исследований сделан вывод об отсутствии у уденафила мутагенного потенциала, а также иммунотоксического и генотоксического действия.

Изучение репродуктивной токсичности уденафила проводилось на стадии раннего эмбрионального развития у крыс. При введении уденафила в дозе 280 мг/кг/день отмечалось увеличение средней продолжительности эстрального

цикла и повышение частоты нерегулярных эстральных циклов. При использовании данной дозы также наблюдалось снижение числа желтых тел и имплантаций, приводившее к снижению фертильности и частоты беременностей. Связанных с препаратом изменений количества и состава спермы и концентрации тестостерона в сыворотке не выявлено.

На основании полученных данных, NOAEL для репродуктивной и общей токсичности равен 70 мг/кг/день. При изучении пери- и постнатальной токсичности уденафила у крыс было установлено, что NOAEL равен 30 мг/кг/день для беременных крыс и 100 мг/кг/день для потомства.

При изучении эмбриофетального развития крыс токсическое действие уденафила на материнскую особь и плод наблюдалось только при использовании препарата в дозе 300 мг/кг. NOAEL равен 100 мг/кг/день.

При изучении эмбриофетального развития у кроликов токсическое действие уденафила на материнскую особь и плод наблюдалось только при использовании препарата в дозе 2400 мг/кг. NOAEL равен 80 мг/кг/день.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ УДЕНАФИЛА

В период с 2001 г. по 2007 г. проведено 9 клинических исследований уденафила (в Южной Корее, США и Великобритании) с участием более 1100 пациентов. Для оценки эффективности уденафила использовался «золотой стандарт» оценки ЭД – МИЭФ (19).

В 2005 году в госпитале Сеульского национального университета (Chongro-Ku) проведено двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование (фаза I) с целью оценки безопасности, переносимости и изучения показателей фармакокинетики / фармакодинамики уденафила при пероральном однократном и многократном приеме у здоровых мужчин корейской национальности. В исследовании участвовало 60 мужчин в возрасте от 19 до 45 лет, из них 42 мужчины участвовали в ис-

следовании однократного приема уденафила и 18 – в исследовании многократного приема препарата (13).

После однократного приема уденафила в дозе 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг и 300 мг и многократного приема в дозе 100 и 200 мг было установлено, что уденафил быстро всасывается, T_{max} составляет 1-2 ч. после приема, независимо от дозы препарата, период полувыведения ($T_{1/2}$) уденафила равен 10-12 ч. и также не зависит от дозы препарата. Значимого накопления уденафила после 7-дневного приема препарата не наблюдалось. Основные фармакокинетические параметры, такие, как $T_{1/2}$ и почечный клиренс, оставались неизменными после 7 дней приема уденафила.

Наиболее частыми НЯ, возникавшими в ходе терапии уденафилем, были головная боль, приливы крови к лицу, эрекция, ощущение жара; в большинстве случаев они были выражены в легкой степени, носили преходящий характер и не требовали лечения.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, проведенном в Великобритании в 2002 году (фаза I), изучались безопасность, переносимость и фармакокинетика уденафила при однократном приеме с использованием повышающихся доз. В исследовании участвовали 32 здоровых мужчины европеоидной расы в возрасте от 18 до 55 лет, разделенных на 4 группы, по 8 человек в каждой. Изучались следующие дозы уденафила: 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг, препарат принимался однократно, натощак.

Уденафил хорошо переносился при однократном приеме во всех дозах. При использовании всех доз препарата количество НЯ было небольшим, их частота и выраженность не зависела от используемой дозы уденафила. Серьезных и тяжелых НЯ не зарегистрировано. Большинство НЯ были выражены в легкой степени и проходили самостоятельно, не требуя лечения.

Клинически значимых изменений результатов лабораторных исследований, физического обследования, данных ЭКГ и основных показате-



Куй-железо!

грех не попробовать!

РУ №: ЛСР-006071/08



**ИННОВАЦИОННЫЙ
препарат со множеством**



- + Обеспечивает необходимую для эрекции твердость^{3,4}
- + Не обладает тестикулярной токсичностью^{1,2}
- + Высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5^{1,2}
- + Увеличивает аксиальную нагрузку на половой член^{3,4}
- + Обеспечивает полноценное начало, поддержание и окончание полового акта¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена. РУ ЛСР-006071/08, выдано 31.07.2008.

2. Shim H.J., Kim Y.C., Jang J.M. Subacute toxicities and toxicokinetics of DA-8159, a new phosphodiesterase type V inhibitor, after single and 4-week repeated oral administration in rats. Biopharm Drug Dispos. 2003; Dec, 24(9): 409-18.

3. Phase III clinical (double blind placebo-controlled) data with 164 ED subjects at 13 institutions in Korea

4. Paick J.S., Kim S.W. The efficacy and Safety of Udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patiens with erectile dysfunction. J.Sexual Medicine, 2008; 5: 946-953.

телей жизнедеятельности организма выявлено не было.

Уденафил быстро всасывался после приема внутрь, T_{max} составляло 1,0-1,5 ч. после приема препарата (независимо от дозы). После достижения C_{max} наблюдалось двухфазное снижение концентрации препарата в плазме. Период полувыведения уденафила составлял от 11 ч. до 15 ч. и был сходным при приеме препарата во всех дозах. Системная экспозиция уденафила повышалась более чем пропорционально дозе (в интервале доз 50-400 мг).

Метаболит уденафила DA-8164 быстро появлялся в плазме (медиана T_{max} – 1,5-3,5 ч. после приема), что свидетельствует о быстром метаболизме уденафила с образованием DA-8164. Период полувыведения DA-8164 составлял от 11 ч. до 17 ч., не зависел от дозы уденафила и был сходным с $T_{1/2}$ уденафила, что свидетельствует о лимитированном выведении образующегося метаболита DA-8164.

Выведение уденафила с мочой было низким, в течение 48 ч. после приема в неизменном виде выводилось 5-10% уденафила. Выведение с мочой метаболита DA-8164 в течение 48 ч. было также очень низким (0,1% дозы), что свидетельствует о том, что почки не являются основным органом выведения уденафила и его метаболита DA-8164 (14).

По данным сходного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного в Великобритании в 2003 г. (фаза I) с целью изучения безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики уденафила при многократном приеме с использованием повышающихся доз у 18 здоровых мужчин европеоидной расы, препарат хорошо переносился при ежедневном однократном приеме в дозе 100 мг и 200 мг в течение 10 дней. Отмечено небольшое число НЯ. При использовании уденафила в дозе 200 мг отмечена

несколько более высокая частота и выраженность НЯ. Наиболее частыми НЯ были спонтанная эрекция и головная боль.

Фармакокинетика уденафила характеризовалась быстрым всасыванием, медиана достижения максимальной концентрации в плазме T_{max} составляла 1,0-1,5 часа после приема препарата в день 1 и день 10, при использовании обеих доз уденафила. При использовании препарата в дозе 200 мг C_{max} и объем распределения в три раза превышали аналогичные параметры при использовании дозы 100 мг.

Период полувыведения уденафила составлял от 11 ч. до 12 ч. и был сходным при приеме препарата во всех дозах в течение всех дней приема. Равновесная концентрация в плазме была достигнута к дню 3, через 48 ч. после начала терапии. При многократном приеме уденафила накопления препарата не наблюдалось. Системная экспозиция уденафила повышалась более чем пропорционально дозе (от 100 мг к 200 мг).

Фармакокинетика метаболита DA-8164 характеризовалась быстрым появлением в плазме, что свидетельствует о быстром метаболизме уденафила с образованием DA-8164.

Средний период полувыведения DA-8164 в 1 и 10 дни составлял от 10 ч. до 14 ч., не зависел от дозы уденафила и был сходным с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) уденафила, что свидетельствует о лимитированном выведении метаболита DA-8164. Системная экспозиция DA-8164 повышалась пропорционально дозе уденафила.

Выведение уденафила с мочой было низким, в промежутке между приемами препарата в неизменном виде выводилось 7-12% уденафила. Выведение с мочой метаболита DA-8164 в промежутке между приемами препарата было очень низким (0,1-0,2% дозы), что свидетельствует

о том, что почки не являются основным органом выведения уденафила и его метаболита DA-8164.

Ежедневный однократный прием уденафила в дозе 100 мг и 200 мг в течение 10 дней не влиял на цветовосприятие у мужчин (15).

В другом многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в 2004 году в Южной Корее в 13 центрах с участием 319 мужчин, страдающих ЭД, оценка ЭФ с использованием основного критерия эффективности терапии – значений домена ЭФ (IIEF) показала статистически значимое улучшение ЭФ у пациентов, принимавших уденафил в дозе 100 мг и 200 мг, по сравнению с плацебо. При анализе значений всех доменов IIEF, а также опросника SEP (Sexual Encounter Profile, дневник Профиля сексуальных отношений (заполняется после каждой попытки полового акта) и GAQ (Global Assessment Question, Вопрос общей оценки: «Привело ли лечение, проводившееся Вам в течение последних 4 недель, к улучшению эрекции?») после 12 недель терапии наблюдалось достоверное улучшение показателей среди пациентов, принимавших уденафил 100 мг и 200 мг, по сравнению с исходными значениями.

НЯ возникли у 2,9%, 17,9% и 25,9% пациентов, принимавших плацебо, уденафил 100 мг и 200 мг соответственно. Большинство НЯ были выражены в легкой степени, разрешалось самостоятельно и не требовало лечения. Серьезные НЯ отсутствовали. За 12 недель лечения ни один из пациентов не прекратил участия в исследовании в связи с возникновением НЯ, связанного с принимаемым препаратом.

Наиболее частыми НЯ у пациентов, принимавших уденафил в дозе 100 мг и 200 мг, были приливы крови к лицу, головная боль, покраснение глаз, заложенность носа и диспепсия. Случаев возникновения таких НЯ, как миалгия и изменение цветовосприятия, характерных для других ингибиторов ФДЭ-5, не описано (16).

В двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном

Препарат Зидена следует принимать внутрь за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности, независимо от приема пищи. Максимальная рекомендованная кратность приема 1 раз в сутки.

КамаСутраДоутра

грех не попробовать!

РУ №: ЛСР-006071/08



**ИННОВАЦИОННЫЙ
препарат со множеством**



- + Оптимальная продолжительность действия до 24 часов^{1,2,6}
- + Высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5^{5,6}
- + Прием алкоголя и высококалорийной пищи не влияет на всасываемость уденафила^{3,4}

1. Отчет по клиническому исследованию Фазы I «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое последовательное исследование применения уденафила при однократном и многократном приеме с повышением дозы у здоровых мужчин корейской национальности» - 2005 г.
2. Отчет по клиническому исследованию Фазы I «Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование применения уденафила при однократном приеме с использованием повышающихся доз у здоровых мужчин европеоидной расы» - 2002 г.
3. Отчет по клиническому исследованию «Рандомизированное перекрестное исследование с целью изучения воздействия алкоголя на фармакокинетику уденафила у здоровых мужчин-добровольцев» - 2007 г.
4. Отчет по клиническому исследованию «Клиническое исследование с целью изучения влияния приема пищи после перорального приема уденафила в таблетках у здоровых мужчин» - 2006 г.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена. РУ ЛСР-006071/08, выдано 31.07.2008.
6. Shim H.J., Kim Y.C., Jang J.M. Subacute toxicities and toxicokinetics of DA-8159, a new phosphodiesterase type V inhibitor, after single and 4-week repeated oral administration in rats. Biopharm Drug Dispos. 2003; Dec, 24(9): 409-18.

исследовании с подбором дозы Зидены, проведенном в США в 2007 году, приняло участие 340 пациентов с ЭД, принимавших Зидену в дозе 50 мг, 100 мг, 150 мг или плацебо в течение 3 месяцев (17).

Терапия Зиденой в дозе 50 мг, 100 мг и 150 мг более эффективно улучшала значения домена ЭФ и ответы на вопросы Q2 и Q3 SEP, по сравнению с плацебо (различия были статистически значимыми). Более выраженное улучшение относительно исходных показателей при приеме Зидены (во всех дозах), по сравнению с плацебо, наблюдалось при анализе значений остальных доменов IIEF (удовлетворенность половым актом, оргазм, половое влечение и общая удовлетворенность), вопросов Q1 (Вопрос Q1 – оценивает появление эрекции) и Q4 (вопрос Q4 – оценивает удовлетворенность твердостью эрекции) SEP, GAQ и PSAE (Patient self-assessment of erection questionnaire, Опросник самостоятельной оценки пациентом эрекции). Улучшение ЭФ было более выраженным в группах пациентов, получавших Зидену в дозе 100 мг и 150 мг, по сравнению с пациентами, принимавшими уденафил в дозе 50 мг.

Из 331 пациента, включенного в ИТТ-анализ безопасности, в ходе исследования у 122 мужчин возникло одно или более НЯ (у 28,8% в группе пациентов, принимавших плацебо, 26,5% в группе мужчин, принимавших Зидену 50 мг, 45,2% в группе пациентов, принимавших Зидену 100 мг, и у 46,4% в группе мужчин, принимавших Зидену 150 мг).

Различия между группами в частоте возникновения НЯ были статистически значимыми. В большинстве случаев НЯ были выражены в легкой степени и носили преходящий характер. Единственными НЯ, возникшими в ходе исследования и расцененными исследователем как имеющие возможную, вероятную или точную связь с исследуемым препаратом, были диспепсия, головная боль и шум в ушах.

На основании результатов, полученных в клинических исследованиях, сделан вывод о целесообразности применения Зидены в дозе 100 мг. Препарат следует прини-

мать внутрь за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности, независимо от приема пищи. Доза Зидены может быть увеличена до 200 мг, с учетом индивидуальной эффективности и переносимости препарата. Максимальная рекомендованная кратность применения – один раз в сутки.

По данным анализа результатов исследований безопасности, проведенных в разных странах, наиболее частым НЯ, связанным с приемом уденафила, являются изменения со стороны CCC – приливы крови к лицу, частота которых превышает 10%. Также довольно частыми НЯ (1-10%) являются головная боль, заложенность носа, дискомфорт в груди, ощущение жара, диспепсические явления, а также гиперемия глаз. К редким НЯ (0,1-1%) относятся осложнения со стороны ЦНС: головокружение, ригидность мышц шеи, парестезии; со стороны органов зрения – затуманенное зрение, боль в глазах, повышенное слезотечение; со стороны органов дыхания – одышка, сухость в носу; со стороны ЖКТ – тошнота, зубная боль, запор, гастрит. Также возможны редкие аллергические реакции – отек век и/или лица, крапивница.

В процессе постмаркетинговых наблюдений при применении уденафила были также описаны другие НЯ: сильное сердцебиение, носовое кровотечение, шум в ушах, диарея, аллергические реакции (кожная сыпь, эритема), длительная эрекция, чувство общего дискомфорта, ощущение холода или жара, постуральное головокружение, кашель.

В связи с тем, что прием жирной пищи может влиять на эффективность действия ингибиторов ФДЭ-5, в 2006 году в Сеульском национальном университете было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование с целью изучения влияния приема пищи на фармакокинетику уденафила у здоровых мужчин (4). В исследовании участвовало 16 мужчин корейской национальности, получавших уденафил либо натощак, либо после приема пищи со средним содержанием жира, либо – с высоким содержанием жира.

Полученные результаты показали, что прием пищи с высоким содержанием жира не влияет на всасывание уденафила. Несмотря на снижение C_{max} на 20% при приеме уденафила после употребления пищи со средним содержанием жиров, по сравнению с приемом уденафила натощак, изменения количества абсорбируемого препарата не наблюдалось.

Прием уденафила после приема пищи со средним и высоким содержанием жира не влиял на профиль безопасности препарата (по сравнению с приемом уденафила натощак). Для оценки воздействия алкоголя на фармакокинетику уденафила в Центре клинических исследований (медицинский центр Асан, Сеул, Корея) было проведено рандомизированное, перекрестное исследование на 24 пациентах. Результаты исследования показали, что прием алкоголя в сочетании с уденафилом не повлиял на фармакокинетический профиль последнего. В целом, прием алкоголя в сочетании с пероральным приемом уденафила является безопасным и хорошо переносится (23).

При **изучении взаимодействия уденафила с другими ЛС** были получены следующие данные. При одновременном приеме с уденафилом кетоконазол вызывает увеличение C_{max} и AUC уденафила на 185 и 312%. Одновременный прием уденафила и кетоконазола не вызывает клинически значимых изменений (в т.ч. не оказывает влияния на показатели жизнедеятельности организма, данные ЭКГ, физикального обследования и результаты лабораторных исследований), по сравнению с изолированным приемом уденафила.

Одновременный прием уденафила и тамсулозина не влияет на профиль безопасности уденафила (так как не вызывает клинически значимых изменений), а также не влияет на фармакокинетику уденафила (3).

В настоящее время продолжают исследования по сравнительному анализу активности уденафила в организме молодых и пожилых людей и по влиянию алкоголя на эф-

фективность и безопасность препарата.

На основании данных, полученных в различных клинических исследованиях, уденафил не рекомендуется принимать при повышенной чувствительности к любому из компонентов препарата, а также при одновременном приеме нитратов и других «донаторов» оксида азота.

Следует соблюдать осторожность при назначении уденафила пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.), гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.); пациентам с наследственными дегенеративными заболеваниями сетчатки (включая пигментный ретинит, пролиферативную диабетическую ретинопатию); пациентам, перенесшим в течение последних 6 месяцев инсульт, инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование; пациентам с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью; при наличии врожденного синдрома удлинения интервала QT или при увеличении интервала QT вследствие приема препаратов.

Следует учитывать потенциальный риск развития осложнений при сексуальной активности у пациен-

тов с такими заболеваниями ССС, как нестабильная стенокардия или стенокардия, возникающая во время полового акта; хроническая сердечная недостаточность (II-IV ФК по NYHA), развившаяся в течение последних 6 месяцев; неконтролируемые нарушения сердечного ритма.

При одновременном приеме уденафила и блокаторов кальциевых каналов, α -адреноблокаторов или других гипотензивных средств может отмечаться дополнительное снижение САД и ДАД на 7-8 мм рт. ст.

С осторожностью следует применять уденафил у пациентов с предрасположенностью к приапизму, а также у пациентов с анатомической деформацией полового члена, при наличии импланта полового члена.

Несмотря на отсутствие в ходе клинических исследований случаев пролонгированной эрекции (более 4 ч) и приапизма (болезненная эрекция, продолжительность более 6 ч), такие явления свойственны для данного класса препаратов. В случае возникновения эрекции продолжительностью более 4 ч. (независимо от наличия болевых ощущений) пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью. При отсутствии


своевременного лечения приапизм может привести к необратимому повреждению эректильной ткани и ЭФ.

Не рекомендуется использовать уденафил в комбинации с другими видами лечения ЭД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зидена – новый представитель класса ингибиторов ФДЭ-5. Отличительной особенностью Зидены является быстрое и предсказуемое начало действия через 30 минут, оптимальная продолжительность действия – до 24 часов, а также высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5. Прием алкоголя и жирной пищи не оказывает влияния на фармакокинетику уденафила, что делает прием Зидены максимально удобным для пациентов.

Эффективность и безопасность Зидены при лечении пациентов с ЭД подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в Корее, США, Великобритании.

С 2005 года уденафил успешно продается в Южной Корее, в 2008 году уденафил зарегистрирован в России под торговым названием Зидена. 

Литература

- Пушкарь Д.Ю., Носовицкий П.Б. Фармакотерапия эректильной дисфункции. РЛС Доктор (Регистр лекарственных средств России), М., 2006: 3-13.
- Carrier S., Brock G.B., Pommerville P.J., Shin J., Anglin G., Whitaker S., Beasley C.M. Jr. Efficacy and safety of oral tadalafil in the treatment of men in Canada with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med.* 2005; 2(5): 685-98.
- Clinical trial to investigate the influence of drug interaction after oral administration of Tamsulosin and Udenafil tablet in healthy male subjects, DA 8159_DI_I.
- Clinical trial to investigate the influence of food after oral administration of Udenafil tablet in healthy male volunteers, DA 8159_DIF_I.
- Conti C.R., Pepine C.J., Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (5A): 29-34.
- European Association of Urology. Pocket Guidelines on erectile dysfunction. 2006: 88-101.
- Jackson G. et al A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a consensus statement. *Int. J. Clin. Pract.* 1999; 53(6): 445-451.
- Keating G.M., Scott L.J. Spotlight on vardenafil in erectile dysfunction. *Drugs Aging.* 2004; 21 (2): 135-40.
- Kloner R.A., Mullin S.H., Shook T., Matthews R. et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: How common and should we treat? *J Urol* 2001; 170: 546-550.
- Kloner R.A., Sadovsky R., Johnson E.G., 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): 450-4.
- Mittleman M.A., Glasser D.B., Orazem J. Clinical trials of Sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(7): 597-600.
- Montorsi F. Vardenafil provides reliable efficacy over time in men with erectile dysfunction. *Urology* 2004; 64 (6): 1187-1195.
- Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single and Multiple Dose, Sequential Group Study in Healthy Korean Subjects, Study Number DA8159_ED_1_KOR.
- Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single Oral Dose, Sequential Group Study in Healthy Male Caucasian Subjects, Study Number DA8159_ED_1a_EU.
- Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single Oral Dose, Sequential Group Study in Healthy Male Caucasian Subjects, Study Number DA8159_ED_1b_EU.
- Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel –Group, Fixed Dose Design, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DA-8159 in ED Patients, Study Number DA8159_ED_II KOR.
- Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Fixed Dose Design, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DA-8159 in ED Patients, Study Number, DA8159_ED_III KOR.
- Reffellmann T., Kloner R.A. Pharmacotherapy of erectile dysfunction: focus on cardiovascular safety. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4(3): 531-540.
- 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.* 1997; 49: 822-830.
- Smith K.M. Romanelli F. Recreational use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors. *J. Am. Pharm.Assoc. (Wash DC).* 2005; 45 (1): 63-72.
- Viagra® (Sildenafil) Package Insert, Pfizer, Inc. Physician's Desk Reference. 2002: 2732-2735.
- Walter K.H. Krause Drugs Compromising Male Sexual Health. – Berlin: Springer, 2008-701.
- Phase III, Randomized, open-label, cross-over study to assess the effects of alcohol on the pharmacokinetics of udenafil in healthy male volunteers.