

J. Breza¹, R. Skoumal², I. Kubiš³,
V. Študent⁴, M. Hrivňák⁵, L. Zámečník⁶,
H. Petto⁷, V. Habětínek⁸

¹Urologická klinika LF UK a FNsP L. Détera, Bratislava, Slovensko
přednosta prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.

²Urocentrum Brno, Brno

³Andrologická ambulancia - Diagnosticko-preventívne centrum, Banská Bystrica, Slovensko

⁴Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. František Zátura, CSc.

⁵Urologická klinika FNsP Košice, Slovensko

⁶Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. J. Dvořáček, DrSc.

⁷Eli Lilly and Company, Vídeň, Rakousko

⁸Eli Lilly and Company, Praha, Česká republika

ÚČINNOST, BEZPEČNOST A SPOKOJENOST S LÉČBOU TADALAFIEM (CIALIS®) PODÁVANÝM U ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH MUŽŮ S EREKILNÍ DYSFUNKCÍ

KLÍČOVÁ SLOVA

Tadalafil
Cialis®
Erektilní dysfunkce
Spokojenost pacienta

SOUHRN

Cíl: Cialis® (tadalafil) je inhibitor fosfodiesterázy 5. typu podporující erekci prostřednictvím relaxace hladké svaloviny v kavernózních tělesech. V rámci multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, paralelní a placebem kontrolované studie byla provedena analýza souboru podskupiny českých a slovenských mužů s lehkou až závažnou erektilní dysfunkcí (ED), s cílem vyhodnotit v této subpopulaci účinnost, bezpečnost a spokojenost s léčbou Cialisem podávaným v režimu podle potřeby.

Metodika: Po 4týdenní fázi studie bez léčby a stratifikaci do 3 skupin dle závažnosti stanovené výchozím skóre domény erektilní funkce (EF) v dotazníku International Index of Erectile Function (IIEF) byli pacienti randomizováni k podávání Cialisu v dávce 20 mg nebo placebo po dobu 12 týdnů. Pacienti si mohli vybrat čas užití dávky před sexuální aktivitou, bez závislosti na příjmu stravy. Sledované parametry účinnosti zahrnovaly změnu skóre oproti výchozímu stavu v doménách dotazníku International Index of Erectile Function, odpovědi na otázky z deníků Sexual Encounter Profile (SEP) a odpovědi na dotazník Global Assessment Questions (GAQ) předložený na konci studie. Spokojenost s léčbou byla vyhodnocena prostřednictvím dotazníku Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction - EDITS (pouze v České republice, kde byl k dispozici validovaný překlad dotazníku). Analyzovaná podskupina pacientů pocházející z první studie, která poskytla údaje o účinnosti, bezpečnosti a spokojenosti s léčbou tadalafilem v populaci mužů s erektilní dysfunkcí [1] z východní Evropy, disponovala dostatečnou statistickou silou k průkazu významných léčebných efektů u všech primárně sledovaných parametrů.

Výsledky: K léčbě bylo randomizováno 187 pacientů z České republiky a ze Slovenska, 136 užívalo Cialis a 51 placebo (průměrný věk 51 let; rozmezí 24–77 let). Průměrný věk, stupeň závažnosti ED a délka jejího trvání při vstupu do studie byly mezi léčebnými skupinami srovnatelné. Mírné rozdíly byly přítomny v rozložení etiologie ED a v přítomnosti důležitých přidružených onemocnění. 90 % českých a slovenských mužů užívajících Cialis udávalo na konci léčby zlepšení erekce ve srovnání s 36 % mužů užívajících placebo ($p < 0,001$; GAQ). Pacienti léčení Cialisem vykazovali též významně vyšší podíl úspěšných pokusů o pohlavní styk než pacienti užívající placebo (80 % versus 44 %; $p < 0,001$; SEP otázka 3). Ze 114 českých pacientů, kteří vyplnili dotazník EDITS (84 dostávalo tadalafil a 35 dostávalo placebo) byla u tadalafilem léčených pacientů hodnota mediánu skóre EDITS 84,1 (95 % CI 79,5; 86,4), tedy významně vyšší než medián skóre pro placebem léčené pacienty 38,6 (95 % CI 29,5; 61,4; $p < 0,001$; Wilcoxonův test). 100 % tadalafilem léčených pacientů uskutečnilo pokus o pohlavní styk > 4 hodiny po užití dávky a 67 % z nich udávalo alespoň 1 pokus o pohlavní styk za > 24 hodin po užití dávky ve srovnání s 98 % a 43 % u pacientů užívajících placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky Cialisu byly flushing (5 %), bolest hlavy (5 %), bolest zad (4 %), influenza (4 %), kongesce nosní sliznice (3 %), únava a myalgie (oba po 2 %). 1 pacient přerušil léčbu tadalafilem pro bolesti zad.

Závěr: Cialis 20 mg v populaci českých a slovenských mužů s lehkou až závažnou ED významně zlepšil erektilní funkci a byl dobře tolerován. Všichni pacienti navíc využili výhody prodloužené terapeutické účinnosti, kterou Cialis poskytuje.

KEY WORDS

Tadalafil
Cialis®
Erectile dysfunction
Patient satisfaction

SUMMARY

EFFICACY, SAFETY AND TREATMENT SATISFACTION WITH TADALAFIL (CIALIS®) IN CZECH AND SLOVAK MEN WITH ERECTILE DYSFUNCTION

Objective: Cialis® (tadalafil) is an inhibitor of phosphodiesterase type 5 facilitating erection through relaxation of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. Subset analysis of a multicentre, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study was conducted for Czech and Slovak men with mild-to-severe erectile dysfunction (ED), to evaluate efficacy, safety and treatment satisfaction of on-demand Cialis.

Methods: Following a 4-week treatment free run in period, patients stratified into three severity groups by the baseline International Index of Erectile Function (IIEF) Erectile Function (EF) domain score were randomized to receive either Cialis 20 mg or placebo taken on demand for 12 weeks. Patients chose when to take their dose without regard to food intake and prior to sexual activity. Efficacy endpoints included change from baseline in the International Index of Erectile Function domain scores, responses to Sexual Encounter Profile (SEP) diary questions and responses to end-of-study Global Assessment Questions (GAQ). Treatment satisfaction was evaluated using the Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS) questionnaire (only in the Czech Republic, where validated translation of this questionnaire was available). This subset, derived from the first study to yield efficacy, safety and treatment satisfaction data on tadalafil in an Eastern European population of men with erectile dysfunction [1], provided adequate statistical power to detect a significant treatment effect for each co-primary endpoint.

Results: 187 patients from Czech Republic and Slovakia were assigned to treatment, 136 to Cialis and 51 to placebo (mean age, 51 years; range, 24–77 years). Mean age, ED severity and duration at baseline were balanced between treatment groups. A slight imbalance in ED etiology distribution and incidence of key comorbidities was present. Of Czech and Slovak men taking Cialis, 90% reported an improvement in their erections at endpoint compared to 36% with placebo ($p < 0.001$; GAQ). Cialis-treated patients also had a significantly greater proportion of successful intercourse attempts than placebo treated patients (80% versus 44%; $p < 0.001$; SEP question 3). Of the 114 Czech patients completing the EDITS questionnaire (84 receiving tadalafil and 35 receiving placebo), tadalafil-treated patients had a median EDITS score of 84.1 (95% CI 79.5, 86.4), which was significantly higher than the median score for placebo-treated patients of 38.6 (95% CI 29.5, 61.4; $p < 0.001$; Wilcoxon test). 100% of tadalafil-treated patients attempted sexual intercourse >4 hours post-dose and 67% of them reported at least one intercourse attempt >24 hours post-dose compared to 98% and 43% of placebo treated patients. The most common adverse events for Cialis were flushing (5%), headache (5%), back pain (4%), influenza (4%), nasal congestion (3%), fatigue and myalgia (both 2%). One patient discontinued tadalafil treatment due to back pain.

Conclusion: Cialis 20 mg significantly improved erectile function, and was well tolerated in a sample of Czech and Slovak men with mild-to-severe ED. In addition, all patients took advantage of the extended period of therapeutic effectiveness offered by Cialis.

ÚVOD

Erektální dysfunkce (ED), definována jako „neschopnost dosáhnout a/nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk“ [2] je významný zdravotní problém a představuje marker jiných důležitých onemocnění. Zaslouží si tedy náležitou pozornost, důkladné vyšetření a adekvátní léčbu [3]. Údaje z řady studií prokazují, že určitým stupněm ED trpí 19–55 % evropských mužů ve věku 18 až 80 let, přičemž prevalence narůstá se zvyšujícím se věkem [4].

K perorální léčbě erektilní dysfunkce jsou v současnosti široce užívány inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (PDE5). První schválený PDE5–inhibitor sildenafil prokázal v klinických studiích účinnost a bezpečnost v léčbě ED [5,6]. Později byla stanovena a prokázána účinnost a bezpečnost dalších PDE5–inhibitorů tadalafilu a vardenafilu [7,8]. Dle publikovaných údajů je tadalafil bezpečným a účinným lékem v léčbě ED [8]. Největší rozdíl tadalafilu oproti ostatním dvěma PDE5–inhibitorům představuje jeho prodloužená doba účinnosti. Porst et al [9] informovali o vyšším podílu úspěšných pokusů o pohlavní styk po dobu až 36 hodin od užití dávky tadalafilu ve srovnání s placebem.

Po celkové analýze výsledků mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, paralelní a placebem kontrolované studie byla s cílem vyhodnotit účinnost, bezpečnost a spokojenost s léčbou tadalafillem podávaným podle potřeby u českých a slovenských mužů s lehkou až závažnou erektilní dysfunkcí (ED) provedena i analýza údajů týkajících se účinnosti, bezpečnosti a spokojenosti s léčbou Cialisem v této specifické subpopulaci pacientů.

METODIKA

Studijní populace

Tato multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá, paralelní, placebem kontrolovaná studie (H6D-VI-LVEQ) byla provedena dle směrnic Good Clinical Practice and International Conference on Harmonization a v souladu s Helsinskou deklarací. Studie se účastnila centra z České republiky, Izraele, Libanonu, Maďarska, Polska, Rumunska a Slovenska [1]. Pro účely tohoto sdělení byly analyzovány údaje od pacientů zařazených do studie v České republice a na Slovensku. Před zahájením provádění jakýchkoliv úkonů specifikovaných protokolem studie byl od všech pacientů získán informovaný souhlas.

Pro účast ve studii byli vybíráni muži starší 18 let s alespoň 3 měsíce trvající anamnézou ED (definovanou jako setrvalá změna kvality erekce, která nepříznivě ovlivňuje pacientovu spokojenost s pohlavním stykem). Po dobu konání studie musel být u každého pacienta přítomen předpoklad existence stejné ženské sexuální partnerky z důvodu zajištění konzistentního charakteru odpovědí v dotaznících účinnosti. Do studie mohli být zařazeni pacienti s ED jakéhokoliv stupně závažnosti (lehká, středně závažná, závažná) a jakékoliv etiologie (psychogenní, organická či smíšená). Etiologie byla posuzována subjektivně na základě klinického zhodnocení jednotlivými investigátory. Vylučujícími kritérii pro zařazení byly: ED způsobená předčasnou ejakulací či neléčným endokrinním onemocněním; neschopnost dosažení jakékoliv erekce následkem chirurgického zákroku v pánevní oblasti, včetně radikální prostatektomie (pacienti s reziduální erekcí mohli být zařazeni); významné deformity penisu nebo penilní implantáty; klinicky významná renální či jaterní insuficience; nedostatečně kompenzovaný diabetes (hemoglobin A1c > 13 %); nestabilní kardiovaskulární onemocnění (např. nestabilní angina pectoris, nedávno prodělaný infarkt myokardu či intervenční zákrok na koronárních arteriích, nově vzniklá významná převodní porucha nebo nedostatečně kontrolovaná hypertenze); nedávno prodělané významné postižení centrálního nervového systému a anamnéza HIV-infekce. Vyřazení pacientů s předchozí neúspěšnou léčbou sildenafilem bylo ponecháno na zvážení investigátorů [1].

V průběhu studie nebylo povoleno současné používání jiných způsobů léčby ED.

Uspořádání studie

Po podpisu informovaného souhlasu a splnění vstupních kritérií pacienti zahájili 4týdenní úvodní fázi studie bez léčby, v jejímž průběhu byli vyzváni k uskutečnění alespoň 4 pokusů o pohlavní styk. Po absolvování úvodní fáze pokračovali pacienti, kteří splňovali kritéria pro zařazení do léčby, ve studii, a bylo změřeno jejich výchozí skóre v dotazníku International Index of Erectile Function (IIEF). Pacienti byli následně na podkladě dosaženého skóre domény erektilní funkce (EF) dotazníku IIEF stratifikováni do skupin dle závažnosti ED (lehká ED: ≥ 17 , středně závažná ED: 11–16 a závažná ED: 1–10) a v rámci každé skupiny byli v poměru 3 : 1 náhodně přiřazeni k léčbě (20 mg tadalafilu : placebo). Kontrolní návštěvy u lékaře se uskutečňovaly ve 4týdenních intervalech po dobu následujících 12 týdnů. Kromě závěrečné kontrolní návštěvy obdrželi pacienti při každé kontrole 30 tablet studijní medicíny s instrukcí užívat lék dle potřeby, maximálně však jednu dávku denně.

Účinnost byla měřena při každé kontrolní návštěvě vždy po 4 týdnech prostřednictvím dotazníku IIEF [10] a při závěrečné kontrole nebo při předčasném ukončení účasti ve studii též s pomocí dotazníku Global Assessment Questions (GAQ). Dotazník GAQ obsahoval dvě otázky: 1) „Zlepšila léčba, kterou jste dostával v průběhu této studie, vaši erekci?“ a 2) „Pokud ano, zlepšila léčba vaši schopnost účastnit se sexuálních aktivit?“ Pacienti též zaznamenávali informace o účinnosti po každém uskutečněném pokusu o pohlavní styk prostřednictvím odpovědí typu ano/ne na 5 otázek ve svých studijních denících Sexual Encounter Profile (SEP). Studie byla primárně zaměřena na skóre domény erektilní funkce dotazníku IIEF a na odpovědi na otázku SEP 2: „Byl jste schopen proniknout penisem do pochvy partnerky?“ a otázku SEP 3: „Trvalo ztopoření dostatečně dlouho, abyste mohl úspěšně uskutečnit pohlavní styk?“ Spokojenost s léčbou byla hodnocena za pomoci pacientské verze dotazníku Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS), validovaného 11položkového nástroje

k hodnocení spokojenosti s léčbou ED, s možným výsledným skóre v rozmezí od 0 (extrémně nízká spokojenost) do 100 (extrémně vysoká spokojenost) [11]. Dotazník EDITS byl předkládán při poslední kontrolní návštěvě nebo při předčasném ukončení účasti ve studii pacientům v České republice, kde byl k dispozici validovaný překlad tohoto dotazníku. Kromě toho byl z deníků SEP vypočítáván čas od užití dávky do uskutečnění pokusu o pohlavní styk, s cílem vyhodnotit časové vzorce chování mající vztah k užití dávky léku. Při každé kontrolní návštěvě byly zaznamenávány údaje o základních životních funkcích a případné nežádoucí příhody.

STATISTICKÁ ANALÝZA ÚDAJŮ

Obecné informace

Dle údajů z ostatních studií s tadalafillem zajišťovala velikost souboru 187 pacientů dostatečnou statistickou sílu k prokázání klinicky relevantních rozdílů pro všechny primárně sledované proměnné na hladině významnosti 5 %. Údaje byly analyzovány dle principu intent-to-treat (ITT). Do hodnocení účinnosti byli zahrnuti pacienti s údaji z výchozího a alespoň jednoho následného měření. K hodnocení konečného IIEF byla u každého pacienta použita poslední změřená hodnota (z hodnot po výchozím stavu). Hodnocení bezpečnosti zahrnovalo všechny pacienty dle principu ITT. K testování všech hypotéz byl používán dvoustranný testy pracující s 0,05 hladinou významnosti a 95% intervalem spolehlivosti. Statistická analýza byla provedena s použitím software SAS statistical package, verze 8.02 pro windows (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Připočítávání

Pro výpočet celkového skóre domén IIEF bylo v případech, kde chybělo < 30 % odpovědí na jednotlivé otázky, použito připočtení průměrných hodnot chybějících odpovědí. V případech, kde však „chybělo“ ≥ 30 % jednotlivých odpovědí, nebylo celkové skóre IIEF počítáno a údaj byl zařazen do kategorie „chybí“. U SEP otázek 1–5 znamenala odpověď „ne“ na jakoukoliv otázku, že odpovědi na všechny následující otázky pro daný pokus byly zadány jako „ne“.

Bezpečnost

Frekvence výskytu nežádoucích příhod byly mezi léčebnými skupinami porovnávány s použitím Fisherova exaktního testu.

Účinnost

Za konečná IIEF EF-skóre byla u pacientů považována poslední nechybějící IIEF EF-skóre z návštěv 3–5. Výchozí skóre byla skóre z kontrolní návštěvy 2. Změna byla vypočítávána jako konečné skóre – výchozí skóre, do stanovení hodnoty konečného skóre a velikosti změny skóre byli zahrnuti pouze ti pacienti, u kterých bylo k dispozici výchozí i konečné skóre. Porovnání mezi léčebnými skupinami bylo uskutečněno za použití nepárového t-testu a modelu analýzy kovariancí (ANCOVA) s výchozím IIEF-skóre, použitou léčbou a s výchozím IIEF-skóre dle interakce s léčbou (pokud byla hodnota $p < 0,1$). Procentuální podíly pacientů s výchozím IIEF EF-skóre < 26, kteří dosáhli konečného skóre ≥ 26 (dolní rozmezí normálních hodnot), byly mezi léčebnými skupinami porovnávány prostřednictvím Fisherova exaktního testu. Pro každého pacienta byla kalkulována procentuální úspěšnost dle deníků SEP na počátku studie a v průběhu léčby. Konečná skóre a změny oproti výchozím skóre SEP byly zpracovány s použitím modelu ANCOVA se zahrnutím léčby a kategorie výchozího stupně závažnosti (lehká: IIEF EF ≥ 17 ; středně závažná: IIEF EF 11–16;

a závažná: IIEF EF 1–10) jako kovariancí. Porovnání četností pozitivních odpovědí na GAQ 1 a 2 mezi léčebnými skupinami bylo provedeno za pomoci Fisherova exaktního testu. Pacienti, kteří na otázku GAQ 1 odpověděli „ne“, byli vyřazeni z analýzy odpovědí na GAQ 2.

Spokojenost

U každého pacienta z České republiky byl vypočítán EDITS Index (průměr z jednotlivých skóre od 0 do 4 bodů pro každou z 11 otázek, násobený číslem 25). Pro každý léčebný režim pak byly vypočítány aritmetické průměry, mediány a 95% intervaly spolehlivosti EDITS-indexu. Srovnání mezi léčebnými skupinami bylo provedeno s užitím Wilcoxonova pořadového testu.

Časová distribuce pokusů o pohlavní styk ve studii

Dle záznamů v SEP denících byly stanoveny počty a procentuální podíly pacientů z České republiky a ze Slovenska, kteří se ≥ 1 pokusili o pohlavní styk za více než 4 hodiny od užití dávky a za více než 24 hodin od užití dávky.

VÝSLEDKY

Zúčastnění subjekty

Při randomizaci bylo z celkového počtu 187 pacientů (128 z České republiky a 59 ze Slovenska) 136 pacientů náhodně přiřazeno k léčbě Cialisem a 51 k podávání placebo (průměrný věk 51 let; rozmezí 24–77 let; tab. 1). Obě léčebné skupiny byly srovnatelné ve většině výchozích charakteristik, včetně věku, trvání ED a závažnosti ED dle klasifikace skóre IIEF EF domény. Mezi oběma skupinami bylo nicméně zaznamenáno několik odlišností, konkrétně nerovnováha v distribuci ED–etiologie, incidenci hlavních přidružených onemocnění a vyšší výskyt dosud neléčených pacientů ve skupině s tadalafillem ve srovnání s placebovou skupinou (30 % vs 20 %). Organická etiologie ED byla přítomna u 41 % pacientů v tadalafilové skupině a u 29 % v placebové skupině. U 44 % tadalafilových pacientů a 55 % pacientů na placebo byla stanovena ED smíšené etiologie. Ve srovnání s placebovou skupinou byl v tadalafilové skupině přítomen vyšší výskyt určitých důležitých přidružených onemocnění (hypertenze, diabetes a hyperlipidemie 38 %, 12 % a 7 % u tadalafilových pacientů vs 27 %, 4 % a 2 % u placebových pacientů). Procentuální podíly pacientů v jednotlivých třídách závažnosti dle IIEF EF (lehká, středně závažná a závažná) byly 59 %, 24 % a 18 % u placebových pacientů a 60 %, 24 % a 17 % u pacientů užívajících tadalafil.

Pacienti užívající tadalafil užili v průběhu studie významně více dávek medikace než pacienti dostávající placebo (3,9 vs 2,7 dávek za týden pro tadalafil, resp placebo; $p < 0,001$), a to navzdory podobně dlouhé době strávené ve studii (93,4 vs 91,4 dní; $p = 0,271$).

Dotazník International Index of Erectile Function

Léčba tadalafillem u českých a slovenských mužů s ED významně zlepšila skóre v dotazníku IIEF a vyústila v dosažení významně vyšších konečných IIEF skóre ve všech 5 doménách dotazníku IIEF: erektilní funkce, spokojenost s pohlavním stykem, orgasmická funkce, sexuální touha a celková spokojenost ve srovnání s placebem (ve všech doménách $p < 0,001$; tab. 2). 68 % (89/130) tadalafillem léčených pacientů s výchozím IIEF EF skóre < 26 dosáhlo normálního konečného skóre (≥ 26) ve srovnání s pouhými 10 % (5/48) pacientů užívajících placebo, přičemž významné rozdíly byly zaznamenány napříč všemi skupinami dle výchozí IIEF EF závažnosti (lehká, středně závažná a závažná; obr. 1). Pacienti

Charakteristika	Placebo (n = 51)	Tadalafil 20 mg (n = 136)
věk roky (průměr $\pm$ SD)	50 ($\pm 9,8$)	51 ($\pm 10,8$)
etiologie (%)		
psychogenní	16 %	15 %
organická	29 %	41 %
smíšená	55 %	44 %
trvání ED (%)		
< 3 měsíce	2 %*	0 %
3 až < 6 měsíců	6 %	5 %
6 měsíců až < 1 rok	12 %	17 %
≥ 1 rok	80 %	78 %
skóre IIEF EF (průměr $\pm$ SD)	16,7 ($\pm 5,9$)	16,4 ($\pm 5,2$)
stupeň závažnosti dle IIEF EF (%)		
17–30**	59 %	60 %
11–16	24 %	24 %
1–10	18 %	17 %
průměr „ano“ odpovědí na SEP 2 na pacienta (% $\pm$ SD)	63 % ($\pm 35,9$)	60 % ($\pm 31,0$)
průměr „ano“ odpovědí na SEP 3 na pacienta (% $\pm$ SD)	34 % ($\pm 31,9$)	27 % ($\pm 30,3$)
zlepšení na jakékoliv předchozí léčbě ED (%)		
ano	76 %	63 %
ne	4 %	7 %
bez předchozí léčby ED	20 %	30 %
preexistující přidružená onemocnění (%)		
hypertenze	27 %	38 %
diabetes	4 %	12 %
hyperplazie/hypertrofie prostaty***	10 %	8 %
hypercholesterolemie	8 %	5 %
hyperlipidemie	2 %	7 %

* Tento jediný pacient byl zařazen přes nesplnění vstupních/vylučujících kritérií. Vzhledem ke skutečnosti, že data byla analyzována na principu intent-to-treat, byl tento pacient v analyzovaném souboru ponechán.

** Pacienti byli zařazováni na základě anamnézy erektilní dysfunkce (definované jako setrvalá změna kvality erekce, která nepříznivě ovlivňuje pacientovu spokojenost s pohlavním stykem); erektilní dysfunkce nebyla stanovována na podkladě skóre dotazníku IIEF.

*** benigní hyperplazie prostaty, hypertrofie prostaty

Procentuální údaje nemusí dávat součet 100 % kvůli zaokrouhlování.

Tab. 1. Základní demografické charakteristiky souboru českých a slovenských mužů zařazených do studie.

užívající tadalafil měli 6,8krát vyšší pravděpodobnost dosažení skóre IIEF EF–domény v rozmezí normálních hodnot než pacienti užívající placebo.

Dotazník Sexual Encounter Profile

Pacienti léčení tadalafillem zaznamenali významně větší procento úspěšných pokusů o penetraci než pacienti léčení placebem ($p < 0,001$; SEP–otázka 2, obr. 2). Průměrná četnost pozitivních odpovědí na pacienta byla 90 % pro tadalafil a 64 % pro placebo. Tadalafillem léčení pacienti také hlásili významně vyšší procento úspěšně završených pohlavních styků než pacienti léčení placebem ($p < 0,001$; SEP otázka 3, obr. 2). Průměrná četnost pozitivních odpovědí na pacienta byla 80 % pro tadalafil a 44 % pro placebo.

Pacienti léčení tadalafillem měli též signifikantně vyšší konečná skóre a větší změny skóre z výchozích hodnot ve srovnání s placebo-

Měřené skóre	Placebo (n = 50)	Tadalafil 20 mg (n = 134)	hodnota p
erektilní funkce výchozí skóre konečné skóre změna skóre	16,7 (15,1; 18,4) 18,2 (16,2; 20,2) 1,5 (-0,1; 3,0)	16,4 (15,6; 17,3) 25,5 (24,6; 26,4) 9,0 (8,0; 10,1)	< 0,001 < 0,001
spokojenost s pohlavním stykem výchozí skóre konečné skóre změna skóre	7,8 (7,1; 8,5) 9,0 (8,3; 9,7) 1,2 (0,5; 1,9)	7,5 (7,1; 7,9) 12,0 (11,6; 12,5) 4,5 (4,0; 5,0)	< 0,001 < 0,001
orgazmická funkce výchozí skóre konečné skóre změna skóre	6,7 (5,9; 7,5) 7,3 (6,5; 8,0) 0,6 (-0,1; 1,3)	6,5 (6,0; 6,9) 8,7 (8,4; 9,1) 2,2 (1,8; 2,7)	< 0,001 < 0,001
sexuální touha výchozí skóre konečné skóre změna skóre	6,4 (5,9; 6,9) 6,5 (6,1; 7,0) 0,1 (-0,4; 0,7)	6,4 (6,1; 6,6) 7,5 (7,3; 7,7) 1,1 (0,9; 1,4)	< 0,001 < 0,001
celková spokojenost výchozí skóre konečné skóre změna skóre	5,2 (4,7; 5,8) 5,7 (5,0; 6,3) 0,5 (-0,1; 1,0)	4,6 (4,3; 4,9) 8,3 (7,9; 8,7) 3,8 (3,3; 4,2)	< 0,001 < 0,001

Údaje jsou udávány jako průměr s 95% CI.
Hodnoty p platí pro srovnání mezi skupinami.

Tab. 2. Průměrná skóre v doménách dotazníku IIEF.

vou skupinou pro zbývající SEP otázky týkající se dosažení erekce, spokojenosti s tvrdostí erekce a celkovou spokojeností se sexuální aktivitou (SEP–otázky 1, 4 a 5; ve všech případech $p < 0,001$).

Časná úspěšnost léčby hodnocená jako počet pacientů, kteří odpověděli „ano“ na otázku SEP 3 při prvním pokusu po první užití dávce byla významně vyšší u tadalafilové skupiny (97 pacientů, 72 %) než u placebové skupiny (21 pacientů, 41 %, $p < 0,001$).

Dotazník Global Assessment Questions

Mezi muži léčenými tadalafillem udávalo zlepšení erekce 90 % ve srovnání s 36 % mezi muži léčenými placebem ($p < 0,001$; GAQ otázka 1). Mezi pacienty se zlepšenou erektální funkcí pak 99 % mužů užívajících tadalafil a 88 % pacientů užívajících placebo udávalo zlepšení schopnosti účastnit se sexuálních aktivit ($p = 0,044$; GAQ–otázka 2).

Spokojenost s léčbou

Ze 119 českých pacientů, kteří vyplnili dotazník EDITS (84 z nich léčených tadalafillem a 35 na placebo), byl u tadalafillem léčených pacientů medián skóre EDITS 84,1 (95 % CI 79,5–86,4), tedy významně vyšší než medián skóre 38,6 (95 % CI 29,5–61,4; pro pacienty na placebo ($p < 0,001$).

Časová distribuce pokusů o pohlavní styk ve studii

Téměř všichni čeští a slovenští pacienti (100 % pacientů na tadalafilu a 98 % pacientů na placebo) se pokusili o pohlavní styk v průběhu studie za déle než 4 hodiny po užití dávky medikace. Navíc se 67 % pacientů po užití dávky tadalafilu alespoň jednou pokusilo o pohlavní styk za déle než 24 hodin po užití ve srovnání se 43 % pacientů užívajících placebo (obr. 3).

Bezpečnost

Nejčastějšími nežádoucími účinky tadalafilu (> 2 % pacientů) v populaci českých a slovenských mužů s ED byly bolest hlavy a flushing (oba po 5 %), bolest zad (4 %), influenza (4 %), kon-

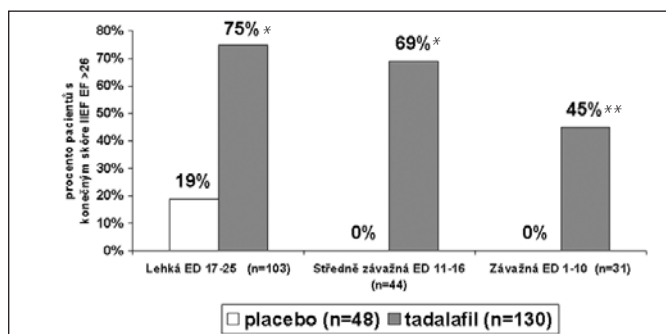
Nežádoucí příhoda	Placebo (n = 51) n (%)	Tadalafil 20 mg (n = 136) n (%)
flushing	0 (0,0)	7 (5,1)
bolest hlavy	1 (2,0)	7 (5,1)
bolest zad	1 (2,0)	6 (4,4)
influenza	0 (0,0)	5 (3,7)
kongesce nosní sliznice	0 (0,0)	4 (2,9)
únava	0 (0,0)	3 (2,2)
myalgie	0 (0,0)	3 (2,2)

Tab. 3. S léčbou související nežádoucí příhody, které se objevily u > 2 % všech pacientů užívajících tadalafil, seřazené dle klesající frekvence výskytu.

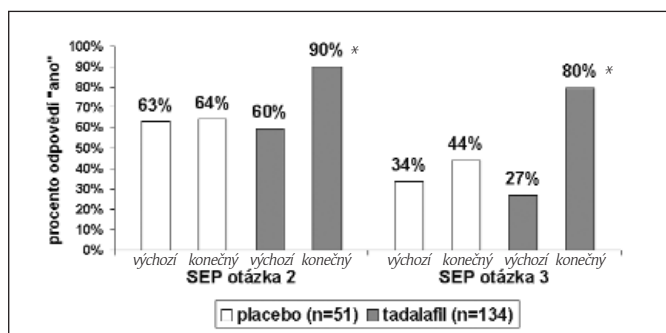
gesce nosní sliznice (3 %), únava a myalgie (oba po 2 %, tab. 3). Jeden tadalafillem léčený pacient přerušil účast ve studii pro bolesti zad. Ve studii se nevyskytla žádná úmrtí.

DISKUSE

Prezentovaná analýza hodnotila účinnost a spokojenost s léčbou tadalafillem podávaným podle potřeby mužům s lehkou až závažnou erektální dysfunkcí (ED) z České republiky a ze Slovenska, kteří se zúčastnili velké mezinárodní studie [1]. Tato studie byla první, která vyhodnocovala účinnost tadalafilu u mužů s erektální dysfunkcí v tomto geografickém regionu a předkládané výsledky z České republiky a Slovenska jsou prvními dostupnými lokálními údaji o účinnosti tadalafilu získanými v rámci kontrolované klinické studie. Dle analýzy dotazníků IIEF, SEP, GAQ a EDITS zlepšila léčba tadalafillem 20 mg po dobu 12 týdnů významným způsobem erektální funkci u českých a slovenských pacientů a zajis-

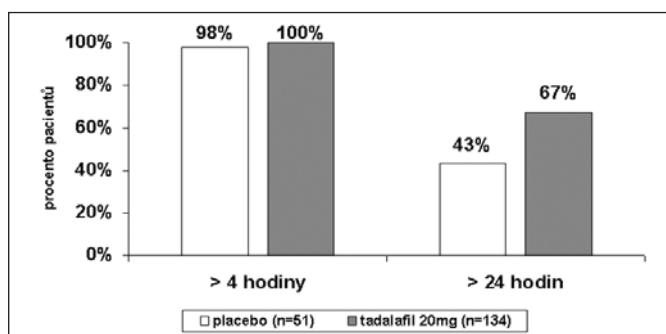


Obr. 1. Procentuální podíly pacientů, kteří dosáhli normálního konečného skóre IIEF EF domény (≥ 26), rozdělené do kategorií dle závažnosti ED (lehká: 17–25; středně závažná: 11–16; závažná: 1–10). Do analýzy nebyli zahrnuti pacienti s výchozím skóre IIEF EF domény ≥ 26 . * $p < 0,001$; ** $p = 0,030$ ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.



Obr. 2. Porovnání placebo a tadalafilu dle průměru odpovědí „ano“ na otázku 2 dotazníku SEP (úspěšná penetrace při styku) a otázku 3 dotazníku SEP (úspěšné završení styku) z výchozího a z konečného dotazníku po 12 týdnech léčby. Údaje jsou neadjustované průměry.

* $p < 0,001$ pro srovnání konečných hodnot s placebem.



Obr. 3. Procento pacientů s pokusem o pohlavní styk za déle než 4 hodiny a déle než 24 hodin po užití dávky.

tila u mužů z České republiky s lehkou až závažnou ED vyšší spokojenost s léčbou ve srovnání s placebem. Tadalafil 20 mg byl v populaci českých a slovenských pacientů dobře snášen a profil nežádoucích účinků odpovídal údajům o bezpečnosti získaným v rámci celé studie.

V doméně erektilní funkce dotazníku IIEF bylo průměrně zlepšení na tadalafilu vyjádřeno změnou skóre IIEF EF o 9 bodů ve

srovnání se změnou o 1,5 bodu na placebo. Tento výsledek v aktivně léčené skupině znamená dosažení význačné změny navzdory skutečnosti, že v České republice a na Slovensku byli do studie zařazeni muži s převážně lehkými formami ED, a bylo tedy možné předpokládat dosažení menší změny oproti výchozímu stavu. Zjištěné výsledky jsou v souladu s údaji z předchozích výzkumů, které dokazují, že tadalafil ve srovnání s placebem zlepšuje erektilní funkci [12,13,8]. Mezi tadalafillem léčenými pacienty s výchozím skóre domény erektilní funkce v dotazníku IIEF < 26 navíc signifikantně větší část z nich dosáhla normálního konečného skóre, než tomu bylo mezi pacienty užívajícími placebo. Pozoruhodné jsou výsledky dosažené u pacientů se středně závažnou až závažnou ED. Mezi těmito muži nedosáhl normálního konečného skóre domény EF dotazníku IIEF (≥ 26) při užívání placeba žádný pacient, zatímco mezi muži léčenými tadalafillem dosáhlo konečného skóre domény EF dotazníku IIEF v rozmezí normálních hodnot (26–30) celkem 69 % mužů se středně závažnou ED a 45 % pacientů se závažnou ED. Tato skutečnost podporuje již dříve publikované závěry o konzistentní účinnosti tadalafilu nezávisle na závažnosti erektilní dysfunkce [8]. Tadalafillem léčení pacienti dosáhli ve srovnání s placebovou skupinou významně vyšších konečných skóre a větší změny proti výchozímu stavu i ve všech ostatních doménách dotazníku IIEF zahrnujících spokojenost s pohlavním stykem, orgasmickou funkci, sexuální touhu a celkovou spokojenost.

Signifikantní zlepšení erektilní funkce bylo potvrzeno i prostřednictvím dalších měřených parametrů účinnosti. Nárůst podílu kladných odpovědí v dotaznících GAQ a SEP na otázky týkající se zlepšení erekce pacientů, schopnosti penetrovat partnerku a schopnosti udržet erekci až do úspěšného završení pohlavního styku byl ve studii významně vyšší u pacientů léčených tadalafillem než u pacientů léčených placebem. Tyto výsledky jsou v kombinaci s pozorovanými průměrnými hodnotami zlepšení v doméně erektilní funkce dotazníku IIEF dalším důkazem podporujícím tvrzení o účinnosti tadalafilu v léčbě ED.

Na rozdíl od celkových výsledků studie [1] výsledky v naší populaci ukazují, že mezi těmi pacienty, kteří dosáhli zlepšení erekce (GAQ1), byla schopnost participovat na sexuálních aktivitách (GAQ2) statisticky významně vyšší u pacientů léčených tadalafillem než v placebové skupině. K objasnění tohoto výsledku bude patrně třeba provést další výzkumy.

Čeští pacienti užívající tadalafil vykazovali signifikantně vyšší skóre celkové spokojenosti v dotazníku EDITS než uživatelé placebo. Tato větší spokojenost s léčbou ve srovnání s placebem koresponduje se signifikantním zlepšením erektilní funkce při léčbě tadalafillem, jak bylo stanoveno prostřednictvím dotazníků IIEF, SEP a GAQ. Pro slovenské pacienty nebyl validovaný překlad dotazníku EDITS k dispozici.

Téměř všichni čeští a slovenští pacienti ve studii (bez ohledu na léčebnou skupinu) uvítali možnost realizovat pohlavní styk i za dobu delší než 4 hodiny po užití dávky a značná část z nich se pokusila o pohlavní styk i za > 24 hodin po užití dávky studijní medikace. Tyto údaje jasným způsobem demonstrovují skutečnost, že čeští a slovenští muži s ED, kterým je poskytnut lék nabízející účinek po dobu až 36 hodin, plně využívají výhody prodlouženého účinku takového léku. Zjištěné skutečnosti jsou též v souladu s dosud publikovanými údaji o využívání prodlouženého účinku tadalafilu [14,15], a navíc mohou sloužit jako další potvrzení již dříve učiněných závěrů, dle kterých tadalafil může zajistit párum požadovanou míru spontaneity v sexuálním životě a mnoha pacientům může i pomoci zbavit se nutnosti plánovat sexuální aktivity [16].

Výsledky této analýzy mohou být limitovány skutečností, že čeští a slovenští pacienti zařazení do studie byli většinou muži s lehkou ED. Tato okolnost nepochybně ovlivňuje celkové číselné hodnoty výsledků ve skupině léčené tadalafillem a může i vysvětlit relativně vysokou odpověď na placebo ve sledovaných parametrech účinnosti. Srovnání průměrných dosažených změn v jednotlivých léčebných skupinách a analýzy stratifikované dle stupně závažnosti onemocnění nicméně jasně dokládají mohutný pozitivní účinek tadalafilu, nezávisle na závažnosti ED.

Zjištěné demografické odlišnosti mezi léčebnými skupinami, konkrétně nerovnoměrné rozložení etiologie ED a incidence důležitých přidružených onemocnění, patrně nepředstavovaly významnější bias ovlivňující výsledky účinnosti v populaci českých a slovenských pacientů, neboť v obou skupinách byly rovnovážným způsobem zastoupeny stupně závažnosti ED. Ve skutečnosti mělo právě v tadalafilové skupině více pacientů významná přidružená onemocnění a větší podíl z nich měl dle hodnocení investigátorů organicky podmíněnou ED, než tomu bylo v placebové skupině. Podobné nerovnoměrné rozložení bylo pozorováno i při analýze celkových výsledků studie, nemělo však v žádné skupině významný vliv na zjištěnou účinnost [1].

Závěrem lze konstatovat, že tadalafil 20 mg podávaný podle potřeby a nezávisle na příjmu stravy po dobu 12 týdnů široké populaci českých a slovenských mužů s ED signifikantně obnovil erektilní funkci, zajistil vyšší spokojenost s léčbou ve srovnání s placebem a byl pacienty dobře tolerován. Téměř všichni čeští a slovenští pacienti v této studii využili výhodu prodlouženého účinku nabízeného studijní medikací, nejspíše z důvodu možného omezení nutnosti plánovat sexuální aktivitu.

Autoři děkují dalším lékařům, kteří se v České republice a na Slovensku účastnili této studie. Jmenovitě se jedná o: MUDr. Milana Horu, MUDr. Václava Chaloupku, MUDr. Aleše Horáka, MUDr. Pavla Navrátila, MUDr. Jána Vrabce, MUDr. Ondřeje Trojana, MUDr. Ivo Procházku a MUDr. Ludka Daneše.

Tato studie byla sponzorována společností Eli Lilly and Company.

prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.
Urologická klinika LF UK a FNsP L. Dérera
Limbová 5, 831 01 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: jbreza@hotmail.com

LITERATURA

1. Skoumal R, Chen J, Kula K, Breza J, Calomfirescu N, Basson B, Kopernicky V. Efficacy and Treatment Satisfaction with On-Demand Tadalafil (Cialis®) in Men with Erectile dysfunction. *European Urology* 2004; 46: 362-369.
2. NIH Consensus Development Panel on Impotence: Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
3. Ralph D, McNicholas T. For the Erectile Dysfunction Alliance. UK management guidelines for erectile dysfunction. *BMJ* 2000; 321: 499-503.
4. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impotence Research* 2003; 15: 63-71.
5. Jarow FP, Nana-Sinkam P, Sabbagh M, Eskew A. Outcome analysis of goal directed therapy of impotence. *J Urology* 1996; 155: 1609-1612.
6. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
7. Hellstrom WJG, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Andrology* 2002; 23: 763-771.
8. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urology* 2002; 168: 1332-1336.
9. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003; 62: 121-126.
10. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
11. Althof SE, Corty EW, Levine SB, Levine F, Burnett AL, McVary K, Stecher V, Seftel AD. EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology* 1999; 53: 793-799.
12. Saenz de Tajada I, Knight JR, Anglin G, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2159-2164.
13. Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE, Whitaker JS, Saoud JB, Ferguson KM, Rosen RC. For the IC351 on-demand dosing study group. On-demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Impotence Research* 2001; 13: 2-9.
14. Pushkar D, Papp G, Basson B, Kopernicky V. Distribution of intercourse attempts and efficacy of on-demand Cialis® (tadalafil) in central and eastern European men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004; 2(Suppl 3): 186.
15. Eardley I, Ahuja S, Denne J, Shabsigh R, Whitaker S. Time distribution of sexual intercourse attempts after taking Tadalafil or placebo. *Int J Impotence Research* 2003; 15(Suppl 6): S21.
16. Porst H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. *Int J Impotence Research* 2002; 14(Suppl 1): S57-S64.