

[연수강좌]

## 발기부전의 새로운 약물

안 태 영

울산의대 서울아산병원 비뇨기과

발기부전치료의  
최신경향

울산의대 서울아산병원 비뇨기과

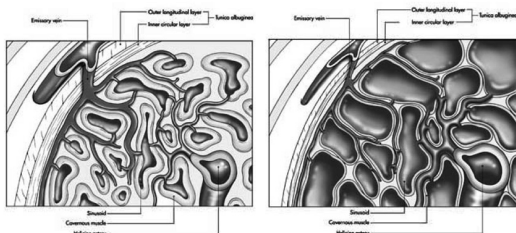
안 태 영

## 발기부전의 위험인자

✓ 심장 질환	2배
✓ 고혈압	1.5 ~ 2배
✓ 당뇨병	3 ~ 4배
✓ 우울증	2 ~ 3.5배
✓ 하부 요로 증상	1.5 ~ 2배
✓ 고밀도 콜레스테롤 저하	4배
✓ 실직	2배

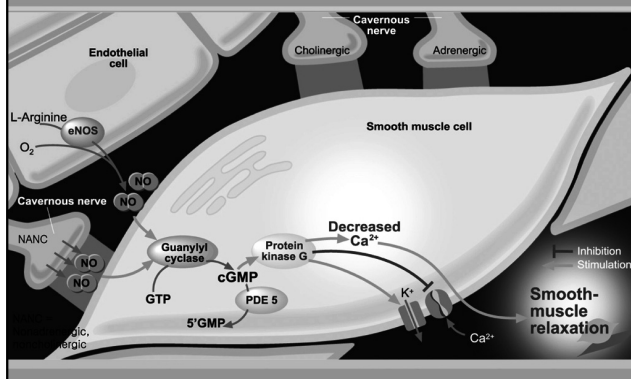
• Ref. Laumann EO *et al.* JAMA 1999; 281: 537-544.  
 Braun M *et al.* Int J Impot Res 2000; 12: 305-311  
 Morillo L. Presented at CAU meeting, September 2000, Buenos Aires, Argentina.

## 발기의 기전



Adapted from Krane et al, 1989

## 음경발기에서 NO / cGMP의 역할



## 국제 발기능 설문지

- International Index of Erectile Function (IIEF) Questionnaire
- 발기기능을 위해 마련된 자기 기입 형식의 설문지
  - 발기능력의 측정 및 발기부전 치료 효과를 평가
  - 15개 설문문항 : 성기능과 관련된 5개의 독립적 영역 (발기 기능, 성교의 절정감, 성욕, 성교후 만족감, 전반적 만족도)을 평가
- 간결하고 타당도 및 신뢰도가 높다.
- 30개 국어로 번역되어 인증.

*Rosen IC, et al. Urology 1997;49:822*

## Evolution of Treatment Options for ED

1950s	Sex therapy
1960s	Rigid prosthesis
1970s	Inflatable prosthesis
1970s	Vacuum device
1985	Intracorporal injections
1990	Intraurethral therapy
1998	Oral therapy

## 경구복용제에 반응 없는 환자를 위한 대응 전략

## 약제관련 요인

- ◆ 전체 발기부전 환자에 대한 약물 효과
  - ◆ 68 ~ 71%
- ◆ 특수 질환을 동반한 발기부전 환자에 대한 약물 효과
  - ◆ 당뇨병 : 51 ~ 56%
  - ◆ 신경계 질환 (예: 다발경화증) : 63 ~ 89%
  - ◆ 심혈관계 질환 : 70%
  - ◆ 척수 손상 : 65 ~ 75%
  - ◆ 전립선 적출 후: 50 ~ 80%
- ◆ 공통된 부작용
  - ◆ 두통, 안면홍조, 소화장애

## 의사관련 요인

- 잘못된 복용지도
  - 복용지도 사항
    - 지방 함유 음식과 함께 복용을 피함
    - 복용 후 작용시간의 지연 (30 ~ 60 분 후에 작용 시작)
    - 성적 자극이 필요함
- 부적절한 용량
- 잘못된 진단
  - 내분비계 질환
  - 페이로니병
  - 사정 장애
  - 오르가즘 장애

## 환자관련 요인

- 비현실적인 기대
  - “모든 사람에게 효과 있는 것이 아닌가요?”
  - “약을 먹으면 항상 단단하게 발기되지 않나요?”
  - “나는 분명히 약을 먹었는데, 발기가 되지 않더군요.”
- 투여의 지속성 결여
  - 시험적 복용 횟수가 충분치 못한 경우 (8회 미만)
- 부작용에 대한 두려움
  - 심혈관계 이상과 같은 심각한 부작용에 대한 두려움

## 환자관련 요인

- 정신 심리적 요인
  - 새로운 성생활과 관련된 불안증
- 파트너의 요인
  - 기타 성기능 장애 동반
    - 성욕저하, 성교통, 질건조증, 불감증 및 오르가즘 장애 등
  - 성 건강에 대한 염려
  - 일반적인 건강 상태의 이상
- 발기력의 개선
  - 발기력의 회복 후 약물사용 중지

## VIAGRA AND TESTOSTERONE (n=67)

Shabsigh et al

IIEF	T-GEL + VIAGRA	PLACEBO + VIAGRA	P-value
Erectile	5.65	2.97	0.03
Orgasmic	1.53	0.36	0.01
Desire	0.44	0.00	0.21
Satisfaction	1.21	0.70	0.25
Overall	1.62	0.61	0.04
Total	10.44	4.62	0.02

## 대사증후군의 기준 (NCEP-ATP III, 2001)

Risk Factor	Definition Level <small>Clinical identification (≥3 risk determinants)</small>
Waist circumference	
Men (cm)	> 102 (90)
Women (cm)	> 88 (80)
Triglyceride (mg/dL)	≥ 150
HDL-C	
Men (mg/dL)	< 40
Women (mg/dL)	< 50
Blood pressure	≥ 130 / ≥85
Fasting glucose	≥ 110

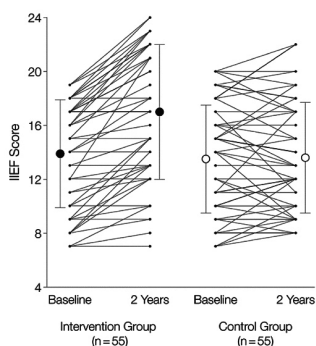
JAMA 285:2486, 2001

## Randomized Controlled Trial

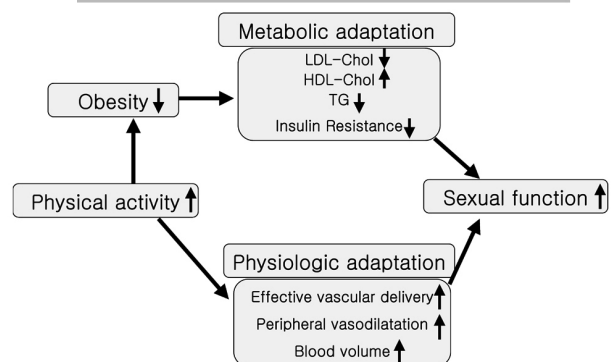
- Italian Study
- Randomized, 2-yr!!!, n=110 obese (BMI ≥30)
- No diabetes, HTN, or dyslipidemia w/ED
- 21 or less on IIEF
- 55 men reduced calories, increase exercise

Esposito K, et al. JAMA 291:2978-2984, 2004.

## Individual Changes in Erectile Function Score of Obese Men



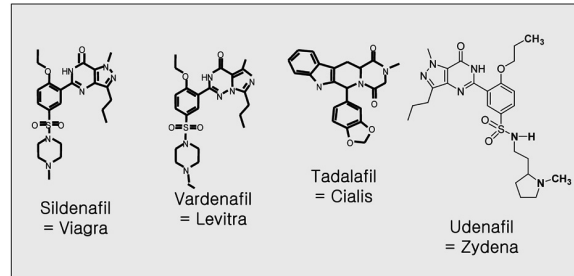
## Physical activity- mechanism



## Recommendation

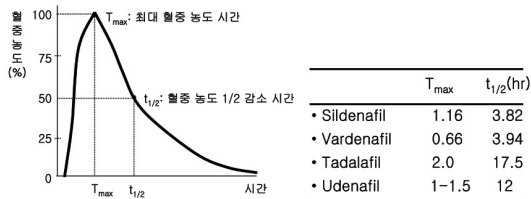
1. Increase daily physical activity.  
Accumulate at least 30 min or more of moderate intensity physical activity on most days of the week.
2. Measure waist circumference in addition to body weight.
3. Diet induced weight loss is good, diet and exercise-induced weight loss is better.

## PDE5 억제제의 종류



## 약물역동학: $T_{max}$ 와 $t_{1/2}$

□  $T_{max}$  와  $t_{1/2}$ 에 따라 약제의 발현 시간과 작용 시간이 결정된다.



## ❖ 주요 PK 및 약효 특성 비교

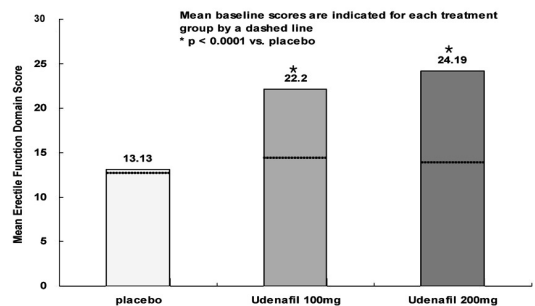
	Udenafil (Zydena)	Sildenafil (Viagra)	Tadalafil (Cialis)	Vardenafil (Levitra)
Half-life	11 - 13 hrs	4 hrs	17.5 hrs	4 hrs
Onset	30-40 mins (est.)	30-60 mins	45 mins (?)	30-60 mins
Duration	24 hrs (est.)	4 - 8 hrs	36 hrs Could be more longer	6 - 8 hrs
Selectivity to PDE6	X10	X10	X190	X10
Selectivity to PDE11	> X3000	X780	X5	X1160
Major AE's	Headache Facial flushing	Headache Facial flushing Blue-tinged vision	Headache Indigestion Myalgia	Headache Upset stomach

## Clinical Study - Phase 3

- Objectives
  - To evaluate the efficacy, safety and tolerability of oral Udenafil in patients with ED
  - To examine the therapeutic effects of Udenafil on ED at 12 hours after dosing
- Design
  - double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group, fixed dose
  - Part 1 : 4 week treatment-free run-in period, 12 week treatment period (instructed to attempt the intercourse at 30min ~ 8hrs after dosing)  
dose levels - Udenafil 100mg, 200mg
  - Part 2 : 4 week treatment-free run-in period, 4 week treatment period (instructed to attempt the intercourse at 12hrs after dosing)  
dose levels - Udenafil 100mg

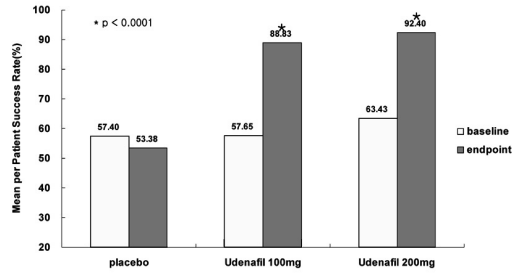
## Clinical Study - Phase 3 : part 1

### ■ IIEF EFdomain



### Clinical Study – Phase 3 ; part 1

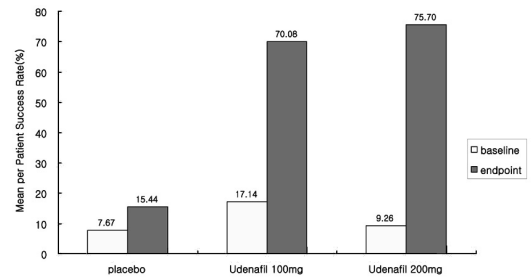
#### SEP Q2



SEP Question 2 : Were you able to insert your penis into your partner's vagina?

### Clinical Study – Phase 3 ; part 1

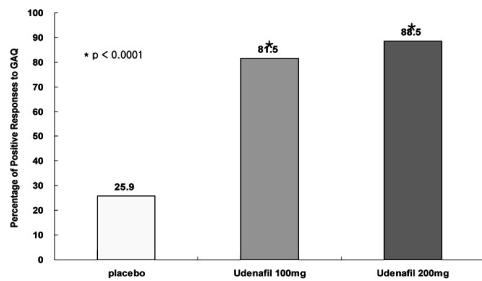
#### SEP Q3



SEP Question 3 : Did your erection last long enough for you to complete intercourse with ejaculation?

### Clinical Study – Phase 3 ; part 1

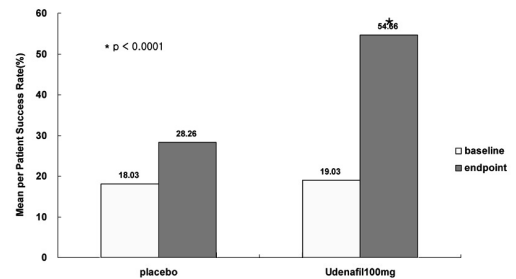
#### GAQ



GAQ : Has the treatment you have been taking over the past 4 weeks improved your erection?

### Clinical Study – Phase 3 ; part 2

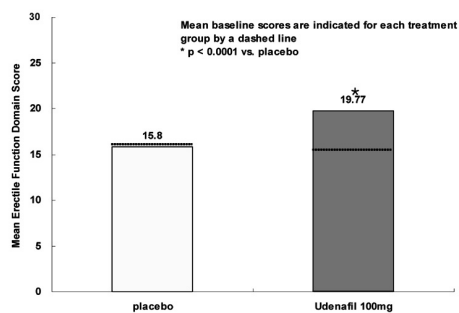
#### SEP Q3



SEP Question 3 : Did your erection last long enough for you to complete intercourse with ejaculation?

### Clinical Study – Phase 3 ; part 2

#### IIEF EF domain



### Clinical Study – Phase 2 + Phase 3

#### Safety – Adverse Events

	Placebo (n=209)	Udenafil 100mg (n=216)	Udenafil 200mg (n=164)	Udenafil (n=380)
<b>Overall safety</b>				
Total AEs (all causes)	38[18.2%]	65[30.1%]	63[38.4%]	128[33.7%]
Total AEs (treatment related)	8[3.8%]	37[17.1%]	49[29.2%]	86[22.6%]
Discontinuation from AEs	0	0	2[1.2%]	2[0.5%]
<b>Most common AEs (treatment related)*</b>				
Flushing	1[0.5%]	16[7.4%]	31[18.9%]	47[12.4%]
Nasal congestion		3[1.4%]	6[3.7%]	9[2.4%]
Ocular hyperaemia		5[2.3%]	9[5.5%]	14[3.7%]
Headache	3[1.4%]	11[5.1%]	18[11.0%]	29[7.6%]
Chest discomfort			4[2.4%]	4[1.1%]
Feeling hot		3[1.4%]	1[0.6%]	4[1.1%]
Dizziness		2[0.9%]	1[0.6%]	
Dyspepsia	1[0.5%]		8[4.9%]	8[2.1%]
Stomach discomfort	2[1.0%]	3[1.4%]	2[1.2%]	5[1.3%]
Vision blurred			2[1.2%]	

\* Occurring in more than 1% of patients

No. of subjects with adverse event[%]

## 자이데나

- 국내에서 개발한 10번째 신약
- 국내 최초, 토종 발기부전 치료제
- 세계 4번째 경구용 발기부전 치료제
- 세계 30개 국에 특허등록 완료
- 외국제품의 독점구조 개선
- 기존의 외국 제품과 동등한 경쟁예상



## 맏는말

- 발기부전치료에 있어서 기존의 3가지 PDE5 억제제와 더불어 새로운 약물인 Zydena는 그 안정성과 효능이 입증되어있다.
- 하지만 심혈관계질환과 연관되어 있는 경우에는 단순한 약물치료만으로는 한계가 있으므로 생활습관의 변화도 중요하다. 왜냐하면 synergy효과를 기대할 수가 있고 또한 무엇보다도 단순한 발기부전의 치료보다는 환자의 기본적인 병변을 치료함으로써 생활의 질 뿐만 아니라 양도 증가시킬 수 있기 때문이다.