

TADALAFIL – MODERNÍ MOŽNOST V LÉČBĚ EREKILNÍ DYSFUNKCE

MUDr. Libor Zámečník¹, prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.^{1,2}

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

²Katedra urologie IPVZ

Sexuální aktivita je velmi důležitou součástí spokojeného a plnohodnotného partnerského života. Bezproblémová erekce je nevyhnutelnou podmínkou k uspokojivému pohlavnímu životu muže a její poruchy jsou jedny z nejčastějších příčin sexuálních problémů páru. V moderní léčbě erektilní dysfunkce je s úspěchem užíváno několik perorálních preparátů. Článek shrnuje dosavadní zkušenosti jak lékařů, tak pacientů s dlouhodobě účinkujícím tadalafilem.

Klíčová slova: tadalafil, erektilní dysfunkce, PDE-5 inhibitor.

TADALAFIL – A MODERN OPTION IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

Sexual activity is a very important part of satisfactory and valuable partner life. The erection as good as gold is an inevitable condition to satisfactory sexual life of man, but erectile dysfunctions are one of the most frequent reasons of sexual problem in a couple. Modern therapy of erectile dysfunction uses successfully several oral drugs. Article summarises existing experiences of both doctors and patients with long-acting tadalafil.

Key words: tadalafil, erectile dysfunction, PDE-5 inhibitor.

Úvod

Sexuální aktivita je velmi důležitou součástí spokojeného a plnohodnotného partnerského života. Bezproblémová erekce je nevyhnutelnou podmínkou k uspokojivému pohlavnímu životu muže, ale poruchy erekce jsou jedny z nejčastějších příčin sexuálních problémů páru. Po celém světě jimi trpí okolo 150 milionů mužů. Mnozí z pacientů, pokud již pomoc vyhledají, navštíví raději lékaře než lékárníka, ke kterému jdou jen asi v 15 % případech. Sám lékař je však iniciátorem rozhovoru o možných poruchách v sexuální oblasti jen v pětině případů.

Porucha erekce – erektilní dysfunkce (ED) je definována jako neschopnost muže dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý sexuální styk. Ačkoliv pravděpodobnost ED sice závisí do značné míry na věku a častěji se vyskytuje u starších mužů, ve většině případů se nejedná o neodvratný proces stárnutí. Může se totiž jednat o první projev dosud skrytého a mnohdy i závažného celkového onemocnění. Podle nejznámější epidemiologické studie, která proběhla v USA (Massachusetts Male Aging Study) je postiženo některou z forem ED 52 % mužů ve věku 40–70 let. V páté dekádě života trpí ED až 39 % mužů, v šesté je to již 48 %, mezi 60 a 69 lety dosahuje toto číslo 57 % a po sedmdesátce je to již 67 % mužů. V České republice se jedná o 500–800 000 mužů a každý rok jich okolo 40 000 přibývá.

Příčiny erektilní dysfunkce

Až donedávna se ED u mužů bez zjevných příčin pokládala za psychogenní, a to i u pacientů bez psychologických či psychiatrických

příčin. Ukazuje se však, že i když je psychogenní příčina ED dominujícím etiologickým faktorem jen v 20 %, hraje psychologická nadstavba roli i u jasně organicky podmíněné ED. Častou psychogenní příčinou bývají stres, přepracování a deprese. Bohužel, většina antidepressiv má jako vedlejší účinek právě selhání erekce.

Onemocnění cév představují jednu z nejčastějších organických příčin ED. Mezi nejčastější rizikové faktory patří hypertenze, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, kouření a diabetes. K lokálnímu postižení cév může docházet tehdy, je-li nemocný po rozsáhlém chirurgickém výkonu v malé pánvi – např. pro nádory močového měchýře, prostaty a nebo konečníku. Poruchu erekce mohou také způsobit poranění, různá onemocnění nebo změny funkce mozku, míchy, jemných nervů v malé pánvi. Souhrnně mluvíme o tzv. neurogenních příčinách ED. Trpí jimi pacienti po úrazech pánevní oblasti či rozsáhlých operacích v této oblasti a nebo pacienti s neurologickými onemocněními, např. roztroušenou sklerózou mozkomíšního mýdu, Parkinsonovou chorobou, po krvácení či naopak se sníženým prokrvením v oblasti mozku. Až čtvrtina případů erektilní dysfunkce může být způsobena poruchami hormonálními. Z klinických výzkumů vyplývá, že androgeny zlepšují kvalitu erekce, ale nejsou nevyhnutelné pro erektilní funkci penisu. Dalšími onemocněními, které se podílejí na vzniku ED, mohou být: porušená funkce štítné žlázy, nadledvin nebo příštítných tělísek. Bylo také prokázáno, že větší výskyt ED byl u mužů, kteří dlouhodobě užívali určité léky – k léčbě diabetu, hypertenze, aj. Do této kategorie spadá zhruba 200 známých léků. Za hlavní vlivy na erektilní funkci se považuje působení těchto typů léků na nervový systém, depresivní nebo sedativní

účinek a vliv na hormonální rovnováhu organismu. Také kouření může mít negativní vliv na erekci působením nikotinu na cévy v penisu. Závažnost přímo závisí na dávce nikotinu, tj. na počtu vykouřených cigaret. Dočasné nebo trvalé poruchy erektilní funkce mohou být dány také utvářením zevního genitálu, konkrétně penisu. Zde je na místě uvést například vrožené nebo získané zakřivení penisu. Další příčinou poruchy erekce může být léčba zvětšené prostaty nebo také zánět prostaty.

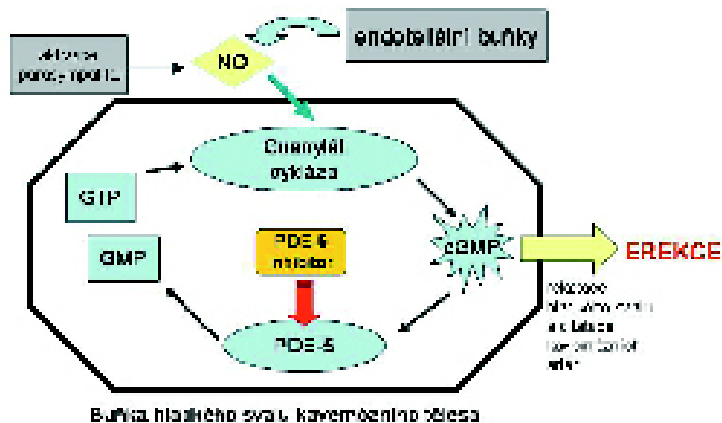
Mechanismus erekce

Něco, co se zdá tak přirozené a jednoduché jako je erekce, je děj velmi komplikovaný. Ve zkratce lze změny při erekci popsat takto:

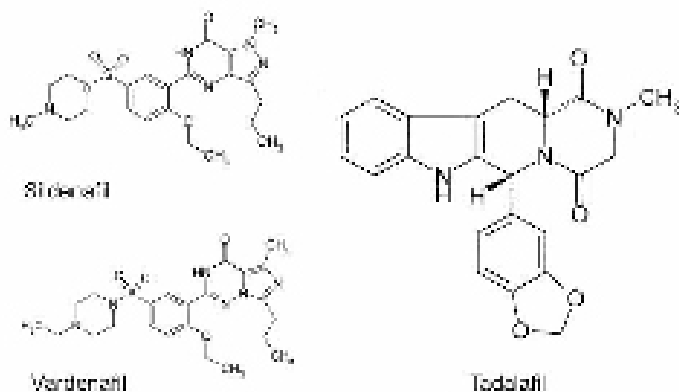
1. dojde ke zvýšení přítoku krve do penisu
2. uvolněním topořivých těles dojde k jejich naplnění krví
3. omezí se odtok krve z topořivých těles a tím dojde k jejich přeplnění a erekci.

Celý děj je závislý na koordinaci několika centrálních a periferních center a nervových drah. Hlavním mediátorem, který se v tomto mechanismu uplatňuje, je oxid dusnatý (NO). Uvolňuje se v buňkách endotelu v cévách a sinusech kavérnózních těles a v nervových zakončeních non-adrenergních non-cholinergních neuronů, které NO produkují. Difúzí přestupuje do buněk hladké svaloviny, v nichž vede ke zvýšení cyklického guanozinmonofosfátu (cGMP). Ten spustí celou kaskádu reakcí, které vedou k relaxaci hladké svaloviny a tím k erekci (obrázek 1). Důležitým krokem ve výzkumu, diagnostice a léčbě pacientů s ED bylo tedy objevení nových inhibitorů izoenzymu fosfodiesterázy 5, látek, které blokují degradaci cGMP.

Obrázek 1. Mechanismus erekce – působení PDE-5 inhibitorů



Obrázek 2. Chemická struktura dostupných PDE-5 inhibitorů



Farmakoterapie inhibitory PDE-5

Blokáda fosfodiesterázy ve svalovině cév kavernózních těles byla již v minulosti užívána. Neselektivním inhibitorem fosfodiesteráz je např. papaverin hydrochlorid, který sehrál svou úlohu v léčbě ED ve formě intrakavernózních injekcí (3). Až nástup sildenafilu na trh přinesl novou možnost v terapii perorálními selektivními inhibitory PDE-5, které jsou dnes zastoupeny celou skupinou léků první volby v ED. S prvním z nich, sildenafilem (Viagra), máme již šestileté zkušenosti. Jemu velmi podobný je vardenafil (Levitra), který je však na trhu v ČR zatím jen krátce. Od této dvojice se výrazně odlišuje tadalafil (Cialis), a to jak chemickou strukturou, tak ve farmakokinetice (obrázek 2). Všechny tři preparáty – jak je patrné z velkého množství dostupných studií – mají vynikající léčebný profil (ve dvojité slepých studiích vykazují až 80 % účinnosti ve zlepšení erekce, bez ohledu na komorbiditu či užívanou medikaci, léčba jimi je dostatečně bezpečná a dobře snášena).

Farmakokinetické údaje

Zdůrazněme některé farmakokinetické parametry uvedeného preparátu. Tadalafil je po perorálním užití dobře vstřebáván,

distribován do tkání a játry metabolizován cytochromem P450 (CYP3A4). Rychlost nástupu účinku do určité míry koreluje s časem dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}), který u tadalafilu činí dvě hodiny. Nástup účinku tadalafilu by tedy měl být pomalejší než u zbývajících PDE-5 inhibitorů, což ovšem nemusí odpovídat klinickým údajům a již vůbec ne praktickým zkušenostem pacientů. Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$) je pak hodnota, která u daného preparátu podmiňuje dobu trvání jeho účinku – eliminační poločas tadalafilu je 17,5 hodiny. Právě tato hodnota činí tadalafil ve skupině inhibitorů PDE-5 tak výjimečným. Doba účinnosti tadalafilu trvá až 36 hodin a výrazně se odlišuje oproti 4, resp. 5 hodinám účinnosti u zbylých dvou preparátů. Distribuční objem, a tedy dostupnost pro periferní tkáně, se udává v hodnotách 62,6 l (4). Koncentraci tadalafilu v séru statisticky ani klinicky signifikantně neovlivňuje věk ani onemocnění diabetem. Nebyl také prokázán vliv přijímané potravy a alkoholu na snížení účinnosti tadalafilu (6).

Účinnost a bezpečnost léčby

Doba trvání terapeutického působení tadalafilu je až 36 hodin po podání, erekce se dosta-

vuje jen po sexuální stimulaci (12). U některých mužů začíná již za 16 minut, u většiny do 30 minut (8). Z klinické praxe se však výhodnějším ukazuje užití léku v dostatečném předstihu (i několik hodin) před zamýšleným pohlavním stykem. Zlepšení erektilní funkce bylo výrazné a konzistentní ve všech dostupných studiích (7). Z práce autorů Eardley a kol., kteří analyzovali výsledky 11 multicentrických studií a srovnávali tadalafil v dávce 10 mg, resp. 20 mg s placebem je zřejmé, že muži využili výhod dlouhodobého účinku tadalafilu, neboť více než 80 % z nich se pokusilo o koitus v intervalu 4–36 hodin, a téměř 60 % se pokusilo o koitus v době 12–36 hodin (11).

Dnes se téměř dává rovnítko mezi výrazy erektilní a endoteliální dysfunkce – díky tomu, že se rizikové faktory pro vznik onemocnění spojených s poruchou funkce endotelu a pro vznik ED shodují. Zvláště proto je také sledován účinek a bezpečnost léčby u pacientů s onemocněními, které mají původ v poruše endotelu cév.

V roce 2002 byla publikována práce, která na skupině 216 pacientů po 12 týdnech léčby tadalafil 20 resp. 10 mg prokázala 64 % (resp. 56 %) účinnost ve zlepšení erekce u pacientů s diabetem 1. i 2. stupně. Účinnost u této obtížně léčitelné skupiny nemocných byla prokázána nezávisle na typu diabetu, typu léčby a stupně kompenzace pacientů (výchozí hladiny HbA_{1c}) a nezávisle na absenci či přítomnosti mikrovaskulárních komplikací. Léčba tadalafil 10 mg nealterovala hladinu HbA_{1c} . Profil nežádoucích účinků léčby tadalafil 10 mg se u diabetiků nijak nelišil od nežádoucích účinků u ostatních léčených pacientů. Nejvíce byla zastoupena dyspepsie a bolest hlavy (10).

Údaje o účinnosti u pacientů po radikální prostatektomii pro karcinom prostaty byly zveřejněny na sklonku roku 2003. Z uvedených údajů vyplývá, že u 62 % pacientů po oboustranné nervově-cévní svazky šetřícím chirurgickým výkonu tadalafil prokázal pozitivní vliv na erekci, oproti 23 % u placeba (2).

Podle dostupných literárních údajů a klinických zkušeností se tadalafil ukazuje jako bezpečný preparát řešící ED i u pacientů s interními komorbiditami. Stejně jako u ostatních PDE-5 inhibitorů je absolutní kontraindikací léčby tadalafil 10 mg současné užívání nitrátů a donorů NO, relativní kontraindikací je recentní infarkt myokardu, náhlá mozková cévní příhoda nebo nestabilní angina pectoris. Není však třeba se obávat u pacientů se stabilní ICHS, kteří nitráty neužívají. U zdravé populace tadalafil nesignifikantně snižuje krevní tlak vstoj, u mužů s ED je efekt tadalafilu na hemodynamické parametry obdobný jako efekt placeba. Užívání tadalafilu neprodlužuje QT interval. Riziko postižení infark-

tem myokardu je při užívání tadalafilu obdobné jako ve věkově srovnatelné skupině mužů, kteří tadalafil neužívají. Incidence kardiovaskulárních příhod při léčbě tadalafilem je stejná ve skupině mužů, kteří jsou léčeni antihypertenzivou se skupinou bez antihypertenzní léčby (14).

Zpočátku velmi diskutovanou otázkou byl možný vliv tadalafilu na spermiogenezu (snad díky přítomnosti PDE-11 ve varlatech). Podle závěrů práce publikované v 2003 (2 randomizované studie na mužích zdravých či s mírnou formou ED starších 45 let), nemělo dlouhodobé denní užívání tadalafilu v dávce 10 a 20 mg po dobu šesti měsíců žádný nepříznivý vliv na spermiogenezu a hladinu hormonů (LH, FSH, testosteronu) (1).

Léčba PDE-5 inhibitory pohledem pacientů

Od doby, kdy jsou PDE-5 inhibitory na našem trhu a kdy bylo jediným cílem léčby ED dosažení erekce, pacienti změnili požadavky na svoji léčbu. Žádají nejen lék dostatečně účinný a bezpečný, ale (podle téměř 95 % mužů s ED) zejména zajišťující lepší sexuální vztah s jejich partnerkou. To nezůstalo stranou zájmu několika výzkumných center, která se ve svých studiích zaměřila na patientské preference mezi jednotlivými PDE5 inhibitory.

Govier a spol. se zaměřili na preferenci léků při zahájení léčby ED (9). Šlo o 10 týdnů trvající multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou, zkříženou studii, s dávkou buď 50 mg sildenafilu nebo 20 mg tadalafilu. Studie se účastnilo 215 mužů (věkový průměr 49,8 roku), z nichž většina (60,5 %) trpěla středně těžkou formou ED. Žádný z pacientů předtím adekvátně nevyzkoušel žádný ze zkoušených léků. Po vstupní fázi byli pacienti 4 týdny léčeni v přibližně stejných velkých skupinách buď tadalafil v dávce 20 mg nebo sildenafil v dávce 50 mg. Po týdnu bez léčby byli převedeni na druhý typ léku, opět na 4 týdny. Pacientům byly poskytnuty adekvátní informace týkající se užívání podávaného léku. Uspořádání studie však bylo aplikací unikátní metody tzv. „falešného placebo“ uzpůsobeno tak, aby byl zachován dvojité zaslepený charakter studie. Pacienti i lékaři byli informováni o možném použití placebo v rámci studie, v kombinaci s různými instrukcemi pro užívání léku, ve skutečnosti však byly podávány pouze aktivní látky s odpovídajícími pokyny k užívání. Na otázku, který lék preferují, odpovídalo na konci studie 190 pacientů. Z tohoto počtu 66,3 % pacientů zvolilo tadalafil, 33,7 % mužů pak sildenafil. Na tuto preferenci neměl vliv věk, doba trvání ED ani pořadí, ve kterém měli tadalafil nasazen. Průměrná doba od užití k pokusu o styk činila u tadalafilu 5,5 hodiny a u sildenafilu 2,6 hodiny. Snášenlivost obou léků byla dobrá, nejčastější-

mi nežádoucími účinky u sildenafilu byly bolesti hlavy, flushing a dyspepsie, u tadalafilu bolesti hlavy, dyspepsie a ucpaný nos. Zajímavé by bylo srovnání léčby, pokud by byla užitá dávka 100 mg sildenafilu, která v této studii (protože se jednalo o pacienty dosud neléčené) použita nebyla. Byly tedy srovnávány dvě neadekvátní dávky léku – u tadalafilu nejvyšší dostupná, kdežto u sildenafilu střední možná dávka léku.

Další prací zaměřenou na vyhodnocení preferencí pacientů byla multicentrická, prospektivní, otevřená a jednosměrně překřížená studie Ströberga a kolektivu (13). Cílem bylo zjistit, kolik pacientů, kteří dosud užívají sildenafil, by se k této léčbě opět vrátilo, pokud by měli možnost vyzkoušet a nadále užívat tadalafil. Do studie vstoupilo 155 mužů, kteří užívali sildenafil v dávce 25–100 mg po dobu 6–24 týdnů. Převážná část trpěla lehkou či střední ED (80 %) a užívala tadalafil v dávce 50 mg. Studie měla 6 fází: 3 týdny užívání a hodnocení se sildenafilem, dále týden vymývací období, 6 týdnů iniciační období užívání tadalafilu, 3 týdny užívání a hodnocení tadalafilu, a 6 měsíců, kdy mohli pacienti zvolit léčbu, tzn. tadalafil či sildenafil dle vlastní volby. Závěrem bylo hodnocení výsledky celkem 147 mužů. V poslední fázi studie si 90,5 % z nich zvolilo jako léčbu volby tadalafil, oproti 9,5 % pacientů, kteří si zvolili sildenafil. Snášenlivost obou přípravků byla dobrá, nevyskytly se jiné nežádoucí účinky než u obou léků již dříve popisované. Pacienti, kteří užívali tadalafil, uskutečnili 45,8 % pokusů o pohlavní styk po více než 4 hodinách od užití léku, více než 13 % pokusů o koitus pak bylo uskutečněno za více jak 12 hodin po požití léku.

Na 6. kongresu European Society for Sexual Medicine (Istanbul, listopad 2003) prezentoval prof. Porst nezávislou srovnávací studii mezi sildenafilem, tadalafilem a vardenafil – jednalo se o výsledky u 150 pacientů (5). Patnáct procent zařazených mužů dosud žádnou terapii neužívalo, 85 % mužů dlouhodobě užívalo sildenafil. Každý z nich dostal 6 tablet střední dávky od každého PDE-5 inhibitoru. Sildenafil preferovalo 13 % pacientů, tadalafil 45 % a vardenafil 30 % dotázaných mužů. Stejný autor již předtím na soboru 226 mužů zkoumal preference mezi tadalafil a sildenafil v reálném životě a v domácím uspořádání (15). Muži preferovali tadalafil před sildenafil v poměru 66 % vs. 21 %. Muži, kteří preferovali tadalafil uváděli, že v 89 % jim vyhovuje trvání účinku, ve více než polovině případů pak preferují tento lék kvůli nástupu účinku. Z těch, kteří preferovali sildenafil, bylo 65 % spokojených také s nástupem účinku a 79 % s dostatečnou rigiditou penisu. Bez preference bylo 13 % pacientů.

Poslední publikovanou prací na toto téma je preferenční studie von Keitze a kol. (16).

Jedná se o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou a překříženou studii o preferencích mezi tadalafil a sildenafil. Zařazení byli muži ve věku 18–65 let, s minimálně 3 měsíce trvajícími historii ED, uživatelé sildenafilu i dosud neléčení pacienti. Pacienti byli randomizováni do 4 ramen studie:

1. pacienti užívající tadalafil s instrukcemi specifickými pro tadalafil
2. pacienti užívající sildenafil s instrukcemi specifickými pro sildenafil; po 12 týdnech léčby a 2 týdnech vymývací fáze byli převedeni na opačný druh léčby se specifickými lékovými instrukcemi
3. pacienti s tadalafil a instrukcemi pro tadalafil
4. pacienti s tadalafil a instrukcemi pro sildenafil.

Také tato dvě ramena byla po stejné době překřížena. Další fáze trvala opět 12 týdnů. Po fázi 96 hodin bez léčby pokračovali pacienti v rámci prodloužené fáze studie 12 týdnů dále v léčbě dle vyjádřených preferencí. Zaslepení bylo opět zajištěno použitím metody „falešného“ placebo. Ze 181 mužů preferovalo tadalafil před sildenafil 73 %, oproti 27 %. Pokud již pacienti užívali sildenafil, preferovalo tadalafil 71 % vs. 29 %. U těch, kteří dosud léčeni nebyli preferovalo tadalafil 76 % vs. 24 %. U nemocných s komorbiditami 87 % diabetiků preferovalo tadalafil a u pacientů s hypertenzí to bylo 79 % vs. 21 % preferujících sildenafil. Oba léky ve studii byly pacienty dobře snášeny.

Z vlastní klinické praxe můžeme doplnit jen jinak nezpracované údaje o tom, jaké požadavky a očekávání mají naši nemocní. Je vhodné pacienta vyslechnout, po sdělení výsledků vyšetření a event. příčiny ED nastínit všechna možná a dostupná řešení. Léčbou první volby jsou jednoznačně PDE-5 inhibitory (tam, kde není jasná kontraindikace) a je na pacientovi, pokud je vhodné a dostatečně informován, který lék (případně více léků) vyzkouší a který bude v průběhu další léčby preferovat. Máme pacienty, kteří preferují PDE-5 inhibitory s kratší dobou účinku, ale jsou i pacienti, kteří jednoznačně volí tadalafil poskytující možnost nového rozměru sexuálního a partnerského života. Není to tedy ani cena, ani doporučení lékaře či známého, na základě čeho pacienti volí vhodný lék, ale jejich vlastní zkušenosti. Proto si tadalafil, díky všem výše uvedeným faktům, našel své příznivce.

Závěr

Jak z uvedených faktů vyplývá, je k dispozici účinný, bezpečný a spolehlivý lék, který je vhodnou alternativou ke zbývajícím PDE-5 inhibitorům při léčbě ED. Svými vlastnostmi vyhovuje zvláště pacientům, kteří mají specifická očekávání a jejichž požadavky na léčbu překračují rámec pouhého dosažení erekce.

Literatura

1. Brock GB, Mc Mahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyse. *J. Urol.*, 2002; 168: 1332–1336.
2. De Tejada IS, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of Tadalafil on Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 2159–2164.
3. Eardley I, Ahuja S, Denne J, et al. Time distribution of sexual intercourse attempts after taking Tadalafil or placebo. *Int. J. Import. Res.*, 2003; 15 (suppl 6): 21.
4. Emmick JT, Stuewe SR, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur. Heart Jour. Supple.* 2002; 4 (suppl. H): H32–H47.
5. Govier F, Potempa AJ, Kaufman J, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Crossover Study of Patient Preference for Tadalafil 20 mg or Sildenafil Citrate 50 mg During Initiation of Fragment for Erectile Dysfunction. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25: 2709–2723.
6. Hellstrom WJG, Overstreet JM, Yu A, et al. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. *J. Urol.*, 2003; 170: 887–891.
7. Kubiček V. Tadalafil – nový blokátor PDE-5 pro léčbu erektilní dysfunkce z hlediska praktického urologa. *Urologie pro praxi*, 2003; 4: 49–53.
8. Montorsi F, Ahuja S, Brock G, et al. Tadalafil in the treatment of ED following bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Int. J. Import. Res.*, 2003; 15 (suppl 6): 4.
9. Padma-Nathan H, Rosen R, Shabsigh R, et al. Tadalafil (IC351) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction (ED). *Int. J. Impot. Res.*, 2001; 13 (suppl. 4): 33.
10. Patterson B, Bedding A, Jewell H, et al. Dose-normalized pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351). *Int. J. Import. Res.*, 2001; 13 (suppl. 5): 63.
11. Patterson B, Bedding A, Jewell H, et al. The effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351). *Int. J. Import. Res.*, 2001; 13 (suppl. 4): 43.
12. Porst H, Arnds S, Kleingarn M. A comparator trial between Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil – Preliminary results in 150 patients. *Int. J. Import. Res.*, 2003; 15 (suppl 6): 5.
13. Porst H, Arnds S, Kleingarn M. What patients prefer and why – Sildenafil vs. Tadalafil in a real life at home setting. *Int. J. Import. Res.*, 2003; 15 (suppl 6): 21.
14. Porst H, Rosen, RC, Padma-Nathan H, et al. Tadalafil allows men with erectile dysfunction to have successful intercourse up to 36 hours postdose. *J. Urol.*, 2002; 167 (suppl. 4): 177.
15. Ströberg P, Murphy A, Costigan T, et al. Switching Patients with Erectile Dysfunction from Sildenafil Citrate to Tadalafil: Results of a European Multicenter, Open Label Study of Patient Preference. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25: 2724–2737.
16. Von Keitz A, Rajfer J, Segal S, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Evaluate Patient Preference between Tadalafil and Sildenafil. *Eur. Urol.*, 2004; 45: 499–509.