

Аванафіл для лікування чоловіків з еректильною дисфункцією

Систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

У попередніх дослідженнях було наведено дані щодо клінічної ефективності препарату аванафіл при лікуванні еректильної дисфункції, проте їх результати були досить суперечливими. Даний метааналіз було проведено з метою більш детального дослідження безпечності та ефективності аванафілу при лікуванні еректильної дисфункції. Необхідні для метааналізу дослідження були відібрані з таких баз, як Embase, PubMed та Кокранівська бібліотека. Клінічні результати оцінювали за такими показниками, як частота успішних вагінальних проникнень (УВП), частота успішних статевих актів (УСА), Міжнародний індекс еректильної функції – домен еректильної функції (International Index of Erectile Function – Erectile Function domain, IIEF-EF), і порівнювали за допомогою програми RevMan v.5.3. До метааналізу було включено вісім рандомізованих контрольованих досліджень, в яких були задіяні 2398 пацієнтів. Аналіз продемонстрував, що порівняно з плацебо показники успішної вагінальної penetрації, успішного статевих акту, оцінка за шкалою IIEF-EF були вищими у групі осіб, які приймали аванафіл. Наведені дані свідчать про те, що аванафіл може бути препаратом вибору для лікування еректильної дисфункції завдяки високій ефективності та доведеному профілю безпеки.

Ключові слова: еректильна дисфункція, аванафіл, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження.

Еректильна дисфункція (ЕД) визначається як неспроможність чоловіка досягти або підтримувати достатню ерекцію для забезпечення задовільної сексуальної активності. ЕД негативно впливає на психологічне благополуччя пацієнтів, погіршує якість їхнього життя та сімейні стосунки. Поширеність ЕД зростає з віком, тому є необхідність знайти ефективний та безпечний спосіб її лікування.

Ефективними препаратами для лікування ЕД вважаються пероральні інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5), три з яких (силденафіл, варденафіл і тадалафіл) рекомендовані Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) та Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA). Протягом останніх десяти років чимало пацієнтів були незадоволені цими лікарськими засобами через періодичну раптову неефективність та побічні явища. Аванафіл – препарат нового покоління групи інгібіторів ФДЕ-5, який поступово набуває популярності серед пацієнтів завдяки його високій селективності й низькому рівню побічних реакцій.

Дане дослідження було проведено з метою надання оновлених клінічних даних щодо безпеки та ефективності аванафілу в лікуванні ЕД. До метааналізу було включено найбільш релевантні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) та аналіз додаткових параметрів, таких як Міжнародний індекс еректильної функції – домен «еректильна функція» IIEF-EF).

Методи

Пошукова стратегія

Дослідження було проведено згідно зі стандартами «Бажані параметри звітності для систематичних оглядів і метааналізів» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis, PRISMA). Станом на квітень 2019 р. був здійснений комп'ютеризований пошук у базах Embase, PubMed та Кокранівської бібліотеки для виявлення всіх РКД, що стосувались лікування ЕД за допомогою аванафілу.

Мова

Пошук був обмежений англійською мовою, при цьому використовувались такі пошукові терміни: «аванафіл», «еректильна дисфункція», «рандомізоване контрольоване дослідження». Крім того, автор вручну здійснював пошук та застосовував наукову літературу Google, щоб уникнути упущення досліджень.

Критерії включення/виключення

- РКД були включені до аналізу за такими критеріями:
- якщо вони стосувались оцінки ефективності аванафілу у лікуванні ЕД;
 - учасники досліджень були віком від 18 років із клінічно діагностованою ЕД;
 - контрольну групу становили пацієнти, яким призначали плацебо або терапію іншою дозою аванафілу;
 - якщо у дослідженні було отримано хоча б один показник результатів, який можна проаналізувати.
- Дослідження були виключені, якщо:
- їхні дані ґрунтувались на результатах експериментів на тваринах;
 - не вдалось отримати результатів дослідження;
 - вони не відповідали критеріям РКД.

Оцінка якості

Оцінка якості ґрунтувалася на методологічних критеріях, рекомендованих Кокранівським посібником для систематичних оглядів втручань 5.1.0 (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0).

Статистичний аналіз

Для аналізу даних були застосовані програми RevMan 5.3 та Stata 14.0. Різниця середніх значень (РС) та відношення шансів (ВШ) використовувались як показники ефективності для безперервних та дихотомічних даних відповідно, значення р та 95% довірчий інтервал (ДІ) були встановлені

для обох типів даних. Гетерогенність між дослідженнями була оцінена критеріями Кохрена Q та I². Якщо між дослідженнями була статистична однорідність (p>0,1; I²<50%), для метааналізу була обрана модель із фіксованими ефектами. В іншому разі використовували модель із випадковими ефектами. Для всіх статистичних результатів показник p<0,05 вважався статистично значущим.

Результати

Характеристика дослідження

Попереднім оглядом було отримано 426 досліджень, з яких для подальшої експертизи були відібрані 36, а 390 – були вилучені через повторюваність або неспорідненість. Після вичитки повного тексту всього вісім РКД [3, 10, 13, 15, 20, 27] за участю 2398 пацієнтів були включені до метааналізу. Крім того, розмір вибірки оцінювали за методологією, запровадженою у дослідженні [3], а деякі дані були отримані з Кокранівського центрального реєстру контрольованих випробувань (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) [12, 13, 19].

Успішна вагінальна penetрація

У шести із включених досліджень повідомлялись дані щодо успішної вагінальної penetрації (УВП). Загалом у дослідженнях брали участь 1865 пацієнтів [9, 10, 19, 20, 27]. Об'єднані результати показали значне підвищення частоти УВП у пацієнтів групи аванафілу порівняно з групою плацебо (ВШ=3,20; 95% ДІ 2,60-3,95; p<0,001).

Успішний статевий акт

Дані щодо частоти успішних статевих актів (УСА) були отримані із семи досліджень [3, 9, 10, 13, 19, 20, 27]; комплексний аналіз показав, що частка УСА в групі аванафілу була значно більшою, ніж у групі плацебо (ВШ=2,53; 95% ДІ 2,19-2,92; p<0,001).

Оцінка за шкалою IIEF-EF

У п'яти РКД вивчали зміну балів за шкалою IIEF-EF [9, 10, 13, 19, 20]. Результати показали, що зміна бала за IIEF-EF у пацієнтів, які приймали аванафіл, була більш значущою, ніж у пацієнтів групи плацебо (РС=4,57; 95% ДІ 3,68-5,46; p<0,001).

Побічна дія препарату

У підсумковому статистичному аналізі семи досліджень повідомлялись дані щодо побічної дії препарату [9, 10, 13, 15, 19, 20, 27]. Частота виникнення побічної дії підвищилася у групі аванафілу порівняно з групою плацебо (ВШ=1,78; 95% ДІ 1,38-2,31; p<0,0001).

Аванафіл 100 мг порівняно з аванафілом 200 мг

У цьому аналізі оцінювалось, чи існували відмінності в ефективності та безпеці лікування ЕД при призначенні 100 мг та 200 мг аванафілу. Об'єднаний комплексний аналіз показав, що прийом 200 мг аванафілу був більш ефективним, ніж 100 мг, при оцінці показників УСА (ВШ=0,86; 95% ДІ 0,75-0,99; p=0,03) і зміни балів за IIEF-EF (РС= -1,34; 95% ДІ від -1,67 до -1,01; p<0,001), але різниці у зміні показників УВП (ВШ=0,89; 95% ДІ 0,74-1,08; p=0,27) і побічної дії (ВШ=0,97; 95% ДІ 0,83-1,14; p=0,74) не було між двома дозами.

Аналіз чутливості

Аналіз чутливості був проведений для визначення впливу даних кожного дослідження на кінцеві результати. Незалежно від того, яке дослідження було видалено, суттєвих відмінностей у загальних показниках ВШ та СР не спостерігалось.

Обговорення

Хоч ЕД прямо не загрожує життю пацієнта, вона все ж суттєво впливає на психічне здоров'я чоловіка й тісно пов'язана з якістю його життя, статевими стосунками та стабільністю

сім'ї [17]. На жаль, застосування терапії ЕД дозволяє лише підвищити ступінь ерекції та зменшити больові відчуття у пацієнтів, але повністю вилікувати ЕД неможливо.

Аванафіл (Аваналав) – це препарат нового покоління інгібіторів ФДЕ-5. Порівняно з іншими лікарськими засобами цієї групи він має кращі фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості й забезпечує високу селективність ФДЕ-5, тому викликає менше побічних реакцій [5].

ФДЕ-5 є основним реактивним ферментом для катаболізму циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у клітинах. Крім того, цей фермент опосередковує передачу сигналу про зникнення ерекції. Інгібітори ФДЕ-5 (особливо аванафіл) є аналогами структури цГМФ. Вони конкурентно зв'язуються з каталітичною групою ФДЕ-5 та інгібують гідроліз цГМФ, що сприяє підвищенню його рівня і тим самим збільшує приплив крові до статевого члена, а також посилює передачу нервових імпульсів [1]. Можна зробити припущення, що пероральний аванафіл є ефективним методом лікування ЕД.

Результати метааналізу свідчать про більш високі загальні показники випадків побічної дії в групі аванафілу порівняно з групою плацебо, проте не було виявлено різниці при призначенні 200 і 100 мг цього препарату, що свідчить про безпечність призначення його в дозі 200 мг. За результатами попередніх клінічних досліджень загальна кількість випадків побічної дії аванафілу була прийнятною. У 12-тижневому клінічному дослідженні III фази [10] загальні показники побічної дії для груп пацієнтів, які приймали 100 мг аванафілу, 200 мг аванафілу та плацебо, становили відповідно 42,9%, 38,9% та 26,1%. Найчастіше повідомлялося про такі побічні явища: головний біль, почервоніння обличчя, закладеність носа, назофарингіт та біль у спині [2, 10, 12]. Слід зазначити, що ступінь вираженості побічних явищ був порівняно легкий, пацієнти могли їх переносити. Крім того, у всіх дослідженнях про серйозні ускладнення повідомлень було обмаль. Swearingen et al. відзначили, що сублінгвальний прийом нітроглицерину в меншій мірі впливав на артеріальний тиск та серцевий ритм після прийому аванафілу порівняно із силденафілом (p<0,05); побічні реакції у вигляді клінічно значущого зниження рівня систолического артеріального тиску (на ≥30 мм рт. ст.), спричинені аванафілом, спостерігалися рідше, ніж у разі прийому силденафілу (15% проти 29%; p<0,05) [23]. Згідно з вищезазначеними даними, можна вважати, що для пацієнтів, у яких спостерігалася побічна дія силденафілу та варденафілу, аванафіл є раціональною альтернативою.

W.J. Hellstrom, M.T. Freier et al. (2013) у своєму дослідженні оцінили безпеку та ефективність аванафілу порівняно з силденафілом та плацебо. У дослідженні брали участь 83 чоловіки віком 35-70 років з ЕД від легкого до середнього ступеня тяжкості тривалістю ≥6 міс. Еректильну функцію оцінювали шляхом вимірювання твердості статевого члена за допомогою апарата RigiScan протягом дискретних 20-хвилинних періодів, починаючи з 20 хв до прийому препарату та закінчуючи 120 хв після. Результати дослідження показали, що пікова реакція під час прийому аванафілу наставала в ранньому інтервалі (через 20-40 хв після введення дози), тоді як пікова реакція під час прийому силденафілу наставала в середньому (60-80 хв) або в пізньому (100-120 хв) інтервалах. Автори відзначають, що сприятливий профіль безпеки, значне поліпшення сексуальної функції в поєднанні зі швидким початком дії та високою тривалістю ефекту дозволяють вважати аванафіл препаратом вибору для лікування ЕД у чоловіків.

Примітка від редакції. На сьогодні в Україні єдиним препаратом з діючою речовиною аванафіл є Аваналав виробництва АТ «Київський вітамінний завод».

Висновки

Отже, згідно із сучасними даними, у пацієнтів, які отримували терапію аванафілом із приводу ЕД, відзначалося значне покращення показників УВП, УСА та балів за шкалою IIEF-EF (індексу IIEF-EF). Частота випадків побічної дії препарату була незначною і знаходилась у межах допустимих значень. Крім того, аванафіл має більш швидкий початок дії та високу тривалість ефекту порівняно із силденафілом, а також є раціональною альтернативою у пацієнтів, у яких спостерігалася побічна дія інших інгібіторів ФДЕ-5. Підсумовуючи це, можна констатувати, що аванафіл (Аваналав) може бути препаратом вибору для лікування ЕД.

Реферативний огляд підготувала **Марія Грицуля** за матеріалами:

Li J., Peng L. et al. Avanafil for the Treatment of men With Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // American Journal of Men's Health, 2019: 1-11.

Для покращення еректильної функції

Перший Аванafil в Україні!*



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/17653/01/01 №UA/17653/01/02 від 13.09.2019.
*Мається на увазі перший генеричний лікарський засіб з аванафілом від українського виробника.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!