

Аванафил – нов фосфодиестеразен инхибитор за терапия на еректилната дисфункция

Доц. Борислав Георгиев¹, проф. Здравко Каменов²

¹Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, София

²Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

Еректилната дисфункция (ЕД) се определя като неспособност за постигане и поддържане на ерекция, достатъчна за осъществяването на удовлетворителен сексуален акт¹.

ЕД може да има органичен или психогенен произход, а най-често е с комбинирана генеза^{11,12}.

С развитието на науката и клиничните проучвания на еректилната физиология през последните 15 години инхибиторите на фосфодиестераза тип 5 (PDE5) се превърнаха в терапия на първа линия за повечето мъже с ЕД^{23,24}.

Понастоящем инхибиторите на PDE5 за перорален прием са медикаменти на първи избор в терапията на ЕД²⁸. Те блокират ензима, който разгражда цикличния гуанозинмонофосфат, което води до релаксация на гладката мускулатура в *corpus cavernosum*, повишаване на кръвотока и ерекция. Фосфодиестеразните инхибитори за перорална употреба са високоэффективни и добре поносими²⁹.

Аванафил – нов фосфодиестеразен инхибитор с бързо начало на действие за терапия на еректилната дисфункция

Фосфодиестеразни инхибитори, налични на пазара

Според препоръките на Американската урологична асоциация (AUA) и Европейската асоциация по

урология (EAU) три медикамента – силденафил, тadalafil и варденафил, са одобрени за употреба в терапията на еректилната дисфункция в целия свят^{26,35}. Тези медикаменти са за перорално приложение непосредствено преди сексуалния акт. Основните клинични разлики между тях са свързани с началото на ефекта им и с продължителността на действие (табл. 1).

Аванафил

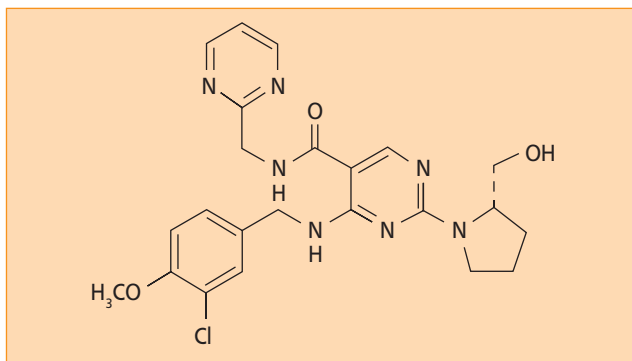
Съществува голям интерес към разработването на по-сигурни и ефективни медикаменти за лечение на еректилната дисфункция, действащи чрез инхибиция на PDE5. Ще разгледаме характеристиките на аванафил – нов инхибитор на PDE5, разработен от Vivus. Аванафил е регистриран в България и представлява високоселективен инхибитор на PDE5 от второ поколение за перорално приложение за лечение на ЕД. Проведените до момента проучвания показаха, че аванафил постига максимална концентрация за 35 минути и има полуживот около 1.5 часа, като 67–72% от пациентите успяват да извършат полов акт до 15 минути от приема на медикамента. Този профил на аванафил е причина за по-бързото му начало на действие и за по-високата му селективност към PDE5 в сравнение с други инхибитори на ензима, което води и до по-ниска честота на страничните ефекти, обикновено асоциирани с инхибицията на PDE5¹⁰⁸.

Химична структура

Аванафил е пиримидиново производно – 4-[(3-хлоро-4-метоксибензил)амино]-2-[2-(хидрокси-

Показател	Силденафил 100 mg	Варденафил 20 mg	Тагалафил 20 mg	Аванафил		
				50 mg	100 mg	200 mg
T _{max} (часове)	1.16 ± 0.99	0.660	2.0	0.686	0.555	0.593
T _{1/2} (часове)	3.82 ± 0.84	3.94 ± 1.31	17.5	1.07	1.23	1.19
C _{max} (ng/mL)	327 ± 236	20.9 ± 1.83	378	366	871	2153
AUC (ng·h/mL)	1963 ± 859	745 ± 1.82	8066	511	1498	3908

Табл. 1. Фармакокинетични характеристики на аванафил в сравнение с други налични на пазара инхибитори на PDE5



Фиг. 1. Структурна формула на аванафил. За да може да се свърже ефективно с каталитичния център на фосфодиестераза 5, селективният инхибитор трябва да има три основни структурни характеристики: гуанин-подобна база, рибозен или дезоксирибозен остатък и фосфатнодиестерна връзка. Централната структура в молекулата на аванафил е представена от пиримидин-карбоксамид, в който азотният атом на амидната група е свързан с пиримидинилметилова група. Вероятно рибозофосфатният компонент е представен от цикличната хлорометоксибензиламинова структура; в този случай хлорният атом и метокси-лигандът се явяват заместители на фосфатната група, наблюдавана например при силденафил и варденафил

метил)-1-пирролидинил]-N-(2-пиримидинилметил)-5-пиримидинкарбоксамид;(S)-2-(2-хидроксиметил-1-пирролидинил)-4-(3-хлоро-4-метоксибензиламино)-5-[(2-пиримидинилметил)карбамоил] пиримидин; молекулно тегло 483.95 D) (фиг. 1). Аванафил съществува в енантиомерна форма (един стереоизомер), която завърта равнината на поляризираната светлина наляво (S-стереоизомер). Химическата структура на аванафил се различава от стандартния модел нуклеотидна база/въглевехидрат/фосфатен диестер на силденафил, варденафил и тадалафил. Следователно аванафил може да се свърже с каталитичното място на PDE5, независимо от пространствената ориентация на молекулата. Тази уникална характеристика на аванафил може да повиши значително афинитета му към целевия ензим. В чиста форма представлява бял кристален прах с минимална разтворимост във вода и умерена разтворимост в органични разтворители. Данните за разтворимостта на аванафил във воден разтвор в зависимост от киселинността показват, че аванафил е неразтворим в киселинна среда (~pH 4) и е по-слабо разтворим в неутрална и алкална среда¹⁰⁹.

Фармакодинамика

Ензимната инхибиция на отделните изоформи на PDE5 от аванафил е сравнена със силденафил. Аванафил и силденафил инхибират PDE5, изолирана от кучешки бял дроб, по дозозависим начин; аванафил обаче инхибира PDE6 и PDE1 в по-слаба степен в сравнение със силденафил¹⁰⁹. Инхибицията на изоензима PDE6, който контролира концентрацията на цГМФ в ретината,

може да доведе до възприемане за синкава мъгла – страничен ефект, съобщаван от някои пациенти, приемащи силденафил⁴³⁻⁴⁵. Проучване с анестезирани кучета показва, че аванафил във фармакологична доза по-слабо засяга функцията на ретината, което потвърждава данните за по-слаба неспецифична инхибиция на PDE6. За разлика от това, силденафил се характеризира с дозозависимо отсрочване на пика на позитивната вълна на електроретинограмата, което показва понижена активация на конусчетата в ретината в резултат от повишена инхибиция на PDE6. Тези ефекти са наблюдавани и при мъжки, и при женски кучета, което потвърждава заключението, че аванафил във фармакологични дози не засяга функцията на ретината на електроретинограмата¹⁰⁹. Аванафил има по-висока селективност към PDE5 спрямо PDE6 (120 пъти) в сравнение със силденафил (16 пъти) и варденафил (21 пъти). Селективността на аванафил към PDE5 спрямо PDE1 (зависима от калций и калмодулин) е по-висока от 10 000 пъти (силденафил – 380 пъти, варденафил – 1000 пъти). За разлика от тадалафил, не е установена инхибиция на PDE11 (намираща се предимно в тестиса, простатата и напречнонабраздените мускули) от аванафил – селективност към PDE5 спрямо PDE11 – над 19 000 пъти за аванафил, 25 пъти за тадалафил. Тези данни показват, че аванафил има нисък потенциал да предизвика зрителни нарушения (синьо зрение) и миалгия – нежелани ефекти, съобщавани от пациентите съответно на терапия със силденафил и тадалафил. В проучване върху изолирани кавернозни тела от зайци аванафил, подобно на силденафил, предизвиква дозозависима релаксация. При анестезирани кучета стимулацията на тазовите нерви 5 минути след инжектиране на аванафил и силденафил води до дозозависима тумесценция на пениса. 200% ефективна доза на аванафил и силденафил върху тумесценцията след интракавернозно инжектиране е съответно 37.5 µg/kg и 34.6 µg/kg. В доза 1–300 µg/kg/min, приложена интравенозно, и аванафил, и силденафил предизвикват понижено средното артериално налягане; хипотензивният ефект на силденафил обаче е значително по-изразен от този на аванафил. Аванафил има слаб ефект върху средното артериално налягане и съдовата резистентност на вертебралната артерия в плазмени концентрации 24.7–272.3 µg/mL, докато силденафил има по-изразен ефект върху тези показатели в доза 6.6–126.4 µg/mL. При анестезиран кучешки модел приложението на аванафил венозно (3–300 µg/kg i.v.) или интрадуоденално (0.1–1 mg/kg i.d.) потенцира дозозависимо тумесценцията на пениса, измерена чрез повишението на интракавернозното налягане¹¹¹. Ефективността на аванафил е еквивалентна на ефективността на силденафил – процентното повишение в максималните медикаментозни концентрации е съответно 325% и 304% (i.v.) и 415%

и 358% (i.d.). След интравенозно приложение 200% ефективна доза за аванафил е 37.5 µg/kg (за силденафил – 34.6 µg/kg); съответната интрадуоденална доза е 151.7 µg/kg за аванафил (за силденафил – 79.0 µg/kg) в момента на пиков отговор. Времето за постигане на пиков отговор е 10 минути за аванафил и 30 минути за силденафил, т.е. аванафил има много по-бързо начало на действие. Хипотензивният отговор при интравенозно приложение на аванафил (300 µg/kg/min) е по-слаб в сравнение със силденафил, приложен в същата доза (–12 mmHg vs –22 mmHg). След интрадуоденално приложение (0.1–1 mg/kg) аванафил има по-слаб ефект върху хипотонията, индуцирана от нитроглицерин, в сравнение със силденафил (пикова област под кривата при максимална концентрация 146% за аванафил и 207% за силденафил)¹¹⁰.

Съвместното приложение на силденафил с органични нитрати може да доведе до сигнификантна и опасна хипотония^{112, 113}. При анестезирани кучета и аванафил, и силденафил потенцират хипотонията, индуцирана от нитроглицерин, но ефектът на аванафил е сигнификантно по-слаб от този на силденафил. Аванафил потенцира превенцията на индуцираната от колагена тромбоцитна агрегация чрез натриев нитропрусид в по-слаба степен от силденафил. В проучване *in vitro* с човешка плазма от здрави доброволци, богата на тромбоцити, аванафил в концентрация 10 µM потенцира инхибицията на тромбоцитната агрегация от натриев нитропрусид, докато силденафил има подобен ефект в концентрация 0.1 и 1 µM¹⁰⁹. Аванафил не оказва ефект върху общата активност и поведението на плъхове в 24-часовия период след перорално приложение на дози 30 и 180 mg/kg. В дози над 1000 mg/kg аванафил не оказва ефект върху телесното тегло на мишки. Наблюдавано е слабо понижение на спонтанната активност при един от шест плъха на 2-рия час след перорално приложение на аванафил 1000 mg/kg, но този ефект е отзвучал след 4-ия час. Проучвания върху ефекта на аванафил върху централната нервна система при мишки и плъхове не показваха повлияване на съня, спонтанната локомоторна активност и ректалната температура при приложение на медикамента в доза 100 или 300 mg/kg¹⁰⁹.

В проучване с неанестезирани кучета систолното артериално налягане, диастолното артериално налягане, средното артериално налягане и сърдечната честота не се повлияват от аванафил в доза от 3 и 10 mg/kg. В доза 30 mg/kg обаче средното, систолното и диастолното налягане се понижават при две от четири кучета на 1-вия и 3-тия час след приложението на медикамента, а сърдечната честота се повишава (+80%) при едно от четири кучета на 1-вия час след приложението на медикамента. Дихателната честота и електрокардиографските параметри не се повлияват при дози до 30 mg/kg. Аванафил в концентрация 1 и 10 µM

не повлиява сърдечния акционен потенциал при изолиран папилен мускул от морско свинче. Въпреки че и аванафил, и силденафил предизвикват вазодилатация в концентрация 0.1 µM, аванафил има по-слаб вазодилаторен ефект от силденафил в концентрации ≥10 µM в изолирана аорта от плъх. Друго проучване върху гастроинтестиналната функция показва, че аванафил в концентрация 10 µM води до слаба инхибиция на спонтанните движения при изолирано тънко черво от заек, но не повлиява изпразването на стомаха и на тънчочревния транзит в дози 100 и 300 mg/kg, приложени перорално. Аванафил не повлиява сигнификантно секрецията на стомашния сок при плъхове в доза 100 и 300 mg/kg¹⁰⁹.

При солево натоварване аванафил в доза от 10 или 30 mg/kg не оказва ефект върху уринарния обем и електролитната екскреция с урината в 24-часовия период след приложението на дозата. Аванафил не повлиява хематокрита, протромбиновото време, активираното парциално тромбoplastиново време и плазменото ниво на фибриногена на 1-вия час и на 5-ия ден след приложението на дози 100 или 300 mg/kg дневно при мъжки плъхове¹⁰⁹.

Фармакокинетика и метаболизъм

След перорално приложение на ¹⁴C-аванафил (1 mg/kg) при кучета абсорбцията на радиоактивното вещество през гастроинтестиналния тракт и оралната бионаличност са съответно 69.4 и 29.6%. Плазмената концентрация на непроменения аванафил достига C_{max} 120 ng/mL на 0.69-ия час след дозирането (T_{max}), след което се понижава при полуживот 1.3 часа. При плъхове след перорално приложение на ¹⁴C-аванафил (3 mg/kg) 78% и 3% от радиоактивното вещество е установено съответно в жлъчката и урината, което показва абсолютна гастроинтестинална абсорбция 81%. Плазмената концентрация на аванафил достига C_{max} 7 ng/mL на 0.5-ия час след дозиране и полуживот T_{1/2} 0.85 часа. Максималната концентрация на радиоактивното вещество в тъканите се достига на 0.5-ия час след дозиране. Най-високата концентрация на изотопа е открита в гастроинтестиналното съдържимо, черния дроб и бъбреците, много по-ниска е концентрацията в централната нервна система и гръбначния мозък, очите и тестисите. Лъчевото натоварване на тъканите се понижава с времето и пълното му отстраняване протича за около 24 часа с изключение на меланин-съдържащите тъкани като космени фоликули и увеален тракт при плъхове¹⁰⁹.

Зависимостта между дозата на аванафил и фармакокинетиката е линейна при кучета. Промяната в C_{max} (r=1.00) и AUC (r=1.00) в дозовия интервал 0.3–3.0 mg/kg показва линейна зависимост с повишението на дозата. T_{max} и t_{1/2} са съответно в интервала 0.71–0.88 часа и 1.4–2.0 часа и не зависят от дозата.

Аванафил се свързва с плазмените протеини (основно албумин) при плъхове, кучета и хора *in vitro* съответно в 92, 93 и 99%¹⁰⁹.

Аванафил претърпява масивна биотрансформация в чернодробните микрозомни при човека с участие на цитохром P450 (CYP3A4), при което се образуват поне 11 метаболита. Инхибиторните ефекти на метаболитите на аванафил по отношение на PDE5 са сигнификантно по-слаби в сравнение с изходното вещество¹⁰⁹. Жлъчният сок е основния път на екскреция на аванафил и неговите метаболити след перорално и интравенозно приложение, като поне 34% от медикамента се реабсорбират в ентерохепаталната циркулация. Екскрецията на аванафил и неговите метаболити е почти пълна до 96-ия час след интравенозно приложение при кучета и плъхове (съответно 99.2 и 98.6%). Основният път на екскреция е чрез фекалиите (над 92% от дозата) и жлъчката след перорално и интравенозно приложение¹⁰⁹.

Клинични проучвания

Аванафил, приложен в дози от 50 до 200 mg (максимална доза), се абсорбира бързо, средното време до постигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) е 30–45 min на гладно и 80 min при прием на медикамента с храна, богата на мазнини. Аванафил се метаболизира в черния дроб до два основни метаболита, означавани като M4 и M16. M4 определя около 23% от метаболитната активност на изходния медикамент и 4% от фармакологичната му активност с инхибиторен потенциал по отношение на PDE5 около 18% от тази на аванафил *in vitro*. M16 определя около 29% от състава на аванафил, но е неактивен по отношение на PDE5.

Проучвания от фаза I

В проучвания от фаза I, изследващи поносимостта и фармакокинетиката на медикамента, аванафил има бърза абсорбция след перорален прием и T_{max} 35–45 min. По отношение на времето на елиминиране от плазмата съществуват разностранни данни. $T_{1/2}$ варира: силденафил – 3–4 часа, варденафил – 4–5 часа, тадалафил – 17.5 часа. Въпреки че тези стойности са сходни за различни дози, приети от доброволци (50 mg, 100 mg и 200 mg), остава да бъде уточнено дали $T_{1/2}$ може да се смята за фармакокинетична характеристика, по която аванафил се различава от силденафил и варденафил например^{114–116}. Медикаментът е добре поносим, най-честите странични ефекти са главоболие и зачервяване на лицето (4–11%). Дневният прием на аванафил 200 mg в продължение на 14 дни не води до сигнификантно натрупване в плазмата, независимо от използвания дозов режим (еднократен или двукратен дневен прием).

Сигурността, поносимостта и фармакокинетичният профил на аванафил са изследвани при здрави доброволци с единични дози, вариращи от 12.5 до 800 mg. Аванафил се абсорбира бързо и бързо се елиминира след перорален прием, с T_{max} между 0.55 и 1.2 часа и полуживот от 0.65 до 1.28 часа. C_{max} и AUC се повишават линейно с повишение на дозата от 12.5 до 600 mg. Приемът на медикамента с храна води до понижение на C_{max} с 24% и повишение на AUC с 14% в сравнение с приема на гладно¹⁰⁹. В друго проучване с 48 здрави доброволци на възраст между 30 и 54 години е изследвана терапията с аванафил 50, 100 и 200 mg и плацебо. Резултатите от проучването показват, че калкулираните стойности на T_{max} и $T_{1/2}$ са сходни за трите дозови нива, като T_{max} варира от 0.555 до 0.686 часа, а $T_{1/2}$ варира от 1.07 до 1.23 часа. C_{max} се повишава от 0.366 $\mu\text{g/mL}$ за дозата 50 mg до 2.153 $\mu\text{g/mL}$ за дозата 200 mg. Калкулираните стойности за фармакологичните параметри след 14-дневна терапия са сходни с тези след приема на единична доза. Проучване на ефектите на единична доза от 200 mg показва кумулативен индекс 1.04 (90% CI 0.88–1.20), докато друго проучване, изследващо ефекта на аванафил на всеки 12 часа след дозирането в продължение на 7 дни, показва кумулативен индекс 1.07 (90% CI 0.89–1.18); това показва липсата на акумулация на медикамента след прием веднъж или два пъти дневно¹¹⁶.

Проучвания от фаза II

Сигурността на терапията с аванафил е изследвана в няколко проучвания от фази II и III при голям брой мъже с ЕД с различна етиология.

Първото двойно-сляпо, рандомизирано проучване от фаза II бе завършено през юни 2003 г. В него е изследвана терапията с аванафил в дози 50, 100 или 200 mg при 83 пациенти на средна възраст 52 години с лека до умерена ЕД в продължение на средно 58 месеца. В това проучване аванафил във всички дози индуцира сигнификантна ригидност на пениса, измерена с помощта на RigiScan®, в сравнение с плацебо. Отговорът към терапията с аванафил е сходен или по-изразен в сравнение със силденафил 50 mg. И двата медикамента индуцират ерекция, достатъчна за постигане на вагинална пенетрация при около 80% от опитите за средно време от 20 минути; пиковият отговор към аванафил настъпва 20–40 min след приложението на медикамента, докато пиковият отговор към силденафил настъпва след средно 60–80 минути или по-късно (100–120 минути)¹¹⁷. Тези данни потвърждават още веднъж бързата абсорбция на аванафил и бързото начало на действие на медикамента.

Двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово проучване от фаза II, започнало през март 2004 г., изследва ефективността и сигурността на аванафил в до-

за от 50 до 300 mg при мъже с лека до умерена ЕД. В това проучване е изследвана ефективността и сигурността на различни дози аванафил. След 4-седмичен нетерапевтичен встъпителен период 284 мъже на възраст 32–70 години с лека до умерена ЕД са рандомизирани към 12-седмична терапия с плацебо или аванафил в дози 50, 100, 200 или 300 mg. Средната давност на еректилната дисфункция е 66.7 месеца, 87% от пациентите са използвали перорални медикаменти за ЕД преди участието си в проучването. Изследваните лица са инструктирани да приемат медикамента 30 минути преди сексуална активност. Проучването изследва показанията на пациентите по въпроси 2 и 3 на Sexual Encounter Profile (SEP) (2 – процент сексуални опити, при които лицето е способно да постигне вагинална пенетрация, 3 – процент сексуални опити, при които лицето е способно да поддържа ерекцията си достатъчно дълго за приключване на половия акт) и степента на ЕД по въпросника International Index of Erectile Function (ИИЕФ). Всички изследвани показатели се подобряват сигнификантно при всички използвани дози на медикамента. Аванафил индуцира ерекция, достатъчна за вагинална пенетрация, съответно при 76, 79, 80 и 84% от опитите при терапия с аванафил 50, 100, 200 и 300 mg (плацебо 60%). Честотата на SEP 3 е 54, 59, 62 и 64% съответно за дозите 50, 100, 200 и 300 mg (спрямо 28% от опитите за плацебо, $p < 0.0001$)¹¹⁸.

Хемодинамичните ефекти на съвместното приложение на аванафил с нитроглицерин също са изследвани в двойно-сляпо проучване. Резултатите от него показват, че и аванафил, и силденафил при съвместно приложение с нитроглицерин водят до значимо понижение на систолното артериално налягане и повишение на сърдечната честота в сравнение с плацебо. Понижението на систолното налягане и повишението на сърдечната честота обаче е по-слабо изразено при аванафил в сравнение със силденафил и разликите са статистически сигнификантни. Еректогенният ефект на аванафил се понижава между 4-ия и 8-ия час след приема на дозата, докато ефектът на силденафил се наблюдава и след 12 часа. Максималният ефект на аванафил е наблюдаван 0.5 часа след приема на дозата, което съвпада с максималната плазмена концентрация¹¹⁹.

Проучвания от фаза III

Проведени са две проучвания от фаза III (ТА–301/302; 303/304). ТА–301 е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, изследващо ефективността и сигурността на терапията с аванафил в три дози (50, 100 и 200 mg) при 646 мъже с анамнеза за ЕД. Участниците в проучването са на средна възраст 56 години, средна давност на еректилната дисфункция 79.3 месеца и средна оценка по индекса International Index of

Erectile Function (ИИЕФ) 12.7. Подобрието на еректилната функция е определяно с помощта на въпросника Sexual Encounter Profile, където SEP2 означава процента на успешните вагинални пенетрации, а SEP3 – процента на успешните полови актове, а така също и чрез промените в оценката по ИИЕФ. Резултатите от това проучване показват повишение на честотата на успешните вагинални пенетрации (SEP2) с 45–64%, 46–74% и 48–77% съответно за дозите 50, 100 и 200 mg ($p < 0.001$ спрямо плацебо) и повишение на средната оценка по ИИЕФ съответно с 12.7–18.1, 12.6–20.9 и 12.7–22.2 за съответните дози. Честотата на успешно проведените сексуални актове (SEP3) нараства и в трите терапевтични групи на аванафил в сравнение с плацебо. 66–72% от пациентите са извършили успешен сексуален акт през първите 15 минути след приема на дозата на аванафил в сравнение с 29% в плацебо-групата ($p < 0.001$)^{108, 120}. Мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване от фаза III изследва ефективността и сигурността на терапията с аванафил в дози 100 и 200 mg при 200 пациенти на средна възраст 56 години с еректилна дисфункция с варираща етиология и давност над 6 месеца. Стойностите на ИИЕФ-EF в момента на включването в проучването са както следва: ≤ 10 – тежка ЕД (20% от участниците); 11–16 – умерена ЕД (48%); 17–25 – лека ЕД (32% от пациентите). 40% от участниците са използвали медикаменти за терапия на еректилната дисфункция преди проучването. След 4-седмичен встъпителен период пациентите са рандомизирани към 12-седмична терапия с аванафил (приеман 30 минути преди началото на сексуалния акт) или плацебо. Няма ограничения за приема на храна и алкохол. Проучването изследва участниците по отношение на промяната на стойността на ИИЕФ-EF, SEP2 и SEP3, както и потенциалното нормализиране на еректилната дисфункция (≥ 26) и отговора на въпроса от Global Assessment Question (GAQ). Аванафил има сигнификантно предимство пред плацебо по отношение на всички изследвани показатели. Не са наблюдавани сигнификантни разлики между двете дози на аванафил. След 12-седмична терапия стойностите на ИИЕФ-EF се променят от 15.2 до 23.7 точки при терапия със 100 mg аванафил и от 14.1 до 22.9 точки при терапия с 200 mg аванафил (промяна от 14.5 до 18 точки за плацебо)¹²¹. Установено е подобрието на оргазмената функция, сексуалното желание, сексуалната удовлетвореност и на общата удовлетвореност при пациентите на терапия с аванафил в сравнение с плацебо. По отношение на ефективността на медикамента не са наблюдавани разлики между пациентите, които са приемали инхибитори на PDE5 преди проучването, и тези, които не са приемали такива медикаменти. Наблюдаваните странични ефекти най-често са били с лека до умерена тежест и са отзвучали след прекратяването на терапията.

В друго мултицентрово, двойно-сляпо проучване от фаза III са проследени 646 мъже с лека до тежка ЕД, рандомизирани към терапия с аванафил (50, 100 или 200 mg) или плацебо за 12 седмици. Изследваните лица са били на средна възраст 56 години със средна давност на еректилната дисфункция 80 месеца и средна оценка по IIEF-EF 12.7 точки. 73% от пациентите са приемали перорални медикаменти за лечение на еректилната си дисфункция преди проучването. Проучването проследява подобрието на еректилната функция, оценена чрез SEP2 и SEP3, и промяната на оценката по IIEF-EF, а, в допълнение на това, и оргазмената функция, сексуалното желание, удовлетвореността от половия акт и общата удовлетвореност, както и процента на пациентите, при които е настъпило нормализиране на оценката по IIEF-EF. Ефективността на дозите на аванафил 100 и 200 mg е сходна, а ефективността на дозата 50 mg е по-ниска. В края на терапевтичния период честотата на SEP2 е повишена от 45 до 64% (50 mg), от 47 до 74% (100 mg) и от 48 до 77% (200 mg), а в групата на плацебо – от 47 до 54%. Честотата на SEP3 се повишава от 13 до 41% (50 mg), от 14 до 57% (100 mg) и от 12 до 57% (200 mg) в сравнение с промяна от 13 до 27% в групата на плацебо. Оценката по IIEF-EF също е претърпяла сигнификантно подобриение от 12.6 до 18.1 (50 mg), от 12.6 до 20.9 (100 mg) и от 12.8 до 22.2 (200 mg). Промяната на другите параметри на IIEF-EF – оргазмена функция, сексуално желание, удовлетвореност от половия акт и обща удовлетвореност, също показва значима промяна в полза на аванафил пред плацебо. Аванафил в дози 50, 100 и 200 mg води до нормализиране на оценката по IIEF-EF при 12% (50 mg), 29% (100 mg) и 31% (200 mg) от пациентите с тежка ЕД, 19, 43 и 46% от пациентите с умерена ЕД и при 35, 52 и 57% от пациентите с лека ЕД. От общо 300 сексуални опита за сексуален контакт, проведени до 15 минути след приема на медикамента, успешни са 64–71% от опитите в групата на аванафил в сравнение с 27% в групата на плацебо. Броят на успешните опити в интервалите 15–30 минути, 30–45 минути, 2–4 часа и 4–6 часа също са сигнификантно по-високи в групата на аванафил в сравнение с плацебо. Интересен е фактът, че от 80 сексуални опита след 6-ия час от приема на медикамента успешни са 59–83% в групата на аванафил (25% в групата на плацебо). Честотата на прекъсване на терапията в двете групи на терапия с различни дози аванафил поради странични ефекти е между 1.9 и 3.7%¹²².

ТА–302 е 16-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване от фаза III, изследващо терапията с аванафил в две дози (100 и 200 mg) при 390 мъже с диабет и ЕД. Мъжете с диабет и ЕД се повлияват позитивно от терапията с аванафил подобно на мъжете, страдащи само от ЕД. Повече от 60% от мъжете, приемащи аванафил 200 mg, постигат ерек-

ция, достатъчна за вагинална пенетрация (SEP2). Честотата на ерекциите, достатъчни за пенетрация (SEP2), нарастват от 32 до 54% за аванафил 100 mg и от 42 до 63% за аванафил 200 mg спрямо повишение от 36 до 42% в плацебо-групата ($p < 0.001$). Процентът на успешните сексуални актове (SEP3) нараства от 8 до 34% за аванафил 100 mg и от 8 до 40% за аванафил 200 mg спрямо повишение от 10 до 20% за плацебо ($p < 0.001$). Средната промяна по IIEF-EF е 4.6 и 5.4 пункта съответно за аванафил 100 mg и 200 mg (плацебо – 1.9 пункта). Има съобщения за успешни опити и преди 15 минути и след 6-ия час след приема на дозата¹²³.

Проучванията ТА–301 и ТА–302 не съобщават за сериозни странични ефекти, свързани с медикаментозната терапия, и показват ниска честота на обичайните за инхибиторите на PDE5 странични ефекти като главоболие, зачервяване, назална конгестия¹²⁴.

В друго проучване 298 мъже с лека до тежка ЕД след радикална простатектомия са рандомизирани към терапия с аванафил 100 или 200 mg или плацебо за 12 седмици. Средната давност на еректилната дисфункция на пациентите е 19 месеца. 72% от пациентите са имали тежка ЕД в началото на проучването. Пациентите са проследени по отношение на SEP2, SEP3 и IIEF-EF. 252 мъже са приключили проучването. В сравнение с плацебо аванафил в двете дози води до сигнификантно подобриение на изследваните показатели. В края на терапията честотата на SEP2 се повишава от 17 до 32% и от 20 до 41% съответно за аванафил 100 и 200 mg (плацебо 0%). Честотата на SEP3 нараства от 5 до 23% (100 mg) и 26% (200 mg) срещу плацебо – от 4 до 9%. Средната промяна по IIEF-EF е съответно 3.5 и 5.2 пункта за аванафил 100 и 200 mg (плацебо 0.1 пункта). В терапевтичните групи на аванафил успешни са 1/3 до 2/3 от всички сексуални опити, проведени съответно преди 15-ата и след 30-ата минута. Относително ниската честота на успешните опити в трудните за лечение популации може да бъде обяснена с хипотезата, че действието на инхибиторите на PDE5 изисква интактна невронална стимулация на *corpus cavernosum* и интактни съдови/кавернозни ендотелни структури¹²⁵.

Проследяването на две мултицентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания от фаза III изследва ефективността и сигурността на терапията с аванафил за период до 52 седмици. На 712 мъже с лека до тежка ЕД с/без диабет е назначена терапия с аванафил 100 mg. Няма ограничения по отношение на приема на медикамента с храна или алкохол; пациентите, приемащи алфа-блокери, не са изключени от проучването. Позволено е повишение на дозата до 200 mg или понижение до 50 mg при необходимост от повишаване на ефективността или подобряване на поносимостта на терапията. Средната давност на еректилната дисфункция е 76 месеца, 32% от

Проучване	Изследвани дози на аванафил	Брой изследвани пациенти	Погобрене на SEP2 (% vs плацебо)	Погобрене на SEP3 (% vs плацебо)	Успешни сексуални опити преди 15-а минута (SEP 3, % vs плацебо)	Погобрене на оценка по IIEF-EF (vs плацебо)	Нормализиране на еректилната функция (EF ≥26), % (vs плацебо)
Kaufmann, Dietrich ¹¹⁸	50 mg	284	16.1 ^a	25.9 ^c	NE	+3.9 ^b	NE
	100 mg		19.1 ^b	30.6 ^c		+5.3 ^c	
	200 mg		19.7 ^b	34.1 ^c		+6.0 ^c	
	300 mg		23.6 ^c	36.3 ^c		+6.7 ^c	
Zhao et al. ¹²¹	100 mg	200	11.3 ^c	28.5 ^c	NE	+5.0 ^c	28.9 ^c
	200 mg		13.5 ^c	29.5 ^c		+5.3 ^c	22.7 ^c
Goldstein et al. ¹²¹	50 mg	646	10.0 ^d	14.0 ^d	37	+2.8 ^d	9.1
	100 mg		20.0 ^e	30.0 ^e	40	+5.6 ^e	28.7
	200 mg		23.0 ^e	30.0 ^e	44	+6.9 ^e	32.1
Goldstein et al. ¹²³ REVIVE-D Study (#TA-302)	100 mg	390	12.0 ^d	14.0 ^d	Виж Goldstein et al. (2012)	+2.7 ^d	NE
	200 mg		21.0 ^d	20.0 ^d		+4.1 ^d	
Mulhall et al. ¹²⁵	100 mg	298	12.0 ^c	14.0 ^c	45	+3.3 ^c	NE
	200 mg		21.0 ^c	17.0 ^c	28	+5.4 ^c	

Табл. 2. Рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания от фази II и III, изследващи ефективността на аванафил (инхибитор на фосфодиестераза 5) при пациенти с лека до тежка ЕД. Терапевтичният период във всички проучвания е продължил 12 седмици (след 4-седмичен нетерапевтичен период на изчистване)

IIEF – International Index of Erectile Function; NE – не е изследвано; SEP – Sexual Encounter Profile

^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001; ^dp<0.005; ^ep<0.0001

изследваните мъже имат диабет тип 1 или тип 2, 38% от мъжете имат тежка ЕД в началото на проучването. 493 мъже са приемали терапията в продължение на поне 26 седмици, а 153 мъже – за 52 седмици или повече; при 75% от пациентите дозата е била повишена до 200 mg. Терапията е проследена по отношение на SEP2, SEP3 и IIEF-EF. По време на терапията честотата на SEP2 нараства от 44 до 83.3% при аванафил 100 mg (147 лица) и до 79.4% при лицата, при които дозата е повишена от 100 до 200 mg (535 лица). Съответните резултати за честотата на SEP3 са 67.7% (изходна стойност 13.3%) за аванафил 100 mg и 66.3% (изходна стойност 11.4%) за групата на титриране на дозата от 100 до 200 mg. Средната промяна на оценката по IIEF-EF е съответно 8.6 и 10.8 пункта респективно за аванафил 100 mg и 100/200 mg. 84% от опитите за сексуален контакт са извършени до 60 минути след приема на медикамента, успешни са 79.6% от опитите преди 15-ата минута. При някои пациенти еректогенният ефект на аванафил се задържа и след 6-ия час от приема на дозата¹²⁶. Не са наблюдавани сериозни странични ефекти, по-малко от 3% от пациентите са прекъснали терапията поради страничните ѝ ефекти.

Проведено е и проучване на хемодинамичните ефекти на аванафил при съвместното му приложение с глицерилтринитрат с помощта на двойно-сляп кръстосан дизайн (табл. 2). 106 здрави мъже на възраст 30–60 години са рандомизирани към аванафил 200 mg, силденафил 100 mg или плацебо; проследено е систолното артериално налягане (САН) и сърдечната честота на пациентите. При прием на аванафил 12 часа преди приема на нитрата не се наблюдава значим ефект върху САН или сърдечната честота. Клинично значимо понижение

на САН (≥30 mmHg) е наблюдавано при 11 лица на плацебо, 14 лица на аванафил и 28 лица на силденафил. В сравнение със силденафил, съвместният прием на аванафил и нитроглицерин води до по-слаба промяна в САН и сърдечната честота, по-кратка продължителност на лекарственото взаимодействие, по-малко лица със сигнификантна хипотония. Следователно аванафил може да бъде предпочитан медикамент за терапия на ЕД при пациенти, които приемат нитрати¹¹⁹.

Сигурност и поносимост

Проведени са осем клинични проучвания от фази I и II, включващи общо 669 мъже, които показаха, че страничните ефекти на терапията с аванафил са сходни с тези на останалите инхибитори на PDE5. Най-честите странични ефекти са главоболие, зачервяване, гадене, болка в гърба, умора, мускулни крампи. Повечето от тези ефекти са леки и отзвучават без лечение. В по-високи дози са наблюдавани и случаи на постурална хипотония и вазовагални отговори, въпреки че не са установени убедителни дозозависими ефекти между терапията с аванафил и артериалното налягане в седнало или изправено състояние и сърдечната честота. Аванафил не оказва ефект върху зрението. Не са установени нарушения на артериалното налягане, ЕКГ, оралната температура, клиничните лабораторни тестове, въпреки че аванафил при съвместен прием с нитроглицерин води до повишение на сърдечно-съдовите инциденти^{119, 127–129}. В проучванията от фаза III най-често съобщаваните странични ефекти (за всички дози на аванафил) са главоболие (7.0–7.8% vs 1.2–1.5% за плацебо), зачервяване на лицето (2.7–4.6% vs 0% за плацебо), назална конгестия (1.9–2.3% vs 0.8–1.2% за плацебо), назофарингит (3.1

vs 4.6% за плацебо), синусит (1.9 vs 0% за плацебо) и диспепсия (1.6 vs 0% за плацебо). Няма съобщения за „синьо виждане“, загуба на слуха и приапизъм. Не са съобщени сериозни странични ефекти^{108, 120, 124}.

Обобщение

Одобрението на силденафил през 1998 г. като първия инхибитор на PDE5, наличен за лечение на еректилната дисфункция, и последващото одобрение на варденафил и тадалафил през 2003 г. превърна инхибиторите на PDE5 в медикаменти на първа линия в лечението на еректилната дисфункция. Новият инхибитор на PDE5 аванафил бе изследван в множество предклинични и клинични проучвания, в които бе доказана неговата ефективност в терапията на еректилната дисфункция. Уникалният му фармакокинетичен профил, бързото му начало на действие и краткият му полуживот поставят аванафил в позицията на алтернатива на наличните инхибитори на PDE5. Въпреки че инхибицията на PDE5 е основния показател за успех при този клас медикаменти, селективността, началото на действие, продължителността на ефекта и възприятието на пациента за ефективността на медикамента остават важни фактори, определящи удовлетворението на пациента. Необходими са повече сравнителни клинични проучвания при голям брой пациенти, които да предоставят статистически достоверни данни за потенциалните предимства на медикамента. Необходими са и допълнителни проучвания, които да изследват ефективността на аванафил при пациенти, при които терапията с други инхибитори на PDE5 е неефективна, а така също и да проучат ефектите и продължителността на ефекта при хронична терапия. Селективността на наличните инхибитори на PDE5 по отношение на PDE5 спрямо PDE6 е около 10 пъти за силденафил, 15 пъти за варденафил и 700 пъти за тадалафил; много от тези медикаменти могат да инхибират и други членове на фамилията на фосфодиестеразите¹³². От особено значение е инхибицията на изоформата PDE6, която може да доведе до клетъчна смърт на фоторецепторите в ретината и до дегенерация на ретината¹³³. Поради това тези медикаменти не се препоръчват при пациенти с наследствени дегенеративни заболявания на ретината като retinitis pigmentosa¹³⁴. В това отношение аванафил представлява отлична алтернатива, тъй като инхибира неселективно други изоформи на

PDE в много слаба степен и е свързан с по-нисък риск от нарушения на функцията на ретината при прием на одобрените дози. Може да се предположи, че замяната на другите фосфодиестеразни инхибитори с аванафил може да доведе до понижение на зрителните нарушения, но са необходими допълнителни проучвания на ефектите на аванафил върху зрителната функция.

Клиничните проучвания от фаза I показаха, че аванафил има благоприятен фармакологичен профил (T_{max} 0.55–1.2 часа и $T_{1/2}$ от 1.05–1.46 часа), бързо начало на действие и възможност за двукратен дневен прием при нужда. Бързата абсорбция на аванафил позволява прием на медикамента 30 минути преди планирана сексуална активност, а краткият му плазмен полуживот понижава риска от медикаментозни взаимодействия и нежелани странични ефекти. Тези фармакологични качества на аванафил са много подходящи за медикамент за лечение на ЕД.

Ключовото проучване от фаза III Research Evaluating an Investigational Medication for Erectile Dysfunction (REVIVE; TA–301) показва, че аванафил има бързо начало на действие и висока ефективност. Около 80% от пациентите, приемащи аванафил в доза 200 mg, успяват да поддържат степен на ерекция, достатъчна за провеждането на полов акт (SEP2). Успешен полов акт може да бъде проведен на 15-ата минута и до 6 часа след приема на медикамента. Резултатите показват, че приемът на храна и алкохол преди прием на медикамента не нарушава ефективността на аванафил, за разлика от силденафил и тадалафил, чиято ефективност е по-висока при прием на гладно. Бързото начало на действие прави аванафил по-подходящ за терапия на мъжете, които желаят бърз резултат без промяна на начина на живот.

Еректилната дисфункция е често усложнение на други заболявания, като честотата ѝ сред пациентите с диабет варира от 35 до 90%^{135–137}. Проучването TA–302 при диабетната ЕД показва, че аванафил води до подобрене на еректилната функция след 16-седмична терапия с доза 100–200 mg, като успешна вагинална пенетрация постигат 43–54% от пациентите, а успешно завършване на половия акт – 34–40% в сравнение с 20% в плацебо-групата. Тези резултати са сходни с резултатите от ранни проучвания за силденафил (56%)¹³⁸, варденафил (57–72%)⁷⁰ и тадалафил (56–64%)¹³⁹.

Литература

1. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2004;1:6-23.
2. Guest JF, Das Gupta R. Health-related quality of life in a UK-based population of men with erectile dysfunction. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:109-17.
3. Mirone V, Fusco F, Rossi A, et al. Tadalafil and vardenafil vs sildenafil: a review of patient-preference studies *BJU Int* 2009;103:1212-17.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.