

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів з еректильною дисфункцією: на що слід звернути увагу?

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) та еректильна дисфункція (ЕД) мають спільні фактори ризику, як-то артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, дисліпідемія, метаболічний синдром, куріння тощо, а також загальні опосередковані механізми (ендотеліальна дисфункція, субклінічне запалення, атеросклероз). Ендотеліальна дисфункція є важливим механізмом, що об'єднує ЕД та ССЗ.

За прогнозними оцінками, до 2025 р. 322 млн чоловіків у світі страждатимуть на ЕД. Занепокоєння викликає той факт, що частота її виникнення пов'язана не тільки із хронічними захворюваннями, але також із застосуванням антигіпертензивних препаратів (Hernández-Cerda et al., 2020). З іншого боку, препарати для лікування ЕД можуть чинити вплив на артеріальний тиск (АТ) у пацієнтів з АГ.

Еректильна дисфункція у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Робоча група із сексуальної дисфункції та артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії (ESH) відзначила, що ЕД переважає розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Було запропоновано гіпотезу стосовно різних проявів одного й того ж судинного стану залежно від розміру судин (Viigimaa, 2020). Прояви атеросклеротичного та/або ендотеліального ураження артерій статевого члена можуть передувати відповідним проявам із боку більших артерій. Пацієнти з АГ, які отримують лікування, частіше страждають на сексуальну дисфункцію порівняно з тими, які не контролюють АТ, що передбачає згубну роль гіпотензивної терапії для еректильної функції (Doumas et al., 2006).

Небажані препарати

Найгірший профіль щодо розвитку ЕД мають β-блокатори. В обсерваційному дослідженні DELTA у 1007 пацієнтів з АГ, що отримували β-блокатор протягом не менш ніж шести місяців, поширеність ЕД сягала 71% (Cordero et al., 2010). Цей ефект був виразнішим у β-блокаторів першого та другого покоління порівняно з новітніми представниками цього класу, що володіють судинорозширювальною дією.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, де порівнювали застосування метопрололу та небіволулу в осіб з АГ, спостерігалось погіршення еректильної функції на тлі метопрололу, тоді як у групі небіволулу мало місце поліпшення стану хворих. При цьому скарги на ЕД були менш частими на тлі небіволулу в сексуально активних пацієнтів з ІХС (Gür et al., 2017).

Також ЕД та зниження лібідо можуть викликати антагоністи альдостерону, переважно спіронолактон, що пов'язано з блокуванням андрогенних рецепторів. Натомість еплеренон, що має меншу спорідненість до цих рецепторів, не показав вищої поширеності ЕД порівняно із плацебо (Pitt et al., 2003). У декількох дослідженнях описаний зв'язок тіазидних діуретиків з ЕД. Зокрема, спостерігалася вища частота проблем з ерекцією у пацієнтів, які отримували хлорталідон, ніж плацебо (Hernández-Cerda et al., 2020).

Рекомендовані препарати

Встановлено, що β-блокатор третього покоління небіволулу, який викликає периферичну вазодилатацію, блокує α-адренорецептори та зумовлює викид NO, незалежно та зворотно пропорційно пов'язаний з ЕД (Cordero et al., 2010). Автори відкритого проспективного дослідження чоловіків з АГ, що отримували β-блокатори першого і другого покоління, виявили поліпшення еректильної функції при переході на небіволулу у 68% пацієнтів (Doumas et al., 2006).

Очікується, що блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) поліпшуватимуть ерекцію статевого члена через їх здатність блокувати судинозвужувальну дію ангіотензину. Відтак, було проведене проспективне дослідження впливу валсартану на сексуальну функцію 3500 чоловіків з АГ. У раніше нелікованих пацієнтів мало місце зниження частоти ЕД на тлі приймання валсартану із 65 до 45%. В учасників, які отримували попереднє лікування іншими антигіпертензивними засобами та перейшли на валсартан, поширеність ЕД знизилася із 75 до 53% (Düsing et al., 2003).

Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу та зниження ризику ССЗ

Поява інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5) зробила справжню революцію у лікуванні ЕД. Так, ІФДЕ-5 вважаються препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з ЕД завдяки сприятливому профілю ефективності й безпеки (Salonia et al., 2021). На сьогодні існує сім молекул ІФДЕ-5 – аванафіл, лоденафіл, міроденафіл, силденафіл, тадалафіл, уденафіл, варденафіл, чотири з яких (аванафіл, силденафіл, тадалафіл, варденафіл) схвалені ЕМА й FDA для лікування ЕД (Goldstein et al., 2019).

Завдяки судинорозширювальному ефекту зазначеної групи препаратів, пацієнти з АГ можуть отримати користь від комбінованого лікування антигіпертензивними засобами та ІФДЕ-5. Існують щонайменше два аспекти ефективності застосування ІФДЕ-5 та зниження ризику ССЗ:

1. Через наявність ЕД пацієнти скорочують кількість статевих контактів, а як відомо, низьку частоту статевого життя ≤ 1 раз на місяць визначено як незалежний фактор високого ризику ССЗ порівняно з ≥ 2 на тиждень (Hall et al., 2010). Вочевидь, покращання статевого життя сприятиме зниженню ризику ССЗ.

2. Низька прихильність до лікування ССЗ пов'язана із вищим ризиком небажаних подій (Zullig et al., 2017). Своєю чергою лікування за допомогою ІФДЕ-5 асоційоване з поліпшенням комплаєнсу хворих (Hernández-Cerda et al., 2020).

Незважаючи на те, що ІФДЕ-5 зазвичай безпечні у поєднанні з гіпотензивними препаратами, їх супутнє застосування із ріоцигуатом, органічними нітратами або стимуляторами гуанілатциклази може бути протипоказане через ризик гіпотензії. Ця взаємодія пояснюється тим, що фермент ФДЕ-5 виявляється переважно у кровеносних судинах кавернозного тіла, великих судинах та серці. При активації він руйнує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), зменшуючи розслаблення гладких м'язів, тож ІФДЕ-5 знижують деградацію цГМФ та при цьому підвищують його рівень. З іншого боку, вважається, що органічні нітрати збільшують вміст NO, що підвищує концентрацію цГМФ. Коли ж до збільшення продукції NO додається знижена деградація цГМФ, виникає підвищена гіпотензивна відповідь.

Друге покоління ІФДЕ-5: переваги аванафілу

Аванафіл – представник ІФДЕ-5 другого покоління, найважливішою характеристикою якого порівняно із препаратами першого покоління є висока селективність до ФДЕ-5 завдяки унікальній хімічній структурі на основі діамінопіримідину. Ця властивість позитивно позначається на профілі безпеки аванафілу (Camera et al., 2020).

За даними метааналізу (1379 і 605 пацієнтів груп активного лікування та плацебо відповідно), аванафіл утричі перевищував плацебо стосовно успішного статевого акту, при цьому не спостерігалось різниці між аванафілом у дозах 100 і 200 мг та плацебо щодо частоти тяжких побічних ефектів. Також аванафіл мав зрівноважену ефективність, але нижчу частоту побічних ефектів порівняно з ІФДЕ-5 першого покоління (Corona et al., 2016).

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (n=3709) показав, що аванафіл (особливо у дозі 200 мг) може бути препаратом вибору для лікування ЕД. При цьому було відзначено відносно легкий ступінь небажаних явищ (Li et al., 2019).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ефективності й безпеки застосування аванафілу протягом 12 тижнів 198 чоловіків з ЕД були випадковим чином розділені на три групи:

- застосування аванафілу в дозі 100 (n=64);
- приймання аванафілу по 200 мг (n=69);
- отримання плацебо перорально (n=65).

Незалежно від дози аванафілу, відповідно до оцінок ПЕФ від вихідного рівня до 12-го тижня спостерігалось значне поліпшення стану порівняно із плацебо в осіб віком ≥ 40 років. У всіх трьох групах не було зареєстровано значних відмінностей у результатах лабораторних тестів, даних ЕКГ або вимірах АТ, а також серйозних небажаних явищ чи летальних випадків. Таким чином, аванафіл (100 або 200 мг) продемонстрував ефективність та сприятливу переносимість (Jiang et al., 2021).

На додаток, було оцінено ефективність і безпеку аванафілу при зіставленні з силденафілом у пацієнтів після простатектомії (n=160). Через шість місяців лікування учасники обох груп не продемонстрували значної різниці у показниках сексуальної функції, за винятком якості ерекції та сексуальних контактів, які були вищі на тлі використання силденафілу. Натомість небажані явища спостерігалися у 5% пацієнтів групи аванафілу та 20% – силденафілу. Із цих хворих дев'ятеро осіб на силденафілі припинили лікування, тоді як у групі аванафілу – жоден. Загалом аванафіл показав кращий профіль переносимості з нижчою частотою небажаних явищ (Camera et al., 2020).

Також встановлено, що після перорального приймання аванафілу протягом однієї години застосування нітрогліцерину сублінгвально порівняно із силденафілом меншою мірою впливало на АТ та частоту серцевих скорочень (ЧСС). Побічні ефекти, пов'язані з клінічно значущим зниженням систолічного АТ (≥ 30 мм рт. ст.), також зустрічалися рідше на тлі використання аванафілу, ніж силденафілу (15 vs 29%) (Swearingen et al., 2013).

Оцінку гемодинамічних ефектів при спільному застосуванні аванафілу з нітрогліцеринем проводили шляхом подвійного сліпого перехресного методу. Загалом 106 здорових чоловіків віком 30-60 років випадковим чином розподілили на групи 200 мг аванафілу, 100 мг силденафілу та плацебо. При використанні за 12 год до нітрогліцерину аванафіл не чинив значного впливу на систолічний АТ або ЧСС. Спільне застосування аванафілу та нітрогліцерину порівняно з силденафілом асоційовалося із меншими змінами систолічного АТ та ЧСС, коротшою тривалістю взаємодії та нижчою частотою епізодів гіпотензії.

Таким чином, аванафіл може бути оптимальним методом лікування ЕД для хворих, які приймають нітрати (Nehra et al., 2006).

Коментар експерта



Завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Дмитро Дмитрович Іванов зауважив, що ЕД є доволі частою додатковою скаргою в пацієнтів з АГ, зокрема, у знервованих чоловіків-холериків, про яку далеко не кожен наважується одразу повідомити лікареві. Але цей делікатний момент важливо з'ясувати ще до призначення антигіпертензивної терапії. Адже надалі буде досить важко зрозуміти – чи ЕД виникла у пацієнта до початку АГ, чи на тлі підвищеного АТ, чи під час гіпотензивного лікування.

Доступні наразі дані свідчать про різні ефекти антигіпертензивних препаратів на еректильну функцію: діуретики і β-блокатори мають гірший профіль, а БРА та небіволулу – кращий.

У 2020 р. мною і колегами було розпочате ініціативне дослідження КАЯК з метою вивчити вплив аванафілу (препарату Аваналав) на якість життя осіб з АГ. Пацієнти отримували антигіпертензивні препарати у комбінації з аванафілом або без нього незалежно від сексуальних планів. Аваналав включали до схеми терапії на початку гіпотензивного

лікування або додавали при переході на потужніші антигіпертензивні засоби. Аваналав призначали за наступною схемою: 50 мг тричі на тиждень незалежно від того, чи планувався сексуальний контакт, або 100 мг двічі на тиждень.

За отриманими результатами, крім підтвердження ефективності препарату Аваналав за основним показанням, також спостерігалось зниження систолічного АТ на 4 мм рт. ст. та діастолічного АТ – на 2 мм рт. ст. Разом із тим у пацієнтів було відзначено позитивний вплив на прихильність до антигіпертензивної терапії та якість життя порівняно із тими, хто отримував лікування АГ без протекції аванафілу.

Предметом дискусії залишається питання: що більше вплинуло на позитивний результат – фізична активність під час сексуального контакту або безпосередньо ефект зниження АТ за рахунок периферичної вазодилатації? Цілком імовірно, що вплив чинили обидва зазначені фактори. Регулярна статеві активність, бажання її здійснювати, а також можливість для реалізації потягу завдяки доступності Аваналаву певною мірою сприяли успіху лікування.

Таким чином, у пацієнтів, які мають АГ та ЕД, застосування комбінації інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи й аванафілу забезпечує зниження АТ та належну якість життя.

Для покращення еректильної функції

Перший Аванафіл в Україні!*



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників; а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Регістраційне 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!