

УДК 616.69-008.

Аванафил – новая молекула для лечения эректильной дисфункции на рынке Украины

В.В. Спиридоненко

ДУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Представленный обзор современных литературных источников по аванафилу в терапии эректильной дисфункции и сопутствующих ей некоторых патологий мужской половой системы указывает на перспективность применения данного препарата у сексологических пациентов, учитывая его высокую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: аванафил, аваналав, эректильная дисфункция, ингибиторы PDE-5.

Avanafil – a new means for treating erectile dysfunction in the Ukraine market

V.V. Spiridonenko

The presented review of modern literature on Avanafil in the treatment of erectile dysfunction and its accompanying certain pathologies of the male reproductive system indicates the promise of the use of this drug in sexological patients, given its high efficiency and safety.

Key words: avanafil, avanalav, erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors.

Аванафiл – новий засiб для лiкування еректильної дисфункцiї на ринку України

В.В. Спиридоненко

Представлений огляд сучасних лiтературних джерел з аванафiлу в терапiї еректильної дисфункцiї та супутнiх їй деяких патологiй чоловічої статевiї системи свiдчить про перспективнiсть застосування даного препарату в сексологiчних пацiєнтiв, з огляду на його високу ефективнiсть i безпеку.

Ключовi слова: аванафiл, аваналав, еректильна дисфункцiя, iнгiбiтори PDE-5.

Эректильная дисфункция (ЭД) – сложная, остросоциальная патология, поражающая сотни миллионов мужчин во всем мире [1]. Закономерным считается, что ЭД – это удел мужчин среднего и особенно старшего возраста, где она принимается как физиологическая данность. Важнейшую роль в формировании мировой статистики ЭД играет соматическая патология, некоторые нозологии из которой (метаболический синдром, сахарный диабет) имеют высокий риск развития тяжелых форм ЭД с необходимостью длительного и дорогостоящего лечения [2, 3]. В настоящее время отмечается возрастание случаев ЭД различного генеза у лиц молодого возраста, причем формы расстройства нередко имеют сложный этиопатогенез с необходимостью проведения инвазивных и дорогостоящих диагностических технологий [4].

Существующая в современном мире тенденция повышения частоты рисков развития ЭД очень заметна, что и диктует высокий спрос на качественные продукты фармацевтического рынка. Методы лечения ЭД варьируются от пероральной фармакотерапии различных по эффективности и химической формуле веществ до интракавернозных инъекций, внутриуретральных гелей, вакуумных устройств, а также хирургического варианта установки протеза полового члена. Глобальная модификация терапии ЭД, которая произошла на протяжении последних 25 лет, связана с применением ингибитора фосфодиэстеразы-5 (PDE-5) силденафила, который стал осуществленной мечтой мужчин и революционной технологией, позволившей получить эрекцию даже в крайне безнадежных случаях.

Накопленные за эти годы знания о силденафиле указывают на высокую эффективность ингибиторов PDE-5, их комплаентность, легкую доступность и относительную безопасность [5]. Сегодня независимо от этиологии ЭД может быть успешно устранена у большинства пациентов с помощью пероральных ингибиторов PDE-5, и выбор между ними должен основываться на конкретных соображениях и

предпочтениях пациента [6]. Учитывая накопленный мировой опыт терапии силденафилом, в научной литературе отмечается ряд нежелательных эффектов, возникающих после его применения.

Ингибиторы PDE-5 представляют собой первую линию лечения ЭД. Существует мнение, что практически каждый второй пациент демонстрирует некоторую степень неудовлетворенности лечением, а до 30% получавших их не отмечают нужной клинической реакции при применении любого из доступных в настоящее время ингибиторов PDE-5 [7]. Дальнейшее усовершенствование фармацевтических технологий производства дало возможность выделить более селективные молекулы, нежели представители первого поколения ингибиторов PDE-5, которые в настоящее время активно внедряются в протоколы лечения и являются основой пероральной терапии ЭД. Это варденафил, тадалафил, уденафил и аванафил.

Несколько новых ингибиторов PDE-5, среди которых аванафил (TA-1790), ломенафил, мироденафил, уденафил, SLX-2101, JNJ-10280205 и JNJ-10287069, были недавно одобрены и представлены на рынке США или находятся на заключительных стадиях их разработки. Аванафил был разработан VIVUS Inc. (Mountain View, CA, USA), получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для использования в лечении ЭД. В фазе II и фазе III клинических испытаний он показал эффективность, хорошую переносимость, благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические профили [8]. Хорошую переносимость, а также минимальные побочные эффекты, по сравнению с силденафилом, отмечают многие исследователи, что вызывает определенные надежды [9].

Как один из новых продуктов 2-го поколения ингибиторов PDE-5, используемый в странах Европы и Америки, в нашей стране аванафил только внедряется. Несмотря на простоту использования, эффективность и переносимость доступных ингибиторов PDE-5, многие мужчины прекра-

щают их использование, что обычно связано с недостаточной эффективностью или развитием нежелательных явлений. Методами фармакологического контроля содержания аванафила являются количественное (жидкостная хроматография и масс-спектрометрия) и качественное (жидкостная хроматография, масс-спектрометрия с ионной ловушкой времени сигнала) его содержание в выбранном субстрате с высокой точностью [10]. Данный препарат одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения эректильной дисфункции, является безопасной и эффективной альтернативой своим предшественникам [11].

Поскольку аванафил – относительно новый препарат, известно небольшое количество научной литературы, которая ограничивает параметры поиска в базе данных PUBMED. Согласно проведенному анализу научных источников по критериям данных клинических испытаний, химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, уровня безопасности, а также эффективность препарата, фармакологический профиль аванафила характеризуется минимальным уровнем побочных эффектов [12]. Важным доводом в пользу его высокой эффективности служит факт сокращения времени начала действия по сравнению с препаратом 1-го поколения в среднем в два раза, что дает возможность расширения образа более спонтанной сексуальной жизни у пациентов с ЭД [7].

Согласно данным мета-анализа результатов рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований аванафила при ЭД было установлено, что он является мощным, высокоселективным ингибитором PDE-5, эффективностью которого сравнима с таковой у доступных на рынке ингибиторов PDE-5 как при первом приеме, так и после применения других препаратов этой группы. **В настоящее время аванафил представляет собой единственный селективный ингибитор изофермента PDE-5 с более низкой частотой побочных эффектов** по сравнению с другими препаратами данной группы, с развитием эффективности в течение приблизительно 15 мин после применения внутрь.

Согласно данным мета-анализа, в общей популяции пациентов с ЭД, пациентов с сахарным диабетом, осложненным ЭД, а также лиц с ЭД, развившейся после радикальной простатэктомии, применение аванафила демонстрировало статистически значимое улучшение эректильной функции (IEF) и исходов лечения (SEP2 и SEP3) с хорошим профилем комплаенса и низким уровнем побочных эффектов [13]. В одном из исследований у пациентов, перенесших нервосохраняющую простатэктомию, реабилитация ЭД с помощью аванафила при сравнении с силденафилом характеризовалась большим профилем толерантности, более низким уровнем побочных эффектов и случаев прекращения терапии из-за нежелательных явлений [14].

Систематический обзор литературы и мета-анализ оценки эффективности/безопасности аванафила для лечения ЭД по данным опубликованных в MEDLINE, EMBASE и Кокрановском регистре исследований (четыре рандомизированных контролируемых исследования, n=1381 пациента) установил, что препарат в дозе 100 мг был достоверно эффективнее плацебо (в среднем в 3 раза), дозы 100 или 200 мг являются хорошо переносимыми. Конкретные нежелательные явления с аванафилом включали покраснение лица, а также головную боль у пациентов, принимающих аванафил в дозе 200 мг [15].

Научные комментарии в одном из исследований относительно необходимости более широкого применения аванафила были обусловлены фактом частой отмены ингибиторов PDE-5 в связи с наличием нежелательных явлений. В опубликованных до 2016 года пяти различных пла-

цебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях по аванафилу (включая 1379 пациентов, принимавших его, и 605 пациентов группы плацебо) он в 3 раза превосходил плацебо в определении успешного полового акта. Повторный анализ данных позволил исследователям утверждать, что при одинаковой эффективности с ингибиторами PDE-5 первого поколения аванафил имеет меньшую частоту побочных эффектов. В работе указывается, что аванафил теоретически гарантирует низкий уровень отказа от препарата из-за побочных эффектов, обеспечивая естественный профиль действия и низкий уровень нежелательных явлений. [16].

По результатам поиска в базах MEDLINE, International Pharmaceutical Abstracts, ClinicalTrials.gov и Google Scholar (включительно по июль 2013 года) были отобраны статьи, где указывается, что **аванафил, являясь высокоселективным конкурентным антагонистом циклического гуанозинмонофосфата и ингибитором PDE-5, характеризуется быстрой (Тmax от 30 до 45 мин) абсорбцией с конечным периодом полувыведения в течение 5 ч после перорального введения, что не требует корректировки дозы в зависимости от почечной функции, функции печени и возраста.** Клинические испытания показывают, что аванафил в дозах 100 и 200 мг эффективно улучшает профиль сексуальных контактов и оценки уровня эректильной функции среди мужчин в рамках Международного индекса эректильной функции (МИЭФ). Наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических испытаниях аванафила, были головная боль, приливы, заложенность носа, симптомы назофарингита, синусита и диспепсии [17].

В обзоре результатов применения коммерческих продуктов (STENDRA™, SPEDRA™, Zepreel™) у пациентов с ЭД указывается на то, что, являясь пероральным ингибитором PDE-5, аванафил оказывает быстрый эффект. В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании пациенты, принимавшие аванафил в дозе 50, 100 и 200 мг получили достоверный эффект по сравнению с плацебо, с наиболее выраженными показателями при дозах 100 и 200 мг. Интересным является факт, что примерно 2/3 попыток проведения полового акта, предпринятых в интервалах до 15 мин или более чем через 6 ч после применения препарата, были успешными, по сравнению с примерно 1/4 попыток, предпринятых в течение этих периодов времени лицами, получавшими плацебо. В объединенном анализе трех клинических испытаний менее 2% пациентов, получавших аванафил и плацебо, прекратили лечение из-за нежелательных явлений. Во время продолжительного лечения в течение >52 недель лишь около 2% пациентов прекратили лечение из-за нежелательных явлений [18].

Интересно экспериментальное исследование влияния аванафила, силденафила и тадалафила на пещеристые тела крыс и человека с измерением уровней циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в тканях. Было установлено, что аванафил потенцировал релаксационные ответы на ацетилхолин и EFS в человеческом пещеристом теле человека с 3-кратным увеличением уровней цГМФ. По сравнению с силденафилом, аванафил и тадалафил были эффективнее при более низких концентрациях в пещеристой ткани человека. Измерения внутрикавернозного давления (ICP) и среднего артериального давления (МАР) у крыс in vivo установило, что аванафил увеличивал ICP/МАР, с максимальным релаксационным ответом в пещеристой ткани грызунов с 3-кратным увеличением концентрации цГМФ. В выводах авторы исследования in vivo/in vitro на людях и крысах предполагают способность аванафила к релаксации пещеристой ткани и эрекции посред-

ством NO-cGMP-пути [19]. Исследование, посвященное оценке кавернозной гемодинамики у новорожденных крыс с индуцированным СД 2-го типа, осложненным ЭД, установило, что интракавернозная инъекция аванафила крысам с СД-2 привела к частичному улучшению эректильной реакции [20].

Было проведено сравнение эффективности и безопасности различных доз аванафила при лечении ЭД с помощью МИЭФ, шкалы эректильной функции (IIEF-EF), вопросов 2 и 3 по профилю сексуальной встречи (SEP) и нежелательных явлений с помощью парного и сетевого мета-анализа. По результатам пяти исследований с участием 2225 пациентов парный мета-анализ показал, что аванафил был более эффективен, чем плацебо, в улучшении IIEF-EF (средняя разница [MD]: 4,47; 95% доверительный интервал [CI]: 3,51–5,43), SEP-2 (MD: 17,41; 95% CI: 14,03–20,79) и SEP-3 (MD: 20,01; 95% CI: 22,98–37,22) с очевидной зависимостью от дозы. Эффективность результатов значительно отличалась в группах, получавших аванафил по 50 мг и 100 мг, а также в группах, получавших его по 50 мг и 200 мг для всех результатов. Никаких существенных различий в безопасности между различными группами дозировки не было обнаружено, а увеличение дозы связано со значительным повышением эффективности без значительного возрастания неблагоприятных явлений [21].

В проспективном многоцентровом неинвазивном исследовании AVANTI были оценены критерии отбора ингибитора PDE-5 аванафила и изучена его приемлемость у пациентов с ЭД (n=1804, средний возраст 58,0 года). Врачи и пациенты чаще указывали на аванафил как на быстродействующее вещество в 70,6% и 78,6% соответственно. Благоприятный профиль побочных эффектов указывался пациентом в 62,7%, врачом в 48,4%. Склонность к предпочтению лечению более современным ингибитором PDE-5 (аванафил) отметили 41,2% врачей и 56,7% пациентов, и те, и другие оценили препарат как эффективный и хорошо переносимый [22].

Аванафил отличается от других ингибиторов PDE-5 более быстрым началом развития эффекта и более высокой специфичностью к PDE-5 по сравнению с другими ее подтипами [23].

Ингибиторы PDE-5 по-прежнему остаются предпочтительным лечением для пациентов, поскольку они наименее инвазивны, не говоря уже о том, что они могут назначаться не урологами. Это и способствовало внедрению новых лекарств с меньшим количеством побочных эффектов. Репидный эффект аванафила сделал его предпочтительным по сравнению с другими ингибиторами PDE-5 у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний [24].

Хотя ЭД эффективно лечится у большинства пациентов с помощью ингибиторов PDE-5, именно риск развития побочных эффектов (головная боль, приливы и нарушения зрения) определяет выбор препарата у лиц с выраженной соматической патологией. **При опросе пациентов с ЭД, принимавших аванафил, была установлена его безопасность и эффективность с быстрым началом действия и менее выраженными нарушениями зрения, чем у других представителей этой группы.** Аванафил предлагают использовать в качестве альтернативы у пациентов, испытывающих эффект нарушения зрения при использовании других ингибиторов PDE-5 [6].

Интерес представляют результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 158 корейских мужчин с ЭД, рандомизированных по плацебо и применению 50, 100 и 200 мг аванафила, назначаемого по требованию в течение 8 нед. Первичным результатом была оценка домена эректильной функции

по опроснику МИЭФ, а вторичные результаты включали изменения во всех результатах доменов МИЭФ по сравнению с базовым уровнем, вопросы профиля сексуального контакта 2-5 (SEP2-5), тест Глобальной оценки эффективности (GEAQ), а также число субъектов, у которых показатель домена эректильной функции на 8-й неделе был ≥ 26 . После 8-недельного курса лечения дозовые группы (за исключением 50 мг аванафила) набрали значительно больше баллов от исходного уровня по показателю эректильной функции МИЭФ, нежели лица в группе плацебо. Различия между группами, получавшими аванафил и плацебо, были значимыми в вопросах профиля сексуального контакта 2 (SEP2 при 100 и 200 мг) и SEP3-5 (200 мг). Различия в ответе GEAQ «Да» были также достоверно лучшими в группах аванафила с 100 и 200 мг. Показатели нормальной эректильной функции в конце исследования у лиц, получавших аванафил 200 мг, достоверно отличались от группы плацебо. Большинство связанных с лечением нежелательных явлений были легкими и разрешались спонтанно [25].

Согласно результатам опроса 136 итальянских урологов об эффективности лечения ЭД ингибиторами PDE-5 и показаний к применению аванафила, были сформированы следующие рекомендации по его применению:

- 1) пациентам рекомендуется использовать дозу 200 мг с первого приема;
- 2) при использовании самой высокой дозы (200 мг) аванафил демонстрирует благоприятный профиль переносимости с эффективностью, сходной с эффективностью других агентов;
- 3) пациентам следует рекомендовать применение аванафила за 30–45 мин до или через 2 ч после еды;
- 4) интервал эффективности аванафила составляет от 30 мин до 6 ч после применения, что квалифицирует эту молекулу как новый препарат с промежуточной продолжительностью действия;
- 5) аванафил в дозе 50–100 мг/сут может быть вариантом для длительного применения при показаниях.

Авторы исследования утверждают, что среди ингибиторов PDE-5 аванафил является новым средством с промежуточной продолжительностью действия, характеризующийся высокой эффективностью и хорошей переносимостью даже при самой высокой дозе (200 мг) [26].

Аванафил во многих современных научных работах выступает как альтернативный вариант лечения первой линии у мужчин с ЭД различного генеза [27, 28].

Интересной и недостаточно изученной проблемой является применение ингибиторов PDE-5 (силденафил, тadalafil, варденафил и аванафил) в качестве средств для лечения ЭД, легочной артериальной гипертензии и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у спортсменов, которое в настоящее время допускается регламентом Всемирного антидопингового агентства (WADA). В исследованиях *in vitro* и *in vivo* сообщалось о различных эффектах PDE-5 на сердечно-сосудистую, мышечную, метаболическую и нейроэндокринную системы, со значимым потенциалом повышения работоспособности здоровых спортсменов во время тренировок и соревнований. Сегодня проводятся научные исследования по изучению эргогенного воздействия PDE-5 на производительность во время занятий, имитирующих реальные спортивные ситуации, с целью выяснения необходимости включения этой группы в список допингов, запрещенных WADA. Это связано с опасениями, что некоторые здоровые спортсмены могут злоупотреблять PDE-5 с целью получения несправедливого преимущества над своими конкурентами [29].

Существующая лекарственная форма аванафила, молекулярно диспергированного на твердых самоземлюлиру-

ющих наносистемах, была разработана с целью улучшения его пероральной биодоступности. Авторы исследования указывали на то, что состав химически и физически остается стабильным в течение 6 мес, а в эксперименте с кроликами обеспечивает 3,2-кратное увеличение биодоступности этой формы по сравнению с обычными коммерческими препаратами аванафила [30, 31].

Известны научные данные 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности аванафила через 15 мин после применения у мужчин с ЭД разной степени (145 мужчин в группе плацебо, 147 принимавших аванафил 100 мг и 148 – аванафил 200 мг по требованию). Исследование статистики сексуальных попыток у субъектов, получивших эрекцию, достаточную для проникновения во влагалище в течение 15 мин после введения дозы, установило достоверно большее среднее значение успешных попыток полового акта при применении аванафила 100 мг (25,9%,) и 200 мг (29,1%) в сравнении с плацебо (14,9%; $p < 0,001$). Побочные эффекты, возникающие при лечении, включали головную боль, симптомы назофарингита и заложенность носа легкой или средней степени тяжести. Это дало возможность авторам исследования утверждать, что аванафил был эффективен в течение приблизительно 15 мин от введения по сравнению с плацебо. Статистически значимая разница в процентах успешных половых актов была продемонстрирована уже через 10 мин от перорального применения [32].

Результаты I фазы двойного слепого рандомизированного исследования на здоровых мужчинах ($n=106$) с целью определения величины и продолжительности гемодинамического взаимодействия аванафила при совместном приеме с глицерилтринитратом (NTG) по сравнению с силденафилом и плацебо установили, что аванафил и силденафил не оказывают существенного влияния на АД и ЧСС при назначении здоровым мужчинам ≥ 8 ч (аванафил) или ≥ 12 ч (силденафил) до введения сублингвальной дозы NTG. Авторы исследования указывают на то, что результаты могут отличаться в популяциях с известным сосудистым заболеванием, особенно в случаях одновременной фармакотерапии по этому поводу [33].

Проведенное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование у мужчин с СД, осложненным ЭД, установило высокую эффективность аванафила с незначительным уровнем побочных эффектов, что позволяет его применять в терапии указанных осложнений. После применения аванафила в дозах 100 и 200 мг отмечено достоверное улучшение эректильной функции по шкале

МИЭФ по сравнению с группой плацебо и временем возможности коитуса от 15 мин до 6 ч от начала применения. К наиболее отмечаемым неблагоприятным событиям при назначении аванафила авторы исследования отнесли головную боль, симптомы ринофарингита, гиперемии лица и заложенности пазух носа [34].

Как отмечалось выше, аванафил обладает благоприятным профилем селективности к PDE-5 по сравнению с другими представленным на рынке ингибиторами PDE-5. В одном из исследований указывается, что аванафил способен специфически ингибировать активность PDE-5, он более селективен (в 121 раз) к PDE-6, чем силденафил и варденафил (от 16 до 21 раза), а также демонстрирует превосходную селективность к PDE-1 (более чем в 10 000 раз) по сравнению с силденафилом (в 375 раз). Аванафил показал более высокую селективность, чем тадалафил (более 19 000 против 25 раз) в отношении PDE-11, а также и в отношении разных других PDE [35].

Как известно, аванафил является релаксантом гладких мышц, что используется в лечении ЭД, однако его ингибирующее действие на сократимость мышц детрузора практически не изучалось. Авторы одного из исследований указывают на то, что в эксперименте аванафил подавляет сократительную способность изолированной мышцы козляного детрузора. В их исследовании было установлено, что аванафил тормозит сократительную способность изолированного детрузора, ингибируя PDE-5, с повышением клеточного уровня цГМФ и активацией цГМФ-зависимой протеинкиназы. Это открывает перспективы в лечении гиперэректильного мочевого пузыря [36].

В Украине аванафил активно внедряется в практику терапии ЭД с возможной перспективой использования данного ингибитора PDE-5 в качестве препарата второй линии при некоторых урологических заболеваниях (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, синдром хронической тазовой боли). Большой упор при этом делается на его эффективность и высокий профиль безопасности второго поколения ингибиторов PDE-5.

Единственным коммерческим препаратом аванафила, официально зарегистрированным и доступным для заказа и покупки в аптеках Украины является **Аваналав (АТ «Киевский витаминный завод»)**. Основываясь на вышеуказанных преимуществах аванафила, лекарственный препарат Аваналав составляет разумную альтернативу уже присутствующим на рынке Украины представителям группы ингибиторов PDE-5, используемых для улучшения эректильной функции.

Сведения об авторе

Спирidonенко Владимир Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гурженко ЮМ., Спирidonенко ВВ. (2018) 20-й Конгресс Европейского товарищества сексуальной медицины // Здоровье мужчины, № 1 (64), С. 13-17.
2. Спирidonенко ВВ. (2010) Эффективность экстракта якорцев стреляющихся при эректильной дисфункции у лиц с сахарным диабетом // Здоровье мужчины, № 2 (33), С. 3-6.
3. Горпинченко ИИ., Гурженко ЮН., Спирidonенко ВВ., Гурженко АЮ. (2012) Результаты применения экстракта якорцев стелющихся у мужчин с метаболическим синдромом, осложненным эректильной дисфункцией // Здоровье мужчины, № 3, С. 72-74.
4. Горпинченко И.И. (2002) Эректильная дисфункция: диагностика и современные методы лечения // Здоровье мужчины, № 1, С. 9-11.
5. Гурженко ЮМ. (2017) Клінічний довід застосування препарату Зидена у терапії еректильної дисфункції // Здоровье мужчины, № 4 (63), С. 54-61.
6. Evans JD, Hill SR. (2015) A comparison of the available phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: a focus on avanafil. Patient Prefer Adherence. Aug 12;9:1159-64.
7. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Serino A, La Croce G, Russo A, Damianno R, Montorsi F, Salonia A. (2016) Avanafil – a further step to tailoring patient needs and expectations. Expert Rev Clin Pharmacol. Sep;9(9):1171-81.
8. Kedia GT, Uckert S, Assadi-Pour F, Kuczyk MA, Albrecht K. (2013) Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. Ther Adv Urol. Feb;5(1):35-41.
9. Segal R, Burnett AL. (2012) Avanafil for the treatment of erectile dysfunction. Drugs Today (Barc). Jan;48(1):7-15.
10. Can NÖ. (2018) Development of Validated and Stability-Indicating LC-DAD and LC-MS/MS Methods for Determination of Avanafil in Pharmaceutical Preparations and Identification of a Novel Degradation Product by LCMS-IT-TOF. Molecules. Jul 19;23(7).
11. Zurawin JL, Stewart CA, Anaisie JE, Yafi FA, Hellstrom WJ. (2016) Avanafil for the treatment of erectile

- dysfunction. *Expert Rev Clin Pharmacol.* Sep;9(9):1163-70.
12. Avanafil for erectile dysfunction. (2019) *Aust Prescr.* 2019 Jun;42(3):113-114.
13. Egui-Rojo MA, Moncada-Iribarren I, Carballido-Rodríguez J, Martínez-Salamanca JI. (2014) Avanafil for the treatment of erectile dysfunction. An updated review. *Arch Esp Urol.* Dec;67(10):839-47.
14. Della Camera PA, Tellini R, Cito G, Rastrelli G, Maggi M, Chini T, De Nunzio C, Altieri VM, Serni S, Gacci M, Natali A. (2019) Efficacy and safety of avanafil 200 mg versus sildenafil 100 mg in the treatment of erectile dysfunction after robot-assisted unilateral nerve-sparing prostatectomy: A prospective multicentre study. *Urologia.* Aug 23;391560319867809.
15. Cui YS, Li N, Zong HT, Yan HL, Zhang Y. (2014) Avanafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* May-Jun;16(3):472-7.
16. Corona G, Rastrelli G, Burri A, Janini EA, Maggi M. (2016) The safety and efficacy of Avanafil, a new 2(nd) generation PDE5i: comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.*;15(2):237-47.
17. Kyle JA, Brown DA, Hill JK. (2013) Avanafil for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother.* Oct;47(10):1312-20.
18. Sanford M. (2013) Avanafil: a review of its use in patients with erectile dysfunction. *Drugs Aging.* 2013 Oct;30(10):853-62.
19. Gur S, Sikka SC, Pankey EA, Lasker GF, Chandra S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. (2015) Effect of avanafil on rat and human corpus cavernosum. *Andrologia.* Oct;47(8):897-903.
20. Yilmaz D, Bayatli N, Un O, Kadowitz PJ, Sikka SC, Gur S. (2014) The effect of intracavernosal avanafil, a newer phosphodiesterase-5 inhibitor, on neonatal type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. *Urology.* Feb;83(2):508.e7-12.
21. Wang H, Yuan J, Hu X, Tao K, Liu J, Hu D. (2014) The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Med Res Opin.* Aug;30(8):1565-71.
22. Berges R, Schremmer D, Limberg R. (2017) Avanafil for the treatment of erectile dysfunction in practice. Non-interventional study AVANTI. *MMW Fortschr Med.* Jun;159 (Suppl 5):16-21.
23. Burke RM, Evans JD. (2012) Avanafil for treatment of erectile dysfunction: review of its potential. *Vasc Health Risk Manag.*;8:517-23.
24. Katz EG, Tan RB, Rittenberg D, Hellstrom WJ. (2014) Avanafil for erectile dysfunction in elderly and younger adults: differential pharmacology and clinical utility. *Ther Clin Risk Manag.* 2014 Aug 27;10:701-11.
25. Park HJ, Kim SW, Kim JJ, Lee SW, Paick JS, Ahn TY, Park K, Park JK, Park NC. (2017) A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multi-Center Therapeutic Confirmatory Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Avanafil in Korean Patients with Erectile Dysfunction. *J Korean Med Sci.* Jun;32(6):1016-1023.
26. Mirone V, Fusco F, Parazzini F, Zucchi A. (2016) A survey on the experience of 136 Italian urologists in the treatment of erectile dysfunction with PDE5 inhibitors and recommendations for the use of Avanafil in the clinical practice. *Arch Ital Urol Androl.* Jul 4;88(2):128-32.
27. Avanafil (Stendra)-another PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. (2014) *Med Lett Drugs Ther.* May 12;56(1442):37-8.
28. Limin M, Johnsen N, Hellstrom WJ. (2010) Avanafil, a new rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* Nov;19(11):1427-37.
29. Di Luigi L, Sansone M, Sansone A, Ceci R, Duranti G, Borriore P, Crescioli C, Sgrò P, Sabatini S. (2017) Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors, Sport and Doping. *Curr Sports Med Rep.* Nov/Dec;16(6):443-447.
30. Soliman KA, Ibrahim HK, Ghorab MM. (2016) Formulation of avanafil in a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced oral delivery. *Eur J Pharm Sci.* Oct 10;93:447-55.
31. Soliman KA, Ibrahim HK, Ghorab MM. (2016) Effect of different polymers on avanafil- β -cyclodextrin inclusion complex: in vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* Oct 15;512(1):168-177.
32. Hellstrom WJ, Kaminetsky J, Belkoff LH, Goldstein I, Tursi JP, Uy J, Peterson CA, Bowden CH, Day WW. (2015) Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol.* Aug;194(2):485-92.
33. Swearingen D, Nehra A, Morelos S, Peterson CA. (2013) Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context.* Feb 26;212-248.
34. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, Karlin GS, Bowden CH, Peterson CA, Trask BA, Day WW. (2012) Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* Sep;87(9):843-52.
35. Kotera J, Mochida H, Inoue H, Noto T, Fujishige K, Sasaki T, Kobayashi T, Kojima K, Yee S, Yamada Y, Kikkawa K, Omori K. (2012) Avanafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for erectile dysfunction. *J Urol.* Aug;188(2):668-74.
36. Dhruva A, Hamsavardhini VK, Kamatham S, Kataria A, Kumar A, Shanthi M, Peedicayil J. (2019) Avanafil Inhibits the Contractility of the Isolated Caprine Detrusor Muscle. *Int J Appl Basic Med Res.* Oct-Dec;9(4):231-235.

Статья поступила в редакцию 17.12.2019