

NOVINKY VO FARMAKOLÓGII EREKILNEJ DYSFUNKCIE A PREDČASNEJ EJAKULÁCIE: AVANAFIL A DAPOXETÍN

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

Erektálna dysfunkcia a predčasná ejakulácia patria k najčastejším sexuálnym dysfunkciám v mužskej populácii. Obe tieto poruchy predstavujú zložitý terapeutický problém. Preto sa intenzívne hľadajú možnosti účinnej farmakoterapie. V tomto článku informujeme o dvoch nových liekoch – avanafil, určenom na liečbu erektilnej dysfunkcie, a dapoxetín, ktorý predstavuje novú možnosť terapie ejaculatio praecox.

EREKILNÁ DYSFUNKCIA

Najčastejšou sexuálnou dysfunkciou u mužov je erektilná dysfunkcia (ED) – nedostatočná schopnosť dosiahnutia erekcie. S týmto problémom sa zaiste niekedy v živote stretávajú väčšina mužov. Ako klinicky relevantná erektilná dysfunkcia sa označuje stav, keď erekcia opakovane nedosahuje tú úroveň, ktorá by bola dostatočná na uspokojivé spojenie pohlavných orgánov. Výskyt porúch erekcie sa zvyšuje s vekom, najmä u mužov po štyridsiatke. V massachusettskej štúdii, do ktorej boli zaradení muži vo veku 40–70 rokov, sa ukázalo, že celoživotná prevalencia porúch erekcie je v mužskej populácii vyššia ako 52 %. V prieskume medzi českými mužmi z roku 2004 uviedol niektorú z foriem porúch erekcie každý druhý muž vo veku 35–65 rokov; každý desiaty muž podľa tejto štúdie trpí úplnou stratou erekcie. Porucha erekcie môže byť izolovaná, pričom ostatné sexuálne funkcie sú neporušené, ale väčšinou je ED kombinovaná so zníženou vzrušivosťou alebo ďalšími sexuálnymi dysfunkciami, predovšetkým so zníženou sexuálnou apetenciou, alebo s predčasnou ejakuláciou.

Z hľadiska miery dysfunkcie sa rozlišuje kompletná a inkompletná forma ED. Pri kompletnej poruche je erekcia nedostatočná nielen pri koite, ale i pri nekoitálnej stimulácii, napr. masturbácii. V klinickej praxi sú najčastejšie poruchy, ktoré sa prejavujú len pri pohlavnom styku. Pri kompletnej forme je príčina obvykle organická (napr. vazogénna, neurogénna), pri nekompletnej ide o multifaktoriálnu etiológiu, okrem organických bývajú prítomné i psychické faktory, partnerské a sociálne. Pri oboch subtypoch môžu mať úlohu niektoré ochorenia súvisiace s cievnym systémom, napr. kardiovaskulárne choroby alebo diabetes mellitus.

Terapiu ED možno rozdeliť podľa miery invazivity na neinvazívne metódy (perorálna farmakoterapia, podtlakové erektoary), miniinvazívne (injekčná alebo transuretrálna farmakoterapia) a invazívne (implantácia penilnej protézy). Ak sa nájde základná príčina v pridruženom ochorení (napr. hypertenzia), neznamená to automaticky zmiznutie ťažkostí s erekciou.

INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY 5

Keďže je prevaha prípadov ED vazogénneho pôvodu v dôsledku endotelovej dysfunkcie a špongiovitých telies penisu, sú liekom prvej voľby látky ovplyvňujúce túto dysfunkciu – inhibítory fosfodiesterázy 5. Mechanizmus vzniku erekcie spočíva v produkcii oxidu dusnatého (NO) v corpus cavernosum v priebehu sexuálnej stimulácie. V bunkách hladkého svalstva trabekúl a arteriálnej steny NO aktivuje guanylátcyklázu, ktorá prispieva ku vzniku guanosinmonofosfátu (cGMP). Ten umožňuje uvoľnenie hladkého svalstva v corpus cavernosum a zvýšenie prítoku krvi. Za degradáciu cGMP je zodpovedný enzým cGMP-špecifická fosfodiesteráza typu 5 (PDE5); inhibícia tohto enzýmu tak podporuje prítok krvi do kavernóznych telies a erekciu. Toto zistenie viedlo k vývoju dnes dominantnej skupiny liekov – inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i). Tieto lieky podporujú relaxáciu hladkej svaloviny kavernóznych telies penisu a priaznivo ovplyvňujú hemodynamiku erekcie. Účinok PDE5i závisí od adekvátnej sexuálnej stimulácie (vizuálna, taktálna, psychická). Ku klasickým liekom tej-



to skupiny patrí sildenafil, vardenafil, tadalafil. Už vyše desaťročné skúsenosti s týmito liekmi ukázali ich relatívne dobrú účinnosť (52–66 %), načasovanie podania pred zamýšľaným koitom sa pohybuje medzi 30–120 min. Problémom sú nežiaduce účinky bežne predpisovaných PDE5i: poruchy videnia, priapizmus, muskuloskeletálna bolesť, poruchy v oblasti krvného tlaku a pulzovej frekvencie. Tieto nežiaduce účinky súvisia s nedostatočnou selektivitou týchto liekov voči izoenzýmu PDE5 (preto môže dochádzať napr. k ovplyvneniu PDE1 v myokarde, PDE6 v retine, PDE11 v kostrovom svalstve). Snaha o čo najväčšiu selektivitu k PDE5 viedla k vývoju nového lieku tejto skupiny – avanafilu.

AVANAFIL VYSOKO SELEKTÍVNY INHIBÍTOR PDE5

Avanafil je veľmi selektívny a silný inhibítor špecifickej fosfodiesterázy 5. typu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Akonáhle sexuálna stimulácia vyvolá lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, dôjde vďaka inhibícii PDE5 avanafilom k zvýšeniu hladiny cGMP v corpus cavernosum penisu. Výsledkom je uvoľnenie hladkých svalov a prekrvenie tkanív penisu, čo navodí erekciu. Avanafil (podobne ako celá skupina inhibítorov PDE5) nie je účinný bez sexuálnej stimulácie. Na rozdiel od iných liekov z tejto skupiny je silne selektívny k PDE5 (100-krát nižší účinok na PDE6; 1000-krát nižší účinok na PDE4, PDE8 a PDE10; 5 000-krát nižší účinok na PDE2 a PDE7; 10 000-krát nižší účinok na PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Z hľadiska bezpečnosti je dôležité, že avanafil má 100-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, ktorý sa nachádza v sietnici a umožňuje fototransdukciu. Z hľadiska kardiovaskulárnej bezpečnosti je dôležité, že avanafil má asi 20 000-násobne vyššiu selektivitu pre PDE5 v porovnaní s PDE3, enzýmu nachádzajúcemu sa v myokarde a cievach; PDE3 sa podieľa na riadení srdcovej kontraktility. V štúdiu s penilnou pletyzmografiou vyvolal avanafil 200 mg erekciu dostatočnú na prienik, u niektorých mužov už za 20 minút po podaní dávky, a celková reakcia týchto osôb na avanafil bola v časovom intervale 20–40 minút štatisticky významná v porovnaní s placebom.

V klinických štúdiách sa hodnotil účinok avanafilu na schopnosť mužov s ED dosiahnuť a udržať erekciu postačujúcu pre uspokojivú sexuálnu aktivitu. Hod-



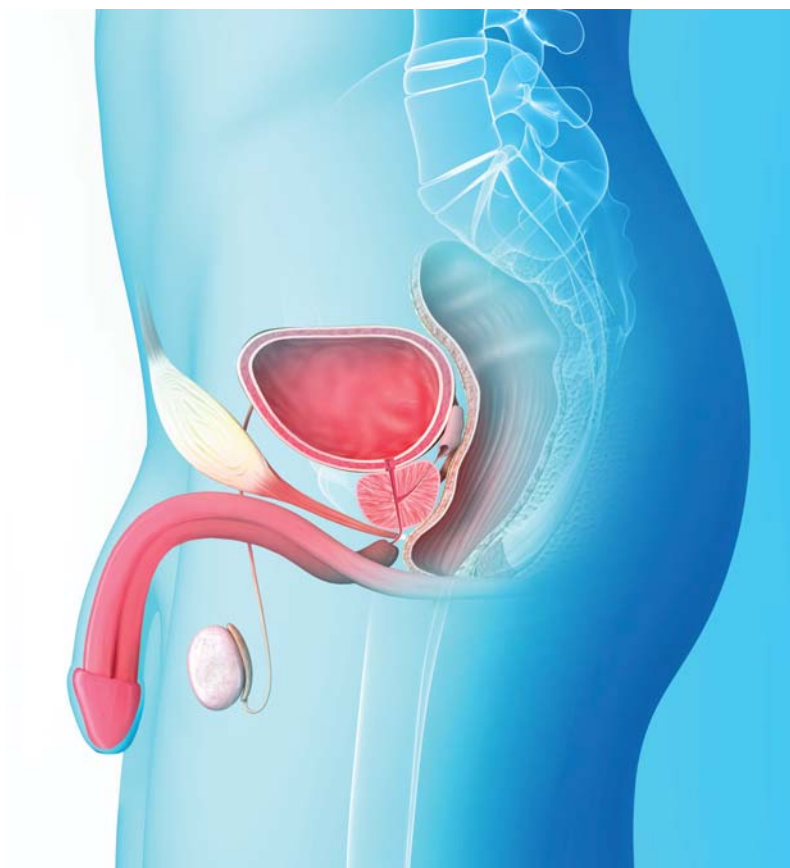
notil sa v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami, pričom tieto štúdie trvali až 3 mesiace a bola do nich zaradená všeobecná populácia s ED, pacienti s ED a s diabetom 1. alebo 2. typu a pacienti s ED po bilaterálnej radikálnej prostatektómii so zachovaním inervácie. Avanafil sa podával celkovo 1168 pacientom podľa potreby v dávkach 50 mg, 100 mg a 200 mg. Pacienti užíli 1 dávku hodnoteného prípravku asi 30 minút pred začatím sexuálnej aktivity. Okrem toho bola zaradená podskupina pacientov s ED do otvorenej predĺženej štúdie; avanafil sa im rámci podával 493 pacientom počas najmenej 6 mesiacov a 153 pacientom počas najmenej 12 mesiacov. Dávka avanafilu bola spočiatku 100 mg a na základe vlastnej individuálnej reakcie na liečbu mohli pacienti kedykoľvek počas štúdie požiadať o zvýšenie dávky avanafilu až na 200 mg, alebo o zníženie na 50 mg. Vo všetkých štúdiách sa preukázala v porovnaní s placebo pri všetkých dávkach avanafilu signifikantne lepšia účinnosť, ktorá trvala i pri dlhodobej liečbe. U všeobecnej populácie s ED bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému koitu asi 47 % v skupine užívajúcej 50 mg avanafilu, 58 % v skupine užívajúcej 100 mg avanafilu a 59 % v skupine užívajúcej 200 mg avanafilu, kým úspešnosť v skupine placebo bola len 28 %. U mužov s diabetom 1. alebo 2. typu bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému pohlavnému styku asi 34 % v skupine užívajúcej 100 mg avanafilu a 40 % v skupine užívajúcej 200 mg avanafilu, v porovnaní s tým úspešnosť v skupine užívajúcej placebo bola len 21 %. U mužov s ED po bilaterálnej radikálnej prostatektómii so zachovaním inervácie bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému pohlavnému styku asi 23 % v skupine užívajúcej 100 mg avanafilu a 26 % v skupine užívajúcej 200 mg avanafilu, v porovnaní s tým v skupine placebo len asi 9 %. Vo všetkých štúdiách s avanafilom bolo v porovnaní s placebo percento úspešných pokusov o pohlavný styk významne vyššie pri všetkých dávkach avanafilu. Prípravok s obsahom avanafilu je viazaný na lekársky predpis.

EJACULATIO PRAECOX

Predčasná ejakulácia (ejaculatio praecox, EP) sa zvyčajne zaraďuje medzi sexuálne dysfunkcie; môžu sa vyskytovať samostatne, ale tiež v kombinácii napr. s erektilnou dysfunkciou. Zahŕňa širokú škálu krátko trvajúceho pohlavného styku. Pri tomto stave dochádza k výronu semena niekedy už pred imisiou (ejaculatio ante portas), inokedy pri zavádzaní pohlavného údu do vagíny alebo po niekoľkých kopulačných pohyboch. EP možno definovať ako neschopnosť dostatočne oddialiť ejakuláciu, aby mohlo dôjsť k uspokojeniu z pohlavného styku. Ako sexuálnu dysfunkciu možno tieto stavy označiť len vtedy, ak ide o opakovaný, častý jav. Pre diagnózu je dôležitý fakt, že nemá ísť o následok dlhodobého chýbania sexuálnej aktivity. Prevalencia PE sa v mužskej populácii podľa rôznych údajov pohybuje medzi 22 a 30 %.

Etiológia EP je v posledných rokoch predmetom intenzívneho výskumu. V porovnaní s predošlým názorom, že v etiológii EP ide výhradne alebo predovšetkým o psychogénne, príp. interpersonálne príčiny, sa dnes zdôrazňujú biologické faktory, napr. hypersenzitivita glans penis, erektilná dysfunkcia, poruchy sérotonínovej transmisie. Práve posledný z menovaných faktorov bol predmetom podrobnejšieho skúmania. Ľudská ejakulácia je primárne sprostredkovaná sympatickým nervovým systémom. Výsledky výskumu naznačujú, že v etiológii EP môžu mať úlohu geneticky podmienené poruchy funkcie sérotonínových receptorov – hypersenzitivita 5-HT_{2C} receptora alebo hypersenzitivita 5-HT_{1A} receptora. Znížená sérotonínová transmisia môže viesť ku zníženiu prahu pre ejakuláciu, a tým aj k ejakulácii pri minimálnej stimulácii. Genetický podklad EP potvrdzujú aj štúdie, v ktorých sa ukázalo, že v príbuzenstve prvej línie pacientov s celoživotnou EP sa zvýšene vyskytujú jedinci s tou istou poruchou.

Kým predtým sa za základ terapie považovala len úprava partnerských sexuálnych pomerov alebo tzv. stláčacia technika, narastá v poslednej dobe význam farmakoterapie, založenej na uvedených etiologických faktoroch. Za optimálnu sa považuje kombinácia psychologickej/behaviorálnej intervencie s vhodnou



farmakoterapiou. Okrem lokálnych anestetík narastá význam selektívnych inhibítorov spätného vstrebávania sérotonínu (SSRI), ktorých užívanie vychádza zo spomínanej úlohy poruchy sérotonínovej neurotransmisie v etiológii EP; pri bežných antidepresívach z tejto skupiny ide však o užívanie off-label. Nedávno sa však na trh uviedol nový liek určený výslovne na terapiu EP – krátkodobo pôsobiaci SSRI dapoxetín.

DAPOXETÍN – KRÁTKODOBO PÔSOBIACI SSRI

Dapoxetín je prvý perorálny liek indikovaný na liečbu predčasnej ejakulácie; ide o krátkodobo pôsobiaci inhibítor spätného vstrebávania sérotonínu (SSRI). Mechanizmus jeho účinku spočíva v inhibícii neuronálneho spätného vychytávania sérotonínu, potenciácií účinku sérotonínu na receptoch, s následným zlepšením sérotonínovej transmisie a zvýšením prahu pre ejakuláciu, čo vedie k jej oddialeniu. Dapoxetín sa vyznačuje rýchlou absorpciou. Kým po 24 hodinách zostáva v plazme len 5 % podanej dávky, v doterajších off-label používaných SSRI je to 40 %. Dapoxetín bol testovaný v piatich dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy III, do ktorých bolo zahrnutých 6 081 pacientov. Štúdie preukázali, že dapoxetín s dávkou 30 alebo 60 mg, aplikovaný 1–2 hodiny pred koitom, je účinným a dobre tolerovaným liekom, ktorý prináša významné (až trojnásobné) predĺženie doby do ejakulácie (tzv. intravaginálna ejaculation latency time, IELT) i zlepšenie subjektívneho hodnotenia súložie, napr. pocitu kontroly nad ejakuláciou, znížený stres a zvýšenie spokojnosti z koitu. Nežiaduce účinky sú vzácne, pri výskyte napr. nauzey, mierne; v štúdiách pri dávke 30 mg prerušilo liečbu z týchto dôvodov len 4 % pacientov. Ako ukázali uvedené štúdie, dapoxetín predstavuje účinnú možnosť liečby pre pacientov s ejaculatio praecox. Prípravok s obsahom dapoxetínu je viazaný na lekársky predpis.

LITERATÚRA U AUTORA.