

# Novinky ve farmakoterapii

## erektilní dysfunkce a předčasné ejakulace: avanafil a dapoxetin

*Erektilní dysfunkce a předčasná ejakulace patří k nejčastějším sexuálními dysfunkcím v mužské populaci. Obě tyto poruchy představují složitý terapeutický problém, proto jsou intenzivně hledány možnosti účinné farmakoterapie. V tomto článku informujeme o dvou nových léčivech – avanafilu, určeném k léčbě erektilní dysfunkce, a dapoxetinu, který představuje novou možnost terapie ejaculatio praecox.*

### Erektilní dysfunkce

Nejčastější sexuální dysfunkcí u mužů je erektilní dysfunkce (ED) – nedostatečná schopnost dosažení erekce. S tímto problémem se alespoň někdy v životě setkává většina mužů. Jako klinicky relevantní erektilní dysfunkce se označuje stav, kdy erekce opakovaně nedosahuje té úrovně, která by byla dostatečná k uspokojivému spojení pohlavních orgánů. Výskyt poruch erekce se zvyšuje s věkem, zejména u mužů po čtyřicítce. V massachusettské studii, do níž byli zařazeni muži ve věku 40–70 let, se ukázalo, že celoživotní prevalence poruch erekce je v mužské populaci vyšší než 52 %. V průzkumu mezi českými muži z roku 2004 uvedl některou z forem poruch erekce každý druhý muž ve věku 35–65 let; každý desátý muž podle této studie trpí úplnou ztrátou erekce. Porucha erekce může být izolovaná, přičemž ostatní sexuální funkce jsou neporušeny, ale většinou je ED kombinována se sníženou vzrušivostí či dalšími sexuálními dysfunkcemi, především se sníženou sexuální apetencí nebo s předčasnou ejakulací.

Z hlediska míry dysfunkce se rozlišuje kompletní a inkompletní forma ED. Při kompletní poruše je erekce nedostatečná nejen při koitu, ale i při nekoitální stimulaci, např. masturbaci. V klinické praxi jsou nejčastější poruchy, které se projevují jen při pohlavním styku. U kompletní formy je příčina obvykle organická (např. vazogenní, neurogenní), u nekompletní jde o multifaktoriální etiologii, kromě organických bývají přítomny i faktory psychické, partnerské, sociální. U obou subtypů mohou hrát roli některá onemocnění související s cévním systémem, např. kardiovaskulární choroby či diabetes mellitus.

Terapii ED lze rozdělit podle míry invazivity na neinvazivní metody (perorální farmakoterapie, podtlakové erektory), miniinvazivní (injekční nebo transuretrální farmakoterapie) a invazivní (implantace penilní protézy). Po-

kud je nalezena základní příčina v přidruženém onemocnění (např. hypertenze), neznamená to automaticky vymizení potíží s erekcí.

### Inhibitory fosfodiesterázy 5

Jelikož je převaha případů ED vazogenního původu v důsledku endotelové dysfunkce topořivých těles penisu, jsou lékem první volby látky ovlivňující tuto dysfunkci – inhibitory fosfodiesterázy 5. Mechanismus vzniku erekce spočívá v produkci oxidu dusnatého (NO) v corpus cavernosum v průběhu sexuální stimulace. V buňkách hladkého svalstva trabekul a arteriální stěny NO aktivuje guanylátcyklázu, která přispívá ke vzniku cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Ten umožňuje uvolnění hladkého svalstva v corpus cavernosum a zvýšení přítoku krve. Za degradaci cGMP je zodpovědný enzym cGMP-specifická fosfodiesteráza typu 5 (PDE5); inhibice tohoto enzymu tedy podporuje přítok krve do kavernózních těles a erekci. Tato zjištění vedla k vývoji dnes dominantní skupiny léčiv – inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i). Tato léčiva podporují relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles penisu a příznivě ovlivňují hemodynamiku erekce. Účinek PDE5i je závislý na adekvátní sexuální stimulaci (vizuální, taktilní, psychické). Ke klasickým léčivům této skupiny patří sildenafil, vardenafil, tadalafil. Již více než 10leté zkušenosti s těmito léčivy ukázaly jejich relativně dobrou účinnost (52–66 %), načasování podání před zamýšleným koitem se pohybuje mezi 30–120 min. Problémem jsou nežádoucí účinky běžně předepisovaných PDE5i: muskuloskeletální bolest, poruchy v oblasti krevního tlaku a tepové frekvence, poruchy vidění a priapismus. Tyto nežádoucí účinky souvisí s nedostatečnou selektivitou těchto léčiv vůči izoenzymu PDE5 (proto může docházet např. k ovlivnění PDE1 v myokardu, PDE6 v retině, PDE11 v kosterním svalstvu). Snaha o co největší se-

lektivitu k PDE5 vedla k vývoji nového léčiva této skupiny – avanafilu (Spedra, Berlin-Chemie/Menarini).

### Avanafil – vysoce selektivní inhibitor PDE5

Avanafil je velmi selektivní a silný inhibitor specifické fosfodiesterázy 5. typu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Jakmile sexuální stimulace vyvolá lokální uvolnění oxidu dusnatého, dojde díky inhibici PDE5 avanafilem ke zvýšení hladiny cGMP v corpus cavernosum penisu. Výsledkem je uvolnění hladkých svalů a prokrvení tkání penisu, což navodí erekci. Avanafil (obdobně jako celá skupina inhibitorů PDE5) není účinný bez sexuální stimulace. Na rozdíl od jiných léčiv z této skupiny je silně selektivní k PDE5 (100krát nižší účinek na PDE6; 1000krát nižší účinek na PDE4, PDE8 a PDE10; 5000krát nižší účinek na PDE2 a PDE7; 10 000 krát nižší účinek na PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Z hlediska bezpečnosti je důležité, že avanafil má 100krát silnější účinek na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a umožňuje fototransdukcii. Z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti je důležité, že avanafil má přibližně 20 000násobně vyšší selektivitu pro PDE5 oproti PDE3, enzymu nacházejícímu se v myokardu a cévách; PDE3 se podílí na řízení srdeční kontraktility. Ve studii s penilní plethysmografií vyvolal avanafil 200 mg erekce dostatečné pro průnik, u některých mužů již za 20 minut po podání dávky, a celková reakce těchto osob na avanafil byla v časovém intervalu 20–40 minut v porovnání s placebem statisticky významná.

V klinických studiích byl hodnocen účinek avanafilu na schopnost mužů s ED dosáhnout a udržet erekci dostačující pro uspokojivou sexuální aktivitu. Byl hodnocen ve 3 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích s paralelními skupi-

nami, přičemž tyto studie trvaly až 3 měsíce a byla do nich zařazena obecná populace s ED, pacienti s ED a s diabetem 1. nebo 2. typu a pacienti s ED po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace. Avanaflil byl podáván celkem 1168 pacientům podle potřeby v dávkách 50 mg, 100 mg a 200 mg. Pacienti užíli 1 dávku hodnoceného přípravku přibližně 30 minut před zahájením sexuální aktivity. Kromě toho byla zařazena podskupina pacientů s ED do otevřené prodloužené studie; avanaflil byl v jejím rámci podáván 493 pacientům po dobu nejméně 6 měsíců a 153 pacientům po dobu nejméně 12 měsíců. Dávka avanaflilu byla zpočátku 100 mg a na základě vlastní individuální reakce na léčbu mohli kdykoli během studie požádat o zvýšení dávky avanaflilu až na 200 mg nebo o snížení na 50 mg. Ve všech studiích byla prokázána oproti placebo u všech dávek avanaflilu signifikantně lepší účinnost, která trvala i při dlouhodobé léčbě. U obecné populace s ED činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému koitu přibližně 47% ve skupině užívající 50 mg avanaflilu, 58% ve skupině užívající 100 mg avanaflilu a 59% ve skupině užívající 200 mg avanaflilu, zatímco úspěšnost ve skupině placebo činila pouze 28%. U mužů s diabetem 1. nebo 2. typu činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 34% ve skupině užívající 100 mg avanaflilu a 40% ve skupině užívající 200 mg avanaflilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo byla pouze 21%. U mužů s ED po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 23% ve skupině užívající 100 mg avanaflilu a 26% ve skupině užívající 200 mg avanaflilu, oproti tomu ve skupině placebo pouze přibližně 9%. Ve všech studiích s avanafilem bylo v porovnání s placebem procento úspěšných pokusů o pohlavní styk významně vyšší u všech dávek avanaflilu ve všech hodnocených časových intervalech. Přípravky s obsahem avanaflilu (Spedra) jsou na lékařský předpis.

## Ejaculatio praecox

Předčasná ejakulace (ejaculatio praecox, EP) je obvykle řazena mezi sexuální dysfunkce; může se vyskytovat samostatně, ale též v kombinaci např. s erektilní dysfunkcí. Zahrnuje širokou škálu krátkého trvání pohlavních styků. Při tomto stavu dochází k výronu semene někdy již před imisí (ejaculatio ante portas), jindy při zavádění pohlavního údu do vagíny nebo po několika kopulačních pohybech. EP lze definovat jako neschopnost dostatečně oddálit ejakulaci, aby mohlo dojít k uspokojení z pohlavního styku. Jako sexuální dysfunkce lze tyto stavy označit, jen pokud jde o opakovaný, častý jev. Pro diagnózu je důležitý fakt, že nemá jít o následek dlouhodobého chybění sexuální aktivity. Prevalence PE se v mužské populaci podle různých údajů pohybuje mezi 22 a 30%.

Etiologie EP je v posledních letech předmětem intenzivního výzkumu. Oproti dřívějšímu názoru, že v etiologii EP jde výhradně či především o psychogenní, resp. inter-

personální příčiny, se dnes zdůrazňují biologické faktory, např. hypersenzitivita glans penis, erektilní dysfunkce, poruchy serotoninergní transmise. Právě poslední ze jmenovaných faktorů byl předmětem podrobnějšího zkoumání. Lidská ejakulace je primárně zprostředkovaná sympatickým nervovým systémem. Výsledky výzkumu naznačují, že v etiologii EP mohou hrát roli geneticky podmíněné poruchy funkce serotoninergních receptorů – hyposenzitivita 5-HT<sub>2C</sub> receptoru a/nebo hypersenzitivita 5-HT<sub>1A</sub> receptoru. Snížená serotoninová transmise může vést ke snížení prahu pro ejakulaci a tím i k ejakulování při minimální stimulaci. Genetický podklad EP potvrzují i studie, v nichž se ukázalo, že v příbuzenstvu první linie pacientů s celoživotní EP se zvýšeně vyskytují jedinci s toutéž poruchou.

Zatímco dříve se za základ terapie považovala pouhá úprava partnerských sexuálních poměrů a/nebo tzv. stiskací technika, narůstá v poslední době význam farmakoterapie, založené na uvedených etiologických faktorech. Za optimální se považuje kombinace psychologické/behaviorální intervence s vhodnou farmakoterapií. Vedle lokálních anestetik narůstá význam selektivních inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI), jejichž užívání vychází ze zmíněné role poruchy serotoninové neurotransmise v etiologii EP; u běžných antidepresiv z této skupiny jde ale o užívání off-label. V nedávné době bylo však na trh uvedeno nové léčivo určené výslovně k terapii EP – krátkodobě působící SSRI dapoxetin (Priligy, Berlin-Chemie/Menarini).

### Dapoxetin – krátkodobě působící SSRI

Dapoxetin je první perorální léčivo indikované k léčbě předčasné ejakulace; jde o krátkodobě působící inhibitor zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI). Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici neuronálního zpětného vychytávání serotoninu, potenciaci účinku serotoninu na receptorech, s následným zlepšením serotoninové transmise a zvýšením prahu pro ejakulaci, což vede k jejímu oddálení. Dapoxetin se vyznačuje rychlou absorpcí. Zatímco po 24 hodinách zůstává v plazmě jen 5% podané dávky, u dosavadních, off-label používaných SSRI to je 40%. Dapoxetin byl testován v pěti dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III, do kterých bylo zahrnuto 6081 pacientů. Studie prokázaly, že dapoxetin v dávce 30 mg nebo 60 mg, aplikovaný 1–2 hod. před koitem, je účinným a dobře tolerovaným léčivem, které přináší významné (až trojnásobné) prodloužení doby do ejakulace (tzv. intravaginální ejakulace latence time, IELT) i zlepšení subjektivního hodnocení soulože, např. pocitu kontroly nad ejakulací, snížený stres a zvýšení spokojenosti z koitu. Nežádoucí účinky jsou vzácné, při výskytu (např. nauzey) mírné; ve studiích u dávky 30 mg přerušilo léčbu z těchto důvodů jen 4% pacientů. Jak ukázaly uvedené studie, dapoxetin představuje účinnou a bezpečnou možnost léčby pro pacienty s ejaculatio praecox. Přípravky s obsahem dapoxetinu (Priligy) jsou na lékařský předpis



**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
*Edukafarm, Praha*