Nové léky v andrologii

Ivan Trávníček

Urologická klinika FN Plzeň

Andrologie je specializovaná součást urologie zabývající se poruchami sexuálních funkcí, plodnosti a některými poruchami zevních pohlavních orgánů muže. Jedná se o obor interdisciplinární využívající diagnostické i léčebné metody endokrinologické, chirurgické, farmakologické i fyzikální. Farmakologické léčebné možnosti v andrologii jsou relativně chudé, máme však v současné době několik nových léčiv, které rozšiřují spektrum léčby. Jedná se hlavně o nové molekuly inhibitorů fosfodiesterázy 5 v léčbě erektilní dysfunkce, krátkodobě působící blokátor zpětného vychytávání serotoninu pro léčbu předčasné ejakulace a přípravek klostridiové kolagenázy schválený k léčbě plastické indurace penisu.

Klíčová slova: avanafil, erektilní dysfunkce, dapoxetine, předčasná ejakulace, kolagenáza *Clostridium histolyticum*, Peyronieho choroba.

New drugs in andrology

Andrology as a specialized part of urology deals with male sexual disorders, infertility and some diseases of male genitalia. It is an interdisciplinary medical specialization based on endocrinological, surgical, pharmacological as well as physical approaches and methods of the treatment. In this era, some new medicaments broaden the field of pharmacological agents used in andrology. These include new phosphodiesterase – 5 inhibitors for erectile dysfunction treatment, selective serotonin re-uptake inhibitor for the treatment of premature ejaculation and collagenase *Clostridium histolyticum* approved for the treatment of Peyronie's disease.

Key words: avanafil, erectile dysfunction, dapoxetine, premature ejaculation, collagenase *Clostridium histolyticum*, Peyronie's disease.

Avanafil

Nový inhibitor fosfodiesterázy 5 (iPDE5), avanafil, byl k léčbě erektilní dysfunkce schválen americkou FDA (Food and Drug Administration) již v roce 2012, Evropskou léčkovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) pak v červnu 2013. Jedná se o v současné době nejselektivnější iPDE5. Izoenzym PDE5 je zastoupen nejvíce v kavernózních tělesech a plicích. Pro jiné orgány jsou pak typické další izoenzymy PDE, například PDE1 v hladké svalovině cév, v srdci, PDE6 v sítnici, PDE11 v kosterním svalstvu, játrech a prostatě. Velká část vedlejších účinků inhibitorů fosfodiesterázy je dána i inhibicí necílových izoenzymů. Patří mezi ně zarudnutí, kongesce nosní sliznice, bolesti hlavy, bolesti zad, někdy kyanopsie či elevace jaterních enzymů (více viz Tabulka 1)

Tab. 1. Nežádoucí účinky avanafilu a frekvence jejich výskytu

Časté (≥ 1/100 < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 < 1/1 000)
Kongesce nosní sliznice	Závrať, ospalost	Nespavost
Bolest hlavy	Palpitace, zvýšení srdeční frekvence, abnormální EKG	Angina pectoris, tachykardie
Zarudnutí	Návaly horka	Hypertenze
	Nauzea, zvracení, dyspepsie	Sucho v ústech, gastritida, průjem
	Bolest zad	Svalové spazmy
	Elevace jaterních enzymů	Zvýšení PSA, kreatininu, bilirubinu

(1). Avanafil má k PDE5 více než 10 000x vyšší afinitu než k PDE1 a PDE11 a více než 100x vyšší než k PDE6. Rozdíly v selektivitě mezi jednotlivými iPDE ukazuje Tabulka 2 (1–6). Avanafil má oproti ostatním iPDE rychlejší nástup účinku, kdy po podání dosahuje maximální sérové hladiny za 30–45 min, nejrychlejší nástup účinku byl hlášen již po 15 min (7). Relativně dlouhý biologický poločas, udávaný mezi 6–17 h, do-

plňuje výhodné farmakokinetické vlastnosti avanafilu. Eliminace avanafilu probíhá převážně cestou jaterního cytochromu P450, izoformy 3A4. Lékové interakce tedy zahrnují převážně léčiva ovlivňující metabolismus oxidu dusnatého (NO), tedy nitráty a donory NO a poté inhibitory a substráty CYP3A4 (ketokonazol, klarithromycin, amlodipin, indinavir), kdy se může zvýšit plazmatická hladina avanafilu 2–3x a eli-

Tab. 2. Selektivita inhibitorů *iPDE5* (poměr inhibiční aktivity (IC50) vůči *PDE5* a ostatním typům *PDE* u jednotlivých látek)

	PDE1	PDE6	PDE11
Avanafil	10 000	100	10 000
Sildenafil	80	10	700
Vardenafil	> 130	> 15	> 300
Tadalafil	> 10 000	> 700	25

míněná poločas až o 9 hodin. Kontraindikací podání je pak anamnéza infarktu myokardu, cévní mozkové příhody či závažné arytmie v posledním půlroce, městnavé srdeční selhání, závažná hepatální insuficience, poruchy sítnice či amauroza jednoho oka jako důsledek nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Účinky avanafilu na zlepšení schopnosti erekce byly prokázány v četných klinických studiích. Zvyšuje bodový výsledek standardizovaného dotazníku IIEF-EF (International Index of Erectile Function-Erectile Function) hodnotícího vcelku komplexně sexuální funkce. Avanafil zvyšuje míru úspěšnosti vaginální penetrace i dokončení samotné soulože (Sexual Encounter Profile). Až 65 % nonrespondérů k avanafilu v dávce 100 mg reagovalo dobře na dávku 200 mg. Avanafil je obecně dobře snášen, ukončení léčby z důvodů vedlejších účinků bylo zaznamenáno jen u přibližně 3 % léčených (8). Léčba je efektivní i u pacientů s poruchou erekce, kteří podstoupili nervy šetřící radikální prostatektomii pro karcinom prostaty (9).

Dapoxetin

Dapoxetin je krátkodobě působící selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) užívaný k léčbě předčasné ejakulace (PE). Předčasná ejakulace je často různě definovaná porucha, její příčiny jsou málo známy a patofyziologie nejasná. Nejčastěji se PE definuje jako čas od imise penisu do pochvy do ejakulace (IELT – intravaginal ejaculatory latency time) kratší než 2 min, neschopnost oddálení ejakulace a známky osobní tísně nebo mezilidské obtíže jako důsledek PE. Po vyloučení anatomických poruch (zkrácené frenulum) či jiných patologických stavů (prostatitida), které by mohly vést ke zhoršení kontroly ejakulace, je indikována jako první volba léčba krátkodobě působícími SSRI. Dapoxetin je SSRI schválený k on-demand léčbě PE, ve srovnání s ostatními SSRI dosahuje nejrychleji maximální sérové hladiny (přibližně za 1,2 h), přičemž

velmi krátký eliminační poločas (1,5–1,6 h) umožňuje podávání i po 24 hodinách bez kumulace látky. Metabolismus dapoxetinu probíhá cestou CYP2P6 a CYP3A4, lékové interakce s inhibitory těchto cytochromů nejsou však většinou klinicky významné. Současně podávané inhibitory *PDE5* mohou být příčinou ortostatické hypotenze, proto při současně se vyskytující erektilní dysfunkci i předčasné ejakulaci je doporučeno léčit nejprve erektilní poruchu bez podávání dapoxetinu. Samotné zlepšení erekce vede i k větší sexuální satisfakci, časnějším nástupem erekce s nižším úsilím se prodlužuje i čas do ejakulace. Mezi časté nežádoucí účinky patří bolesti hlavy, nauzea a závrať. Méně často se vyskytuje úzkost, insomnie, hypotenze či tinnitus. Prospěšnost dapoxetinu byla prokázána klinickými studiemi. Prodloužení mediánu IELT ve 12. týdnu testování bylo přibližně 3,5–4násobné z 0,8–1,1 min na 3,2–4,2 min (10–12).

Klostridiová kolagenáza

Jedná se o přípravek obsahující dva kolagenázové enzymy získané při anaerobní fermentaci z bakteriálního kmene *Clostridium histolyticum*. Lytického působení na fibrózní tkáň se užívá k léčbě Dupuytrenovy kontraktury, v urologii pak k léčbě tzv. Peyronieho choroby, jinak známé jako induratio penis plastica. Jedná se o benigní onemocnění penisu, při kterém dochází ke vzniku fibrózních plátů v tunica albuginea kavernózních těles. Ztlustěním a ztrátou roztažnosti tuniky vznikají v místě plaků zakřivení a bolesti penisu při erekci. Léčba onemocnění je svízelná a dlouhou dobu nebyl účinný přípravek konzervativní léčby, který by zmenšoval zakřivení penisu i velikost plaku. V současné době je přípravek produkován jedinou firmou (Swedish Orphan Biovitrum AB, Stockholm, Švédsko) pod názvy Xiapex a Xiaflex. Registrace EMA byla udělena v únoru 2011. Možnost podávání přípravku je podmíněna proškolením a certifikací aplikujícího lékaře, které zajišťuje držitel rozhodnutí o registraci.

Aplikace Xiapexu se provádí injekčně do hmatné léze a probíhá v každé sérii ve dvou sezeních. Během sezení je přípravek aplikován předepsaným způsobem do samotného plaku a následně je plak manuálně mechanicky rozvolňován, penis modelován, a poté pacient sám pokračuje doma po dobu šesti týdnů v modelaci – natahování ve flacidním stavu a narovnávání ve stavu erekce. O samotném postupu je pacient řádně poučen a musí být informován o rizicích, zejména ruptuře plaku při extenzivním natažení. Série dvou aplikací lze opakovat až 4x.

Indikací k léčbě Xiapexem je hmatný plak způsobující zakřivení 30 až 90 stupňů. Pacienti se zakřivením přesahujícím 90 stupňů nebyli do studií zahrnuti, takže se užití přípravku v těchto případech nedoporučuje. Dlouhotrvající, již kalcifikované plaky jsou touto léčbou minimálně ovlivnitelné. Jinak je účinnost prokázána jak na zlepšení zakřivení penisu, tak na další symptomy Peyronieho choroby (13). Kontraindikací k podání přípravku je potvrzená alergická reakce na lék a dále plaky postihující uretru. Také není doporučována aplikace při současné antikoagulační léčbě, jako bezpečná však byla potvrzena antiagregační léčba při dávce 150 mg kyseliny acetylsalicylové. Hematomy v místě aplikace či podkožní ekchymózy jsou uváděny jako časté komplikace s výskytem až 65 %. Závažné komplikace jsou vzácné, ruptura kavernózního tělesa byla popsána v 0,5 % případů (14). Klostridiová kolagenáza je účinnou zbraní pro léčbu jinak špatně ovlivnitelného onemocnění, jakým je Peyronieho choroba.

Závěr

Díky novým léčivům nebo schválení již dříve „off-label“ používaných léků má andrologická urologie nové možnosti léčby svízelných onemocnění, která postihují nejen zdraví tělesné, ale také psychický stav nemocného. Limitací pro pacienta je však ve velké míře finanční stránka léčby, která není kryta zdravotním pojištěním. Cestou k úspěchu je motivovaný pacient, který je dobře informovaný jak o podstatě svých obtíží, tak o léčebných možnostech a má reálná očekávání efektu léčby. Základem tedy zůstává pohovor lékaře s pacientem, řádné vyšetření a správná diagnóza. Jedině pak může být léčba správně indikována.

LITERATURA

1. Spedra 100 mg, SPC – Souhrn údajů o přípravku.
2. Viagra 100 mg, SPC – Souhrn údajů o přípravku.
3. Cialis 20 mg, SPC – Souhrn údajů o přípravku.
4. Levitra 10 mg, SPC – Souhrn údajů o přípravku.
5. Kedia GT, Ückert S, Assadi-Pour F, Kuczyk MA, Albrecht K. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. *Ther Adv Urol* 2013; 5: 35–41.
6. Wang R, Burnett AL, Heller WH, Omori K, Kotera J, Kikkawa K, Yee S, Day WW, DiDonato K, Peterson CA. Selectivity of Avanafil, a PDE5 Inhibitor for the Treatment of Erectile Dysfunction: Implications for Clinical Safety and Improved Tolerability. *J Sex Med* 9: 2122–2129.
7. Hellstrom WJG, Kaminetsky J, Belkoff LH, Goldstein I, Tursi JP, Uy J, Peterson CA, Bowden CH and Day WW: Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. *J Urol* 194: 485–492.
8. Belkoff LH, McCullough A, Goldstein I, Jones L, Bowden CH, DiDonato K, Trask B, Day WW. An open-label, long-term evaluation of the safety, efficacy and tolerability of avanafil in male patients with mild to severe erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 333–341.
9. Cui Y, Liu X, Shi L, Gao Z. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in treating erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Andrologia* 2016; 48: 20–28.
10. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial in 22 Countries. *Eur Urol* 2009; 55: 957–968.
11. McMahon C, Kim SW, Park NC, Chang C, Rivas D, Tesfaye F, Rothman M and Aquilina J: Treatment of Premature Ejaculation in the Asia-Pacific Region: Results from a Phase III Double-blind, Parallel-group Study of Dapoxetine. *J Sex Med* 7: 256–268.
12. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Porst H. Efficacy and Safety of Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: Integrated Analysis of Results from Five Phase 3 Trials. *J Sex Med* 2011; 8: 524–539.
13. Lipshultz LJ, Goldstein I, Seftel AD, Kaufman GJ, Smith TM, Tursi JP, Burnett AL. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III studies. *BJU Int* 2015; 116: 650–656.
14. Carson CC, Sadeghi-Nejad H, Tursi JP, Smith TM, Kaufman GJ, Gilbert K and Honig SC: Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). *BJU Int* 2015; 116: 815–822.