Nový typ léčby poruch erekce na trhu v ČR – aplikace alprostadilu ve formě krému

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM¹, MUDr. Jan Novák²

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

²Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Kladno, a.s.

Autoři shrnují farmakologické a klinické poznatky o topické léčbě poruchy erekce alprostadilem v krému.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, topická léčba, alprostadil, erekce.

A new type of erectile dysfunction treatment in the Czech Republic – the application of alprostadil cream

The authors summarize the pharmacological and clinical findings on topical treatment of erectile dysfunction with alprostadil cream.

Key words: erectile dysfunction, topical therapy, alprostadil, erection.

Současné možnosti léčby poruch erekce – doporučení dle EAU (Evropské urologické společnosti)

Do roku 1998, kdy byl na trh uveden první z inhibitorů fosfodiesterázy 5. typu (iPDE5), byla jedinou velmi efektivní medikamentózní možností léčby erektilní dysfunkce (ED) intrakavernózní aplikace vazoaktivních látek, z nichž se v širším měřítku uplatnily *papaverin*, *fentolamin* a aktuálně především *alprostadil*, což je syntetický analog v organizmu se přirozeně vyskytujícího prostaglandinu E1 (PGE1). Inhibitory PDE5 si záhy díky své pohodlné aplikační cestě, dobré toleranci, vysoké efektivitě a relativně malým vedlejším účinkům, které se s každým novým preparátem minimalizují, získaly jak mezi předepisujícími lékaři, tak i mezi samotnými pacienty značnou oblibu. Ta dále roste mimo jiné i s příchodem generik zvyšujících dostupnost těchto preparátů se snižující se cenovou náročností.

V případě neúspěchu léčby ED 1. linie, do které kromě zmíněných iPDE5 patří ještě podtlakové systémy a lokální aplikace rázové vlny (low-intensity shock wave therapy – LI-

SWT), je v 2. linii léčby dle aktuálně platných doporučených postupů EAU metodou volby právě lokální (intrakavernózní a topická) aplikace vazoaktivních látek. Pro úplnost doplňme, že do 3. linie léčby se řadí implantace semirigidních i inflatabilních penilních protéz (1).

Uvedený vývoj posledních dvou desetiletí je však příčinou toho, že se léčba ED z velké části omezila pouze na preskripci iPDE5 a jen minimum urologů či sexuologů využívá efekt intrakavernózní aplikace.

Kromě aplikace v rámci sexuální rehabilitace penisu ustoupily vazoaktivní látky ve své intrakavernózní formě do pozadí a vytratily se z povědomí urologů nejspíše pro svou invazivní aplikační cestu, nutnost titrace dávky a také z obavy z nežádoucích účinků (priapismus a fibróza kavernózních těles po opakované aplikaci především u papaverinu, dále přechodná lokální bolestivost u alprostadilu), které jsou však právě u alprostadilu minimální. V případě jejich nedostatečné účinnosti v monoterapii je možné předepsat kombinovaný preparát (ty však nejsou v současné době na českém trhu dostupné) (2). Po úspěšné titraci terapeutické dávky, která musí

být přísně individuální s ohledem na příčinu ED, je pacienty nejvíce negativně vnímána invazivní aplikace do kavernózních těles, a to i v případě aplikace zaškolenou partnerkou. Přes všechny nesporné výhody se však udává 40–50% opuštění této léčby z důvodů bolesti, priapizmu, fibrózy, hematomu nebo dokonce strachu z injekční aplikace (3).

Neinvazivní cesty aplikace (topická ve formě krému a intrauretrální ve formě peletek) jsou slibnou metodou, jak odstranit tento negativní aspekt léčby, který může vést až k jejímu přerušení ze strany pacienta bez ohledu na její účinnost (41–68%). Intrakavernózní aplikace pomocí dávkovacího pera se skrytou jehlou může být také vhodnou alternativou, při níž dochází k zjednodušení aplikace a snížení strachu uživatelů (1).

Topická forma alprostadilu je v České republice registrována od listopadu 2015 pod obchodním názvem Vitaros® krém 3 mg/g (ve Španělsku a Andoře je přípravek registrován pod názvem Virirec®, v Belgii a Lucembursku pod názvem Vytaros®), jenž na tuzemském trhu je dostupný od září 2016. Lék byl již uveden na trh ve Španělsku, Anglii, Německu a Itálii a měl by být

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, libor.zamecnik@vfn.cz

Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha, Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Urol. praxi 2016; 17(5): 217–221

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2016

Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2016

Tab. 1. Porovnání vlastností alprostadilu podaného intrakavernózně a topicky (7)

	Podání intrakavernózní (Karon®)	Podání topické (Vitaros®)
maximální dávka	60 µg	300 µg
redukováná dávka +	max 20 µg	200 µg
nástup účinku	5–15 minut	5–30 minut
doba účinku	dle aplikované dávky	60–120 minut
frekvence podání	maximálně 3x týdně	maximálně 3x týdně
interval podání	minimálně za 24 hod.	minimálně za 24 hod.
použití kondomu	-	doporučeno
způsob uchování	1–5 °C	2–8 °C (ev. až 3 dny mimo lednici při 25 °C)
doba použitelnosti	po naředění 4 týdny	18 měsíců
časté nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> ■ hematoma v místě vpichu ■ krvácení z místa vpichu ■ dlouhodobá erekce ■ bolestivá erekce ■ poranění močové trubice ■ poranění dorzálního svazku ■ fibróza tkáně topořivých těles 	<ul style="list-style-type: none"> ■ bolest a pálení penisu a/nebo močové trubice ■ erytém genitálu, balanitida ■ snížená citlivost penisu ■ dlouhodobá erekce
méně časté nežádoucí účinky	<ul style="list-style-type: none"> ■ balanitida, fimóza ■ zánět v místě vpichu ■ bolesti varlat ■ hematurie ■ obtížné močení ■ bolesti v oblasti pánve ■ celková vazodilatace a kardiovaskulární reakce ■ vazovagální reakce ■ priapismus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ bolesti končetin, hypotenzie ■ vertigo, synkopa a hypotenze ■ striktura močové trubice ■ bolest v genitálu ■ priapismus (erekce trvající déle než 4 hodiny) – závažný stav vyžadující neodkladnou intervenci lékařem

+ pacienti s kardiovaskulárním rizikem, ev. vyjádřenými nežádoucími účinky

dostupný během několika let ve většině zemí EU v závislosti na dokončení registrační procedury.

Intrauretrální aplikace alprostadilu ve formě peletek (MUSE) je výrazně méně účinná v porovnání s intrakavernózní cestou a není v současné době na českém trhu dostupná. Srovnávací studie s použitím MUSE a intrakavernózního podání alprostadilu prokázala při dávce 1 000 µg resp. 20 µg kompletní rigiditu dostatečnou ke koitu v 10 resp. 48 % (4). Výhodou MUSE ale může být pozitivní účinek až u 58 % pacientů, u kterých nebyla intrakavernózní léčba účinná (5).

Unikátní vlastnosti přípravku Vitaros® je to, že je doplněn **enhancerem** DDAIP.HCl (hydrochlorid esteru N-dimethylalaninu a dodekanolu) usnadňujícím vstřebávání tím, že dočasně rozvolňuje těsná spojení typu *tight junctions* v buňkách epidermis (obrázek 1) (6). Prostaglandin E1 je po svém vstřebání záhy metabolizován na 13,14-dihydro PGE1 (někdy nazýván jako PGE0) o srovnatelné biologické aktivitě jako původní látka, a dále na 13,14-dihydro-15-keto PGE1 (15-keto PGE0), který je již prakticky neaktivní. Systémové koncentrace PGE1 i jeho metabolitů jsou extrémně nízké.

Mechanismus účinku erektogenních léků

Základním vazodilatanciem hrajícím klíčovou roli při vzniku a udržení erekce je oxid dusna-

tý (NO), který má sice extrémně krátký biologický poločas (2–6 s), ale velmi ochotně prostupuje buněčnými membránami z místa svého vzniku v endotelových buňkách (vzniká účinkem NO syntázy z argininu, vedlejším produktem je citrulin) do hladkých svalových buněk, kde po aktivaci guanylátcyklázy cestou membránového receptoru spáženého s G-proteinem dochází k tvorbě cGMP, který aktivuje proteinkinázu G a v konečném důsledku dojde ke zcela jasným mechanismem ke snížení intracelulární koncentrace vápenatých iontů, což vede ke svalové relaxaci a následné vazodilataci. *Prostaglandin E1* aktivuje adenylátcyklázu za tvorby cAMP a následné aktivace specifických proteinkináz, čímž dochází ke konvergenci s předchozí metabolickou dráhou. Mechanismus účinku *inhibitorů PDE5* je založen na inhibici 5. izoenzymu fosfodiesterázy, tedy enzymu degradujícího cGMP, což vysvětluje nutnost sexuální stimulace (na rozdíl od PGE1) pro navození účinku těchto preparátů.

Farmakologické parametry (7)

Mechanismus účinku, farmakodynamické vlastnosti

Alprostadil je chemicky totožný s prostaglandinem E1, který působí vazodilataci

tepen tkáně v kavernózních tělesech, a tím rigiditu penisu. Po aplikaci přípravku Vitaros® dochází k nástupu erekce během 5 až 30 minut. Alprostadil má u mužů krátký biologický poločas a efekt (zlepšení erekce) může trvat 1 až 2 hodiny po podání.

Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Maximální plazmatické koncentrace 15-keto-PGE0 bylo dosaženo v průběhu jedné hodiny po podání.

Distribuce: Alprostadil je po aplikaci na *glans penis* rychle vstřebáván do *corpus spongiosum* a *corpora cavernosa* přes kolaterální cévy.

Biotransformace: Po topickém podání se PGE1 rychle metabolizuje enzymatickou oxidací 15-hydroxylové skupiny na 15-keto PGE1. 15-keto PGE1 si uchovává pouze 1–2 % z biologické aktivity PGE1 a rychle se redukuje na nejvíce zastoupený neaktivní metabolit 13,14-dihydro-15-keto PGE1, který je vylučován primárně ledvinami a játry.

Eliminace: Metabolity alprostadilu jsou vylučovány převážně ledvinami.

Farmakokinetika přípravku nebyla formálně studována u pacientů s hepatální a/nebo renální insuficiencí. U těchto pacientů může být nutné dávku snížit v důsledku zhoršeného metabolismu.

Obr. 1. Enhancer průniku DDAIP.HCl: mechanismus účinku

Obr. 2. Schéma aplikace

1. Odstraňte ochranný kryt z vrcholu aplikátoru AccuDose®.

2. Jemnou manipulací se žaludem rozevřete zevní ústí močové trubice (meatus).

3. Držte aplikátor nad rozevřeným meátem.

4. Zatláče píst dolů (5 až 10 sekund) a aplikujte krém do meatu močové trubice.

5. Nezávěďte vrchol pomůcky do penisu.

Klinické zkušenosti

Účinnost přípravku Vitaros® byla posuzována ve II. a III. fázi klinického hodnocení u pacientů s erektilní dysfunkcí. Ve srovnání s placebem docházelo ke statisticky významnému celkovému zlepšení pozorovanému ve skupinách léčených alprostadilem v dávkách 100 µg, 200 µg a 300 µg v každém z primárních parametrů účinnosti erektilní funkce (EF), tj. IIEF skóre (International Index of Erectile Function), zvýšení schopnosti vaginální penetrace a ejakulace. Navíc došlo ke statisticky významnému celkovému zlepšení v několika sekundárních parametrech účinnosti včetně dalších para-

metrů IIEF skóre (průběhu orgasmu, spokojenosti se souloží a celkové spokojenosti), Patient Self-Assessment of Erection (PSAE) a Global Assessment Questionnaire (GAQ) u pacientů léčených alprostadilem v porovnání s placebem (8, 9). Ve studii publikované v roce 2009 je prokázána dlouhodobá účinnost (10).

Zvláštní skupiny pacientů: Srovnatelné zlepšení u pacientů bylo pozorováno i v rámci subpopulace mužů (diabetické, kardiologické, po radikální prostatektomii, u pacientů s hypertenzí a u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba sildenafilem) a ve dvou věkových skupinách (do 65 let a nad 65 let) v parametrech IIEF-EF skóre (6).

Potenciální dobré topické působení a také výborná retence ve fossa navicularis a migrace krému aplikovaného na zevní ústí uretry díky enhanceru DDAIP byla popsána v letech 2004 a 2005 (11, 12).

Nežádoucí účinky po topickém podání

Mezi **časté** nežádoucí účinky patří:

- bolest a pálení penisu a/nebo močové trubice
- erytém genitálu, balanitida
- snížená citlivost penisu
- dlouhodobá erekce

Mezi **méně časté** nežádoucí účinky patří:

- bolesti končetin, hyperestézie
- vertigo, synkopa a hypotenze
- striktura močové trubice
- bolest v místě genitálu
- priapismus (erekce trvající déle než 4 hodiny) – závažný stav vyžadující neodkladnou intervenci lékařem

Nebyly provedeny žádné studie o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V klinických studiích byly vzácně hlášeny nežádoucí účinky související s přípravkem Vitaros® jako jsou závratě a synkopa. Při používání přípravku Vitaros® se pacienti 1 až 2 hodiny po jeho aplikaci mají vyvarovat činností jako je řízení nebo obsluha strojů, protože by v případě synkopy mohlo dojít ke zranění.

Indikace

Lék je určen pro muže starší 18 let s erektilní dysfunkcí, kteří nejsou schopni dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivou sexuální aktivitu. Indikaci k topické aplikaci je třeba individuálně zvažovat u pacientů, u nichž selhala intrakavernózní léčba maximální dávkou alprostadilu - u nich se může jednat o tzv. „rescue“ léčbu (5).

Kontraindikací léčby je přecitlivělost na jednotlivé složky přípravku, ortostatické synkopy, hypotenze, akutní infarkt myokardu, stavy predisponující k rozvoji priapizmu (srpkovitá anémie, trombocytémie, polycytémie, mnohočetný myelom, leukémie, hyperviskózní syndrom, trombofilní stavy), výrazná anatomická deformace penisu, balanitida a uretritida. Relativní kontraindikací je použití u mužů se sklonem k žilní trombóze a u mužů, pro které

není sexuální aktivita vhodná (vzhledem ke kardiovaskulárnímu nebo cerebrovaskulárnímu onemocnění).

Lékové interakce

Systémové koncentrace PGE1 i jeho metabolitů jsou extrémně nízké, což je také důvodem, proč nejsou dosud známy žádné lékové interakce (6).

Bezpečnost a účinnost přípravku Vitaros® v kombinaci s dalšími přípravky používanými k léčbě erektilní dysfunkce, zejména iPDE5, nebyla studována. **Dle SPC tedy z tohoto důvodu nemá být přípravek používán v kombinaci s inhibitory PDE5.** Nebyly provedeny žádné studie interakcí přípravku Vitaros® v kombinaci s antikoagulancii a inhibitory agregace trombocytů. Při použití ve výše uvedené kombinaci může být zvýšené riziko uretrálního krvácení. Pacienti (zejména starší) léčení současně anti-hypertenzivy a vazoaktivními léky mohou mít zvýšené riziko hypotenze.

Praktické pokyny pro použití alprostadilu v krému

Přípravek Vitaros® je bílý krém dodávaný v jednorázovém aplikátoru *AccuDose*, jenž se skládá z pístu, zásobníku, ochranného krytu a je zabalený v plastovém sáčku. Jeden aplikátor obsahuje **alprostadilum 300 µg ve 100 mg krému (3 mg/g)**.

Nutné je dlouhodobé skladování přípravku při teplotách 2–8 °C (tedy v chladničce).

Přípravek se aplikuje zmíněným aplikátorem do oblasti zevního meatu močové trubice (**aplikátor se nezavádí do uretry**) a gel je retinován ve fossa navicularis, odkud se lokálně vstřebává (obrázek 2). Účinek nastupuje do 5 až 30 minut od aplikace a přetrvává po dobu 1 až 2 hodin. Přípravek smí být aplikován maximálně 2–3x týdně, nanejvýše 1x za 24 hodin. Iniciální dávka 300 µg může být v případě horší tolerance snížena na 200 µg.

Manuální stimulace penisu není nezbytná, je však vhodná.

Přestože byl prokázán pozitivní efekt lokálně aplikovaného alprostadilu u žen na poruchy vzrušení (Female Sexual Arousal Disorder - FSAD) (13), doporučuje výrobce užít při styku prezervativ z důvodu možného přenosu topicky aplikovaného preparátu na sexuální partnerku (10).

Závěr

Alprostadil v krému pro lokální aplikaci (Vitaros®) je vhodný u těch pacientů s ED, kteří hledají rychlou, technicky nenáročnou a dlouhodobě účinnou léčbu bez ohledu na vnější okolnosti mající vliv na léčbu ED (např. strava, příjem alkoholu), stejně jako u těch, kteří vyžadují jen lokální léčbu bez závažných systémových nežádoucích účinků.

Nová forma podání alprostadilu může být léčbou i zvláštní skupiny pacientů – tzv. non-respondérů k léčbě intrakavernózní.

Autor prohlašuje, že zpracování článku bylo podpořeno společností Herbacos Recordati s.r.o.

LITERATURA

- Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation: European Association of Urology; 2015.
- Černý D, Poněšický J, Lerchová P, et al. Zkušenost s kombinovanou intrakavernózní léčbou těžké erektilní dysfunkce použitím trojkombinace vazoaktivních látek. Urol. praxi. 2012; 13(1): 30–32.
- Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. J Urol. 1996; 155(3): 802–815.
- Porst H. Transurethral alprostadil with MUSE (medicated urethral system for erection) vs intracavernous alprostadil – a comparative study in 103 patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1997; 9(4): 187–192.
- Engel JD, McVary KT. Transurethral alprostadil as therapy for patients who withdrew from or failed prior intracavernous injection therapy. Urology. 1998; 51(5): 687–692.
- Moncada I, Cuzin B. Clinical efficacy and safety of Vitaros(c)/Virirec(c) (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction. Urologia. 2015; 82(2): 84–92.
- SPC k Vitaros 3mg krém možno vyhledat na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- Padma-Nathan H, Steidle C, Salem S, et al. The efficacy and safety of a topical alprostadil cream, Alprox-TD, for the treatment of erectile dysfunction: two phase 2 studies in mild-to-moderate and severe ED. Int J Impot Res. 2003; 15(1): 10–17.
- Padma-Nathan H, Yeager JL. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. Urology. 2006; 68(2): 386–391.
- Rooney M, Pfister W, Mahoney M, et al. Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. J Sex Med. 2009; 6(2): 520–534.
- Yeager J, Beihn RM. Retention and migration of alprostadil cream applied topically to the glans meatus for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2005; 17(1): 91–95.
- Becher E. Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother. 2004; 5(3): 623–632.
- Liao Q, Zhang M, Geng L, et al. Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in chinese population. J Sex Med. 2008; 5(8): 1923–1931.