

Avanafil

Avanafil je vysoce selektivní PDE5-i, který se stal komerčně dostupným v roce 2013. Má ve srovnání s jinými subtypy fosfodiesterázy (PDE) vysoký poměr inhibice fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), což v ideálním případě umožňuje použití léku na ED při minimalizaci možných nežádoucích účinků. Pro léčbu ED na vyžádání byly schváleny dávky 50, 100 a 200 mg. Doporučená počáteční dávka je 100 mg užívaná podle potřeby 15–30 minut před sexuální aktivitou a dávka může být upravena podle účinnosti a snášenlivosti. V obecné populaci s ED bylo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 47 %, 58 % a 59 % ve skupinách 50, 100 a 200 mg, v tomto pořadí, ve srovnání s 28 % u placebo (22, 23). Nežádoucí účinky jsou obecně mírné povahy. Párová metaanalytická data z dostupných studií naznačují, že avanafil významně zlepšil skóre pacientů v IIEF se zřejmým vztahem mezi dávkou a odezvou. Podání s jídlem může oddálit nástup účinku ve srovnání s podáním nalačno, ale avanafil lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Účinnost avanafilu u mnoha skupin pacientů s ED, taktéž podskupin včetně pacientů léčených pro diabetes mellitus, byla úspěšně prokázána. Nedávná metaanalýza potvrdila, že avanafil má srovnatelnou účinnost se sildenafilem, vardenafillem a tadalafillem (24). Zároveň ale není jeho užívání v takové míře spojováno s rozvojem nežádoucích účinků, jako je tomu u zástupců první generace PDE5-i.

Výběr mezi různými PDE5-i

Na trhu dostupné léčivé přípravky s obsahem PDE5-i se vzájemně významně liší v **době nástupu a trvání účinku**. Pacienta je nutné poučit o době nástupu účinku léku a možném selhání při předčasné snaze o pohlavní styk. Sildenafil a vardenafil mají výrobcem udávanou a klinicky ověřenou dobu účinku 4 až 5 hodin, avanafil až 12 hodin, zatímco tadalafil až 36 hodin. Účinek se také může rozvíjet postupně. Rolí zdravotníků je rovněž poučit pacienta o skutečnosti, že pokud nedojde k dokonalé erekci po prvním podání léku, není racionální léčbu předčasně ukončit a označit ji za neúčinnou. Zodpovědně lze hodnotit účinnost inhibitorů PDE5-i teprve po 5 aplikacích. **Frekvence užívání** se doporučuje maximálně

Tab. 1. Souhrn klíčových farmakokinetických údajů čtyř PDE5-i *

Parametr	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil 200 mg
C_{max}	560 µg/l	378 µg/l	18,7 µg/l	5,2 µg/l
T_{max}	0,8–1 hodina	2 hodiny	0,9 hodiny	0,5–0,75 hodiny

C_{max} = maximální koncentrace; T_{max} = čas do dosažení maximální plazmatické koncentrace

Tab. 2. Časté nežádoucí účinky čtyř PDE5-i *

Nežádoucí účinky	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil 200 mg
Bolest hlavy	12,8 %	14,5 %	16 %	9,3 %
Zarudnutí obličeje	10,4 %	4,1 %	12 %	3,7 %
Dyspepsie	4,6 %	12,3 %	4 %	Vzácné
Nosní kongesce	1,1 %	4,3 %	10 %	1,9 %
Vertigo	1,2 %	2,3 %	2 %	0,6 %
Bolesti zad	Neuvádí se	6,5 %	Neuvádí se	2 %

*Převzato z prohlášení EMA o vlastnostech produktu

jednou za 24 hodin. Zásadní pro dokonalou léčbu je titrace maximální tolerované a doporučené dávky. Doporučuje se vždy 4–5 pokusů s užitím maximální tolerované dávky, která by neměla překročit maximální doporučenou dávku, eventuálně **předepsání jiného inhibitoru PDE5-i** opět se čtyřmi pokusy s maximální dávkou. Výrazné procento tzv. non-respondérů se po důkladném poučení vrací do skupiny těch, kteří ze zahájené léčby mají užitek (25, 26).

Bezpečnost užívání PDE5-i

Současná doporučení EAU pro diagnostiku a léčbu mužů s ED byla upravena z dřívějších publikovaných doporučení z konferencí Princeton Consensus o sexuální dysfunkci a kardiálním riziku (27). Konference Princeton Consensus je věnována optimalizaci sexuálních funkcí a zachování kardiovaskulárního zdraví. V souladu s tím lze pacienty s ED rozdělit do tří kategorií kardiovaskulárního rizika, které lze použít jako základ pro léčebný algoritmus pro zahájení nebo obnovení sexuální aktivity. Je také možné, aby lékař odhadl riziko sexuální aktivity u většiny pacientů z jejich úrovně tolerance zátěže, kterou lze určit při odběru pacientovy anamnézy (28). Vysoce riziková pacienta mají srdeční stav, který je dostatečně závažný i pro sexuální aktivitu, aby nesl významné riziko. Většina vysoce rizikových pacientů má středně těžké až těžké symptomatické srdeční onemocnění. Vysoce riziková jedinci by měli být odesláni k vyšetření srdce a léčbě. Sexuální aktivita by měla být zastavena, dokud se pacientova srdeční situace nestabilizuje léčbou nebo dokud kardiolog nebo internista nerozhodne, že je bezpečné

vrátit se k sexuální aktivitě. Výsledky klinických studií pro všechny čtyři výše uvedené PDE5-i a postmarketingové údaje o sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu neprokázaly žádné zvýšení výskytu infarktu myokardu u pacientů užívajících PDE5-i v rámci otevřených studií ani ve srovnání s očekávaným výskytem ve věkem shodné mužské populaci. Žádný z PDE5-i nemá nepříznivý vliv na celkovou dobu zátěže nebo dobu do ischemie během zátěžového testování u mužů se stabilní anginou pectoris. Pravidelné každodenní užívání nebo užívání na vyžádání je dobře tolerováno s podobným bezpečnostním profilem (7). Absolutní kontraindikací PDE5-i je použití jakékoli formy organického nitrátu (např. glycerol-trinitrát, isosorbidmononitrátu a isosorbiddinitrátu). Taktéž donorů NO, jako jiných nitrátových přípravků používaných k léčbě anginy pectoris, stejně jako amylnitritu jako např. „poppers“ (chemické látky využívající se jako afrodiziakum), které se příležitostně zneužívají. Vedou k akumulaci cGMP a nepředvídatelným poklesům krevního tlaku a symptomům hypotenze. Trvání interakce mezi organickými dusičnany a PDE5-i závisí na použitém PDE5-i a dusičnanech (28, 29).

Farmakoterapie intrauretrální

Alprostadil je syntetický analog prostaglandinu E1 (PGE1). Jeho mechanismus účinku spočívá ve vazbě na G proteiny vázané na PGE1 receptory na povrchu hladkého svalstva buněk, aktivaci cyklické adenosinmonofosfátové (cAMP) dráhy a tím navození relaxace hladkého svalstva cév a erekce. Na rozdíl od inhibitorů PDE5-i, které využívají NO dráhu, působení alprostadilu jako přímého agonisty