

Awanafil — nowy lek w terapii zaburzeń erekcji

Avanafil — new drug for treatment of erectile dysfunction

Bartosz Puchalski, Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Inhibitory fosfodiesterazy 5 są obecnie lekami pierwszego rzutu w terapii zaburzeń erekcji. Awanafil to nowy lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy 5. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, większą selektywnością, dużą skutecznością oraz stosunkowo rzadko występującymi działaniami niepożądanymi. Stosuje się go w dawce od 50 mg do 200 mg jednorazowo. Daje możliwość większej spontaniczności w podejmowaniu aktywności seksualnej.

Słowa kluczowe: avanafil, zaburzenia erekcji, inhibitory fosfodiesterazy 5

Seksuologia Polska 2013; 11 (2): 65–67

Abstract

Phosphodiesterase type 5 inhibitors are currently the first-choice drugs for treatment of erectile dysfunction. Avanafil is a novel phosphodiesterase type 5 inhibitor. The drug is characterized by the fast onset of action, higher selectivity, better efficacy and lower rates of side effects. It should be administered in dose of 50 mg to 200 mg. Avanafil is associated with more spontaneous sexual activity.

Key words: avanafil, erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors

Polish Sexology 2013; 11 (2): 65–67

Wstęp

Zaburzenia erekcji (ED, *erectile dysfunction*) to jedna z najczęściej występujących dysfunkcji seksualnych w grupie mężczyzn po 40. roku życia. Częstość występowania tych zaburzeń wzrasta wraz z wiekiem. Zaburzenia erekcji mogą mieć tło psychogenne, mogą wynikać z przyczyn organicznych związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, z zaburzeń hormonalnych, z wpływu stosowanych leków, a także z wielu innych przyczyn [1, 2]. Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE, *phosphodiesterase*), wedle wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego, są obecnie lekami pierwszego rzutu w terapii ED [3]. Obecnie dysponujemy w Polsce trzema lekami z grupy inhibitorów PDE 5: sildenafil — po raz pierwszy wprowadzony do sprzedaży w USA w 1998 r., wardenafil i tadalafil — zarejestrowane

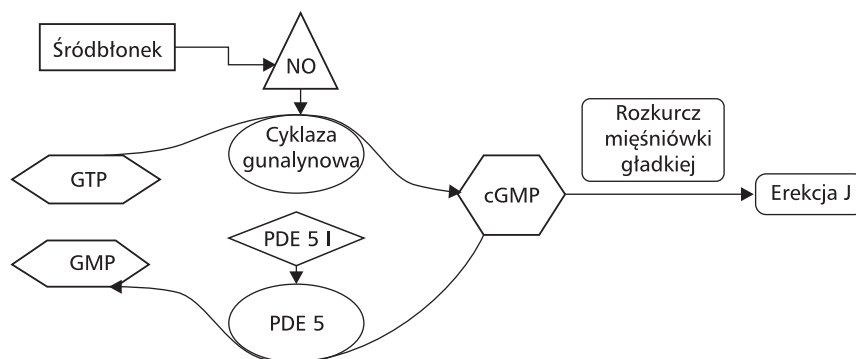
w 2003 r. [4]. Skuteczność tych leków w terapii ED została potwierdzona w wielu badaniach w ciągu ostatnich kilku lat. Inhibitory PDE 5 są lekami blokującymi hydrolizę cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, *cyclic guanosinemonophosphate*), co z kolei powoduje rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych zwiększając w ten sposób napływ krwi do ciał jamistych prącia (ryc. 1). Obecnie zidentyfikowano 11 enzymów z grupy PDE, z czego najistotniejsze znaczenie klinicznie obok PDE 5 wykazują: PDE 1 występująca w sercu, PDE 6 w siatkówce oraz PDE 11 w mięśniach szkieletowych.

Charakterystyka leku

Awanafil jest nowym lekiem z grupy inhibitorów PDE 5, występującym w USA pod nazwą handlową Stendra®. Został zarejestrowany 27 kwietnia 2012 r. przez Amerykańską Agencję do Spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do terapii ED [5]. Lek ten jest silnym oraz szybko działającym inhibitorem PDE 5. Wykazuje większą selektywność w stosunku do PDE 5 niż sildenafil i wardenafil. W porównaniu z sil-

Adres do korespondencji: dr n. med. Bartosz Puchalski
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa
tel.: 22 599 29 58
e-mail: bartosz-puchalski@wp.pl
Nadesłano: 11.08.2013

Przyjęto do druku: 14.09.2013



Rycina 1. Wpływ inhibitorów PDE5 na mechanizm erekcji [4] GTP (*guanosine triphosphate*) — guazynotrifosforan, GMP (*guanosine monophosphate*) — guanozynomonofosforan, cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*) — cyklicznyguanozynomonofosforan, NO (*nitricoxide*) — tlenekazotu, PDE 5 (*phosphodiesterase*) — fosfodiesteraza 5, PDE 5 I (*phosphodiesterase type 5 inhibitor*) — inhibitor fosfodiesterazy 5

Tabela 1. Charakterystyka inhibitorów PDE 5

Inhibitor PDE 5	Zalecany czas przyjęcia przed rozpoczęciem aktywności seksualnej	Interakcja z jedzeniem	Interakcja z alkoholem
Tadalafil	30 min	Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania leku	Nie obserwowano zmian w stężeniu tadalafilu po podaniu go jednocześnie z alkoholem
Wardenafil	25–60 min	Początek działania może być opóźniony, jeżeli lek przyjmuje się razem z posiłkiem wysokotłuszczowym	Napoje alkoholowe mogą nasilać problemy z uzyskaniem erekcji. Podczas jednoczesnego przyjmowania wardenafilu i alkoholu farmakokinetyka wardenafilu nie ulega zmianie
Sildenafil	60 min	Początek działania leku może być opóźniony w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Spożywanie obfitych posiłków może wydłużyć czas niezbędny do rozpoczęcia działania leku	Zdolność do uzyskania erekcji może być czasowo zaburzona po spożyciu alkoholu. Nie należy spożywać znacznych ilości alkoholu przed zażyciem leku
Awanafil	15–30 min	Spożywanie posiłków bogatotłuszczowych może wydłużyć czas niezbędny do rozpoczęcia działania leku	Jednoczesowe spożycie alkoholu i awanafilu może wywołać spadek ciśnienia tętniczego

Zmodyfikowano na podstawie Filipiak K.J., Puchalski B. Wpływ leków na sprawność seksualną. Interakcje leków w praktyce terapii dysfunkcji seksualnej. W: Lew-Starowicz Z., Filipiak K.J., Mamcarz A., Puchalski B., Radziszewski P., Szeligowska J. (red.). Kardioseksuologia. MedicalEducation, Warszawa 2009: 109–119 oraz <http://www.drugs.com/pro/stendra.html>

denafil, awanafil wykazuje mniejsze powinowactwo do PDE 1 i 6 [6], w mniejszym też stopniu wpływa na agregację płytek krwi [7]. W porównaniu z pozostałymi inhibitorami PDE 5 nie wywiera znaczącego wpływu na blokowanie pozostałych PDE. Charakteryzuje się szybszym początkiem działania w porównaniu z sildenafilem (10 min v. 30 min). Spadek wartości ciśnienia tętniczego związany z jednoczesnym stosowaniem nitrogliceryny jest zdecydowanie mniejszy w porównaniu z sildenafilem [8]. Awanafil stosuje się zazwyczaj w dawkach 50–200 mg jednorazowo. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po 30–45 minutach od przyjęcia lub po upływie 80 minut, gdy lek jest przyjmowany z wysokotłuszczowym posiłkiem (w przypadku sildenafilu i wardenafilu maksymalne stężenie w osoczu pojawia się po 60 minutach, a w przypadku tadalafilu po 120 min) (tab. 1). Lek jest metabolizowany w wątrobie za pomocą układu cytochromów P450,

α dokładniej CYP3 A4 do co najmniej 11 metabolitów. Najczęściej występujące działania niepożądane to bóle głowy, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem twarzy, uczucie zatkanego nosa. Działania te określane są przez większość pacjentów jako łagodne [9].

Awanafil w badaniach klinicznych

Skuteczność tego leku w terapii ED potwierdzono w trzech dużych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach. W badaniu II fazy przebadano 284 mężczyzn w wieku od 32 do 70 lat z zaburzeniami erekcji. Pacjenci przyjmowali awanafil w dawkach 50–300 mg przez 12 tygodni. Zdolność erekcji wystarczającą do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego osiągnięto u prawie 76% mężczyzn przyjmujących 50 mg leku, u 79% mężczyzn przyjmujących 100 mg awanafilu,

u 80% mężczyzn przyjmujących 200 mg oraz u 84% mężczyzn przyjmujących awanafil w dawce 300 mg [10].

W innym wielośrodkowym badaniu, w którym objęto obserwacją 200 pacjentów z ED, którzy w okresie przed włączeniem do badania, w czasie aktywności seksualnej zgłosili, w co najmniej połowie przypadków nieudaną próbę podjęcia stosunku płciowego z powodu ED. Badanych podzielono na 2 podgrupy: stosujące awanafil w dawce 100 mg lub stosujące awanafil w dawce 200 mg. Pacjenci przez 12 tygodni przyjmowali lek na co najmniej 30 minut przed aktywnością seksualną. W porównaniu z grupą kontrolną uzyskano w badanej grupie mężczyzn znaczącą poprawę jakości erekcji. Nie było istotnych statystycznie różnic w jakości osiągniętych erekcji pomiędzy podgrupami mężczyzn przyjmującymi dawki 100 i 200 mg awanafilu. Co istotne, w badanej grupie pacjentów stwierdzono poprawę pozostałych składowych życia seksualnego ocenianych w kwestionariuszu IIEF 15 (*International Index of Erectile Function*) takich jak: zdolność do osiągnięcia orgazmu, stopień pożądania płciowego, zadowolenie ze stosunku płciowego czy też ogólne zadowolenie z życia płciowego. Ponadto w badaniu wykazano dobrą tolerancję badanego leku, a działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów określone zostały jako łagodne do umiarkowanych [11].

Z kolei w badaniu REVIVE-Diabetes, w którym brali udział pacjenci z cukrzycą oraz ED wykazano, że chorzy przyjmujący 100 mg lub 200 mg awanafilu na co najmniej 30 minut przed stosunkiem płciowym, częściej byli w stanie ukończyć stosunek w porównaniu z grupą kontrolną [12]. W innym badaniu z awanofilem udział wzięło ponad 600 mężczyzn z co najmniej 6-miesięcznym wywiadem ED. Pacjenci przyjmowali awanafil w dawkach 50 mg, 100 mg oraz 200 mg przez okres 12 tygodni. W badanych podgrupach uzyskano znaczącą poprawę wszystkich składowych życia seksualnego ocenianych za pomocą kwestionariusza IIEF 15, w tym zdolności do osiągnięcia erekcji. Próba wykazała, że lek jest dobrze tolerowany [13].

Skuteczność awanafilu, w poprawie jakości erekcji, wykazano również w kilku innych badaniach. Zaobserwowano, że pacjenci byli w stanie uzyskać erekcję wystarczającą do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego już w czasie krótszym niż 15 minut od przyjęcia leku jak i po 6 godzinach [14]. Również w grupie mężczyzn z wywiadem prostatektomii, z ED zdiagnozowanymi jako „ciężkie”, uzyskano znaczącą poprawę jakości erekcji w porównaniu z grupą kontrolną. Gotowość do odbycia stosunku płciowego została osiągnięta w ciągu 30 minut od zażycia leku u prawie połowy mężczyzn [15]. Z kolei w przypadku sildenafilu skuteczność w zdolności do osiągnięcia erekcji osiągnięto jedynie u 30% mężczyzn [16].

Podsumowując, awanafil odznacza się większą selektywnością oraz powinowactwem do PDE 5, większą skutecznością, szybszym początkiem działania w porównaniu do pozostałych leków z grupy inhibitorów PDE 5. Wykazuje też mniej działań niepożądanych w porównaniu do poprzednich przedstawicieli grupy. Wydaje się nie wywierać również istotnego wpływu na wartości ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów stosujących azotany. Lek umożliwia większą spontaniczność w podejmowaniu aktywności seksualnej w porównaniu z innymi lekami z grupy inhibitorów PDE 5.

Piśmiennictwo:

1. Puchalski B. Dolce Vita 80-latk. Kardioseksuologia wieku podeszłego. *Terapia* 2010; 9: 69–76.
2. Szymanski F.M., Filipiak K.J., Hrynkiewicz-Szymanska A., Grabowski M., Dabrowska-Kugacka A., Opolski G. The high risk of obstructive sleep apnea — an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J. Sex Med.* 2011; 8: 1434–1438.
3. Montague D.K., Jarow J.P., Broderick G.A., et al. The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J. Urol.* 2005; 174: 230–239.
4. Puchalski B., Szymański F.M. Nowe wskazania dla inhibitorów fosfodiesterazy 5. *Terapia* 2012; 9: 50–53.
5. US Food and Drug Administration. FDA approves Stendra for erectile dysfunction. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm302140.htm>
6. Alwaal A., Al-Mannie R., Carrier S. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. *Drug Des. Devel. Ther.* 2011; 5: 435–443.
7. Limin M., Johnsen N., Hellstrom W. Avanafil, a new-rapid-onset phosphodiesterase 5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2010; 19: 1427–1437.
8. Mochida H., Noto T., Inoue H., et al. Avanafil, a highly selective phosphodiesterase 5 inhibitor for erectile dysfunction, shows good safety profiles for retinal function and hemodynamics in anesthetized dogs. *J. Urol.* 2013. doi: pii: S0022-5347(13)00043-8.
9. Jung J., Choi S., Cho S., et al. Tolerability and pharmacokinetics of avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Korean male volunteers. *Clin. Ther.* 2010; 32: 1178–1187.
10. Kedia G.T., Uckert S., Assadi-Pour F., et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: initial data and clinical key properties. *Ther. Adv. Urol.* 2013; 5: 35–41.
11. Zhao C., Kim S., Yang D., et al. Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2012; 110: 1801–1806.
12. Burke M.R., Evans J.D. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: review of its potential. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012; 8: 517–523.
13. Goldstein I., McCullough A., Jones L., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J. Sex Med.* 2012; 9: 1122–1133.
14. Goldstein I., Jones L., Belkoff L., et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87: 843–852.
15. Mulhalla J., Moul J., Wang R., et al. A phase III, placebo-controlled study of safety and efficacy of avanafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral, nerve-sparing radical prostatectomy. *J. Sex Med.* 2012; 9 (supl. 1): 42–43 (abstract).
16. McMahon C.G., Samali R., Johnson H., et al. Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J. Urol.* 2000; 164: 1192–1196.