

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 — podobieństwa i różnice

Phosphodiesterase-5 inhibitors — similarities and differences

Zbigniew Lew-Starowicz

Zakład Problemów Społecznych, Psychoterapii i Rehabilitacji Seksualnej
Wydziału Rehabilitacji Akademii Wychowania Fizycznego w Warszawie

Streszczenie

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 są lekami pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń erekcji. Obecnie stosuje się 3 leki z tej grupy: sildenafil (Viagra), wardenafil (Levitra) oraz tadalafil (Cialis). Autor porównuje je na podstawie piśmiennictwa. Najdokładniej przebadano sildenafil, a literatura na jego temat jest najbogatsza. Leki te różnią się nieznacznie budową chemiczną, szczególnie tadalafil, oraz okresem działania, natomiast mechanizm ich działania jest identyczny. Wardenafil jest skuteczny u 85% pacjentów w dawce 20 mg (umiarkowane zaburzenia erekcji) i u 39% chorych z głębokim zaburzeniem erekcji. Jest też lekiem, który można z powodzeniem stosować w przypadku braku odpowiedzi na sildenafil. Tadalafil działa skutecznie w dawce 20 mg u 87% pacjentów, sildenafil — u 83%. W badaniach wykazano różne preferencje wyboru leków przez pacjentów: 17,4% stosuje sildenafil, 43% — wardenafil, zaś 39% — tadalafil. Wszystkie leki są skuteczne u chorych na cukrzycę.

Słowa kluczowe: inhibitory PDE-5, mechanizmy działania

Abstract

Inhibitors of phosphodiesterase-5 are the agents of the first projection in ED treatment. Nowadays the three drugs of this group are being applied: Sildenafil (Viagra), Vardenafil (Levitra) oraz Tadalafil (Cialis). The author compares these three drugs, basing on the literature. The most studied and the richest literature has Sildenafil. The chemical structure and period of activity differs these three agents. The drugs action mechanism is the same for every drug. Vardenafil's accuracy is 85% in 20 mg dose (moderate ED) and 39% with deep ED. It is also the agent, which can be used when there is no response for Sildenafil. Tadalafil's accuracy was 87% in 20 mg and Sildenafil 83%. The studies showed different patient preferences in choosing the drug: 17.4% prefers Sildenafil, 43% Vardenafil, 39% Tadalafil. All agents are effective in diabetes.

Key words: PDE-5 inhibitors, mechanisms of action

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5, *phosphodiesterase-5*) są lekami pierwszego rzutu w terapii zaburzeń erekcji członka. Ich działanie polega na hamowaniu rozkładania cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*). Obecnie stosuje się 3 leki z tej grupy: sildenafil (Viagra), wardenafil (Levitra) i tadalafil (Cialis), a w naj-

bliższych latach pojawią się nowe. W piśmiennictwie podkreśla się ich podobną siłę działania, dobrą tolerancję, rosnącą skuteczność podczas przyjmowania [1] oraz podobne przeciwwskazania do stosowania [2]. Gresser [2] ocenia skuteczność sildenafilu na 84%, wardenafilu — na 81%, zaś tadalafilu — na 80%. Różnią się one czasem osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, wynoszącym: dla sildenafilu — 0,7 godziny, dla wardenafilu — 0,8 godziny i dla tadalafilu — 2 godziny, co odnotowano także w badaniach z zastosowaniem przyrządu RigiScan: sildenafil — 27 minut, wardenafil — 26 minut i tadalafil — 45 minut [3].

Adres do korespondencji:
Zbigniew Lew-Starowicz
Instytut Seksuologii
Plac Trzech Krzyży 16, 00–499 Warszawa
Nadesłano: 22.11.2003 Przyjęto do druku: 10.12.2003

W najnowszym piśmiennictwie jest wiele doniesień umożliwiających poznanie podobieństw i różnic między tymi lekami, a także wyników badań katamnestycznych.

Sildenafil

Lim [4] podaje, że w badaniach retrospektywnych 1520 mężczyzn z zaburzeniami erekcji skuteczność leczenia Viagrą wyniosła 83%; największa była u Chińczyków (85,7%), a najmniejsza u Malajów (72,8%). Działania niepożądane stwierdzono u 13,9% pacjentów. Wśród mężczyzn systematycznie spożywających alkohol i palących tytoń skuteczność zależała od dawki leku; najmniejsza była u przyjmujących go w dawce 25 mg (4,1%), a najwyższa wśród zażywających go w dawce 100 mg (46,5%). W badaniu NPT wykazano korzystne działanie sildenafilu w zakresie wszystkich parametrów reaktywności erekcyjnej u młodych, zdrowych mężczyzn [5]; u mężczyzn z zaburzeniami snu leczonych z powodu zaburzeń erekcji [6]. Sildenafil opóźnia wytrysk nasienia [7]; jest skuteczny i dobrze tolerowany u pacjentów z zaburzeniami erekcji po przebytych ostrym zawale serca [8]; jest skuteczny w leczeniu psychogennych zaburzeń erekcji (78%). Ponadto u 48% pacjentów wystąpiły wielokrotne erekcje pod wpływem działania leku, a także spontaniczne erekcje poranne; u większości badanych lek działał po 15–20 minutach od zażycia [9].

Sildenafil wprowadzono do leczenia zaburzeń erekcji w 1998 roku. Zarejestrowano go w 115 krajach. Ukazało się ponad 1500 wartościowych wyników badań naukowych oceniających jego bezpieczeństwo i skuteczność działania. Z analizy obszernego piśmiennictwa wynika, że lek ten jest bardzo skuteczny i bezpieczny (również u pacjentów z zaburzeniami krążenia), zaleca się go w zaburzeniach erekcji o różnej etiologii, a ponadto zwiększa on rezerwę wieńcową. Poza tym, rozszerzają się wskazania do jego stosowania, na przykład w nadciśnieniu płucnym.

Na uwagę zasługują wyniki badań przyczyn przerwania przyjmowania leku przez mężczyzn, u których terapia była skuteczna. Son [10] podaje, że przerwało ją 34,6% mężczyzn, których motywacje były następujące:

- 14,8% — pojawienie się spontanicznych erekcji członka;
- 37% — renesans więzi seksualnej po długotrwałej abstynencji;
- 18,5% — lęk przed następstwami długotrwałego przyjmowania leku;
- 3,7% — wysoki koszt leczenia;
- 3,7% — niezadowolenie z konieczności planowania aktywności seksualnej.

Z powyższego wynika, że większość mężczyzn przestała zażywać lek z powodu poczucia zdrowia i w wyniku poprawy jakości życia seksualnego.

Wardenafil

Wielu lekarzy postrzega wardenafil jako „bliźniaczy” wobec sildenafilu, o identycznych: mechanizmie działania, poziomie skuteczności i bezpieczeństwa oraz profilu wskazań. Preparaty te traktuje się jakby były takie same i różniły się jedynie nazwą. Do podobnych wniosków prowadzą analizy danych dotyczących powinowactwa tych leków do fosfodiesterazy typu 5 i innych fosfodiesteraz oraz czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, uzyskane w badaniach z zastosowaniem aparatu RigiScan [2, 3]. Wprawdzie oba wymienione leki cechuje podobieństwo w oddziaływaniu na fosfodiesterazę typu 5, jednak są między nimi różnice. Zasadniczą jest struktura rdzenia: w sildenafilu — pyrazolo-pyrimidinon, w wardenafilu — imidazo-triazynon. Wyniki badań *Patient Response with Vardenafil in Sildenafil Non-responders* (PROVEN) ujawniły [11], że w czasie leczenia wardenafilem przez 12 tygodni 584 mężczyzn (463 randomizowanych) z zaburzeniami erekcji o zróżnicowanej etiologii oraz stwierdzonym w wywiadzie brakiem odpowiedzi na terapię sildenafilem wardenafil poprawił jakość erekcji u 62% pacjentów. U badanych mężczyzn ujawniły się następujące objawy niepożądane: ból głowy (6,9%), zaczerwienienie skóry (6,9%), niestrawność (4,8%), katar (5,6%).

Z innych badań wynika, że wardenafil w dawce 20 mg był skuteczny u 85% chorych po 26 tygodniach leczenia i doprowadził do pełnej erekcji u 89% mężczyzn z jej umiarkowanymi zaburzeniami oraz u 39% mężczyzn z głębokimi zaburzeniami tego typu [12]. Lek okazał się bezpieczny dla układu krążenia, ujawnił minimalną interakcję z alkoholem oraz posiłkami [13–15]. W małej dawce jego efektywność była podobna do stwierdzonej w wypadku sildenafilu, ale w porównaniu z nim wardenafil jest bardziej selektywny wobec fosfodiesterazy typu 5 [15]. W dawce 20 mg lek ten działa 16 minut po zażyciu [16]. W 2-letniej obserwacji wykazano jego skuteczność u 89% leczonych. Terapię przerwało 2% pacjentów zażywających lek w dawce 20 mg; bóle głowy podało 20% mężczyzn leczonych tą dawką [17]. Preparat był dobrze tolerowany i bezpieczny [18], a jego okres półtrwania (w wypadku dawki 20 mg) wynosi 3,94 h. Z kolei okres półtrwania tadalafilu wynosi 17,5 h, co należy brać pod uwagę w wyborze leku u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [19]. Wardenafil jest skuteczny u 72% mężczyzn z zaburzeniami erekcji w przebiegu cukrzycy [20] oraz u 62,2% mężczyzn z takimi zaburzeniami po radykalnej prostatektomii [21].

Tadalafil

Lek ten jest inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 o budowie chemicznej znacznie różniącej się od budowy sildenafilu i wardenafilu. Jego skuteczność w dawce 20 mg ocenia się na 87% [22] oraz na 88% podczas 12 tygodni terapii [23]. Zakres objawów niepożądanych obejmuje: bóle głowy (16,3%), oczu (5%) [24], pleców (od 7% [25] do 13% [26]). Czas działania preparatu może wynosić nawet do 36 godzin [27]. Z piśmiennictwa wynika, że nie zwiększa on zagrożenia wystąpienia incydentów zaburzeń krążenia [28, 29] w porównaniu z placebo, nie wpływa także na stężenie testosteronu i nasienie [30]. W połączeniu z testosteronem jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu hipogonadyzmu [31].

Wprowadzenie do terapii zaburzeń erekcji nowych leków może wpływać na preferencje ich wyboru przez pacjentów. Porst [32] na podstawie badania 150 mężczyzn z długotrwałymi zaburzeniami erekcji podaje, że 13% preferowało sildenafil, 45% — tadalafil, a 30% — wardenafil. Według Sommera [33] natomiast 39,5% wybrało tadalafil, 43% — wardenafil, a 17,4% — sildenafil.

Różnice i podobieństwa — podsumowanie

Z analizy piśmiennictwa wynika, że stosowanie opisanych leków postrzega się jako nowoczesną metodę terapii zaburzeń erekcji o różnej etiologii i nasileniu. Ich mechanizm działania jest podobny i ocenia się je jako skuteczne i bezpieczne. Natomiast różnice między nimi są następujące:

- każdy z leków ma inną budowę i powinowactwo do fosfodiesteraz, nie można ich zatem traktować jako „bliźniaczego rodzeństwa”;
- sildenafil przebadano najdokładniej i piśmiennictwo na jego temat jest najobszerniejsze;
- o ile między początkiem działania nie ma większych różnic, różnią się one znacząco czasem półtrwania i maksymalnym czasem działania, tadalafil działa najdłużej;
- w wypadku sildenafilu i wardenafilu pacjent musi planować swoją aktywność seksualną, ale, jak wynika z badań [34], początek działania leku i czas jego działania wynoszący do 4–5 godzin jest zgodny z rytmem aktywności seksualnej ze stałym partnerem;
- zaletą tadalafilu jest długi czas trwania w organizmie, ułatwienie spontaniczności w aktywności seksualnej, potencjalną perspektywę wielokrotnych kontaktów seksualnych;

- dla pacjenta (przynajmniej w Polsce) bardzo ważna jest cena leku i można założyć, że będzie to istotnie wpływać na jego wybór;
- pacjenci dążący do wypróbowania skuteczności leków mogą się również kierować liczbą przepisywanych tabletek; niektórzy wolą wypróbować jedną, a nie więcej, niezależnie od zaleceń, że jednorazowe zażycie preparatu nie musi się okazać skuteczne;
- część pacjentów kieruje się przekonaniem, że nowy lek jest „lepszy”, to znaczy bardziej skuteczny i bezpieczny, inni z kolei wolą przyjmować wypróbowany przez siebie;
- lekarze, w miarę zdobywania doświadczeń w leczeniu zaburzeń erekcji, zaczną oceniać wartość każdego z leków i kierować się profilem ich działania w poszczególnych grupach chorych.

Piśmiennictwo

1. Borkowski A. Zaburzenia wzdrodu. Leczenie farmakologiczne lekami doustnymi. XXXIII Kongres Naukowy PTU. *Przeegl. Urol.* 2003; supl.: 5–9.
2. Gresser U., Gleiter C. Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil. Review of the literature. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7: 435–446.
3. Padma-Nathan H. Minimal time to successful intercourse after Sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2003; 62, 3: 400–403.
4. Lim P. Clinical efficacy and safety of Sildenafil citrate (Viagra) in a multi-racial population in Singapore: A retrospective study of 1520 patients. *Int. J. Urol.* 2002; 9: 308–315.
5. Chen J. Effects of Sildenafil on quality of erection in healthy volunteers — NPT RigiScan. *Int. J. Imp. Res.* 2003; 15 (supl.): 58.
6. Perimenis P. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea syndrome. *Int. J. Imp. Res.* 2003; 15 (supl.): 62.
7. Ekmekcioglu O. The effect of Sildenafil citrate on ejaculatory latency time, detumescence period and second erection. *Int. J. Imp. Res.* 2003; 15 (supl.): 49.
8. Moncada J. Treatment with Sildenafil significantly improves the functional capacity of ED patients in a program of cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Int. J. Imp. Res.* 2003; 15 (supl.): 20.
9. Linn R. Sildenafil as a treatment for psychogenic sexual dysfunction. *Int. J. Imp. Res.* 2003; 15 (supl.): 61.
10. Son H. Reasons for discontinuation after successful restoration of erectile function with Sildenafil medication. 9th Biennial Meeting of the Asia Pacific SSIR 2003; streszczenie 33.
11. Carson C. PROVEN. *Int. J. Imp. Res.* 2003; 15 (supl. 5): S162–S181 (streszczenie 31).
12. Wayne J. i wsp. Vardenafil for treatment for men with ED; efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Androl.* 23, 6: 763–770.
13. Pommerville P. Vardenafil; The clinical trial experience. *J. Sex. Reprod. Med.* 2003; 3, 1: 15–21.
14. Thadani U. i wsp. The effect of Vardenafil, a potent and highly selective Phosphodiesterase-5. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2002; 40, 11: 2005–2012.
15. Young J. Vardenafil. *Expert. Opin. Invest. Drugs* 2002; 11, 10: 1487–1496.
16. Padma-Nathan H. Earliest time of onset of erections with Vardenafil determined in an At-Home setting. 2 *Int. Consult. Erect. Sex. Dysf. Meet.* Paris 2003. Poster.
17. Stief Ch. Sustained efficacy and tolerability of Vardenafil over two years in men with ED. 2 *Int. Consult. Erect. Sex. Dysf. Meet.* Paris 2003. Poster.
18. Ahlen H. Rapid onset sustained reliability. 6th Congress of ESSM, Stambul 2003, Sympozjum Naukowe.

19. Pryor J. tytuł artykułu? *Sex Relationship Ther.* 2002; 17: 289–400.
20. Goldstein I. i wsp. Vardenafil, a new Phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of ED in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26, 3: 777–783.
21. Brock G. i wsp. Safety and efficacy of Vardenafil for the treatment of men with ED after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 2003; 170: 1278–1283.
22. Wu His-Chin. Tadalafil improves erectile dysfunction in Taiwanese men with ED. 9th Biennial Meeting of the Asia Pacific SSIR, Cebu 2003, Abstract Book 40.
23. Lin J. Tadalafil improves erectile function regardless of baseline ED severity. *Ibidem*, 44.
24. Ahn T. Tadalafil allows for early success and maintenance of successful intercourse in men with ED. *Ibidem* 43.
25. Choi H. Efficacy and safety of Cialis in Korean men with ED. *Ibidem* 41.
26. Wang Ch. Cialis significantly improves ED in men. *Ibidem* 42.
27. Garcia L. Tadalafil allows men with ED to have successful intercourse up to 36 hours postdose. *Ibidem* 39.
28. Kloner R. Cardiovascular profile of Tadalafil. *Int. J. Imp. Res.* 2002; 14, 3: 31.
29. Patterson D. Tadalafil does not affect time to ischemia during exercise stress testing in patients with coronary artery disease. *Ibidem* 102.
30. Hellstrom W. Tadalafil has no effect on semen characteristics. *Ibidem* 29.
31. Yassin A. Combination therapy of Tadalafil & Testosterone in hypogonadal non-responders. 6th Congress of ESSM, Stambuł 2003. Poster.
32. Porst H. A comparator trial between Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil — preliminary results in 150 patients. *Ibidem*, Podium Abstracts.
33. Sommer F. i wsp. Which PDE-5 inhibitor do patients prefer? *Ibidem*, Poster.
34. Pfizer. Men's Sexual Habits Study, grudzień 2001 i Z. Lew-Starowicz. Badania zachowań seksualnych mężczyzn. Szkoła ED, Pfizer 2001.