

Dapoksetyna — nowy lek w terapii wytrysku przedwczesnego

Dapoxetine — new drug for treatment of premature ejaculation

Bartosz Puchalski, Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Wytrysk przedwczesny oraz zaburzenia erekcji to jedne z najczęstszych dysfunkcji seksualnych występujących w grupie mężczyzn. Dapoksetyna jest nowym doustnym lekiem z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny stosowanym w terapii wytrysku przedwczesnego. Zalecana jest zazwyczaj w dawce 30–60 mg na 1–3 h przed planowanym stosunkiem płciowym. Dapoksetyna jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem, który nie wywołuje istotnych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: dapoksetyna, wytrysk przedwczesny, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

Seksuologia Polska 2014; 12 (2): 70–73

Abstract

Premature ejaculation and erectile dysfunction are one of the most common sexual dysfunction affecting men. Dapoxetine is a novel, oral selective serotonin re-uptake inhibitor which is dedicated to treat patients with premature ejaculation. It is usually recommended in dose 30–60 mg 1–3 hours before planned sexual intercourse. Dapoxetine is safe and well-tolerated drug which does not cause significant side effects.

Key words: dapoxetine, premature ejaculation, selective serotonin re-uptake inhibitors

Polish Sexology 2014; 12 (2): 70–73

Wstęp

Zaburzenia erekcji (ED, *erectile dysfunction*) oraz wytrysk przedwczesny (PE, *premature ejaculation*) to jedne z najczęstszych dysfunkcji seksualnych występujących u mężczyzn [1, 2].

Wytrysk przedwczesny według wytycznych Międzynarodowego Towarzystwa Seksuologicznego (ISSM, *International Society of Sexual Medicine*) definiuje się jako ejakulację występującą zawsze lub prawie zawsze przed rozpoczęciem stosunku płciowego lub przed upływem minuty (czas od penetracji do ejakulacji) po jego rozpoczęciu, a także jako niezdolność do opóźnienia ejakulacji z towarzyszącymi negatywnymi konsekwencjami upośledzającymi jakość życia, takimi jak: frustracja, stres, unikanie kontaktów seksualnych [3]. Wytrysk przedwczesny jest także określany jako

ejakulacja przy minimalnej stymulacji seksualnej. Wiąże się z istotnymi negatywnymi aspektami życia płciowego oraz wywiera niekorzystny wpływ na relacje partnerskie. Obok zaburzeń erekcji to jedna z najczęstszych dysfunkcji seksualnych dotyczących mężczyzn. Podobnie jak w innych dysfunkcjach seksualnych etiologia tego zaburzenia jest złożona i zależy od wielu czynników: psychologicznych, środowiskowych, hormonalnych, naczyniowych oraz neurologicznych. Obecnie PE występują u około 20–30% mężczyzn na świecie [4]. Co ciekawe, pierwszy raport na temat tego zaburzenia pojawił się już ponad sto lat temu [5].

Wytrysk przedwczesny rozpoznaje się na podstawie wywiadu oraz czasu wewnątrzpochwowego opóźnienia wytrysku (IELT, *intravaginal ejaculatory latency time*). Schorzenie to jest wynikiem zaburzeń w transmisji neuroprzekazników. Wyróżnia się następujące postaci PE: pierwotną oraz wtórną. Postać pierwotna istnieje od samego początku aktywności seksualnej. Postać wtórna pojawia się w późniejszym czasie tj. po okresie niezaburzonej aktywności seksualnej i wynika najczęściej z czynników psychogennych, takich jak:

Adres do korespondencji: dr n. med. Bartosz Puchalski

I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa
e-mail: bartosz-puchalski@wp.pl

Nadesłano: 10.05.2014

Przyjęto do druku: 10.01.2015

lęk przed aktywnością seksualną, stres, niestabilność emocjonalna lub może towarzyszyć innym patologiom takim jak: wady oraz stany chorobowe prącia, stany zapalne cewki moczowej, łagodny przerost gruczołu krokowego, nadczynność tarczycy, cukrzyca, miażdżyca. W diagnostyce PE istotne jest, aby pamiętać o złożonej etiologii tego zaburzenia oraz leczeniu innych współistniejących dysfunkcji seksualnych, na przykład ED (*erectile dysfunction*), zaburzeń libido. Należy pamiętać, że wielu mężczyzn cierpiących z powodu PE nie zgłasza się po pomoc do lekarza, ponieważ problem ten jest tematem wstydlivym, a prowadzenie rozmowy może być trudne dla obydwu stron. Sytuacja ta powoduje, że większość mężczyzn szuka pomocy w internecie, lub czeka, aż problem sam się rozwiąże. Wytrysk przedwczesny upośledza nie tylko jakość życia seksualnego mężczyzn, ale także ich partnerek. Początkowo kobiety nie podejmują rozmowy na temat PE. Z upływem czasu próbują rozmawiać na ten temat, większość mężczyzn unika jednak rozmowy, co tylko pogłębia uczucie frustracji oraz niechęci i wpływa niekorzystnie na związek, prowadząc w ostateczności do jego rozpadu.

Wśród metod leczenia PE wyróżnia się: psychoterapię, metody farmakologiczne oraz chirurgiczne. Jedną z najczęściej stosowanych metod psychoterapii jest terapia behawioralna [6]. Dużą rolę w tej metodzie odgrywa partnerka, skuteczność jest jednak trudna do przewidzenia i budzi wiele wątpliwości, zwłaszcza w niektórych środowiskach i kulturach. Ta forma psychoterapii jest możliwa jedynie do zastosowania u pacjentów ze stałą partnerką. Polega na modulowaniu i redukowaniu poziomu podniecenia przez wykonywanie powolnych ruchów z odpowiednimi oddechami. W tej terapii wykorzystywano się technikę „ściskania”, która została zastąpiona metodą „stop-start” [7]. Inną formą psychoterapii pacjentów bez stałej partnerki jest psychoterapia indywidualna.

Z kolei do głównych metod farmakoterapii PE zalicza się stosowanie leków z grupy SSRI (m.in. paroksetyna, sertralina, fluoksetyna) oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (m.in. klomipramina). Z uwagi na fakt, że układy serotonergiczny oraz dopaminergiczny biorą udział w odruchu ejakulacji, leki te znalazły zastosowanie w terapii PE [8]. Efekt działania po zastosowaniu leków z grupy SSRI w postaci wydłużenia czasu trwania stosunku seksualnego jest obserwowany dopiero po 5–10 dniach stosowania tych leków, najczęściej jednak po 2–3 tygodniach. Ze względu na występowanie działań niepożądanych (zaburzenia snu, obniżenie libido, ED, bóle głowy, suchość w ustach), słaby efekt przy doraźnym stosowaniu i niezbyt dobrą tolerancję tej grupy leków przez pacjentów, terapia ta jest często przerywana. Kolejny

lek stosowany w terapii PE to tramadol, ze względu na działania niepożądane oraz ryzyko uzależnienia nie jest jednak powszechnie zalecany [9].

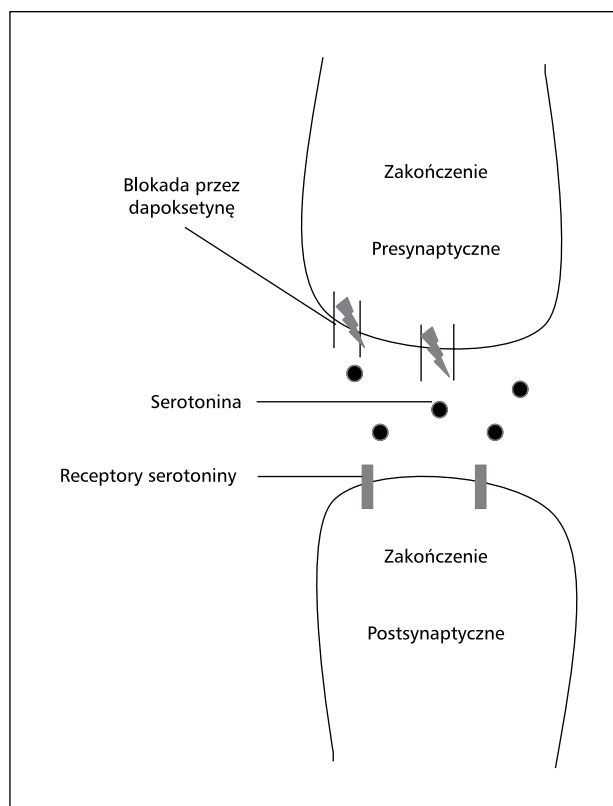
Inną formę farmakoterapii stanowią środki miejscowo znieczulające zawierające lidokainę lub prilokainę w postaci żelu, ich skuteczność potwierdzana jest jednak tylko w małych, pilotażowych badaniach. Z uwagi na wspomniany już fakt, że patogenezą PE ma złożony charakter, leczenie obejmuje również choroby współistniejące mogące się przyczyniać do powstania PE. Do tych chorób należą między innymi: nadczynność tarczycy, choroby układu sercowo-naczyniowego związane z miażdżycą tętnic, przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego, ED [10]. Zaburzenia erekcji mogą współwystępować z PE i potęgować lęk oraz wyzwalać mechanizm błędnego koła w postaci dążenia do wczesnego wytrysku po to, aby ukryć gorszą jakość erekcji. Ponadto, niemożność kontrolowania wytrysku może spowodować lęk i tym samym ED. Dlatego można stosować inhibitory fosfodiesterazy 5 w terapii PE związanych z ED [11].

Wśród innych rzadko stosowanych metod wyróżnia się metody chirurgiczne, między innymi ablację nerwów grzbietowych prącia.

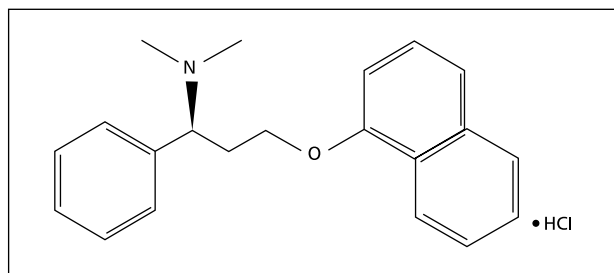
Alternatywę do wyżej wymienionych terapii stanowi dapoksetyna.

Charakterystyka leku

Dapoksetyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym do terapii PE u mężczyzn w wieku 18–64 lat. Należy do szybko- i krótkodziałających leków z grupy SSRI. Mechanizm działania dapoksetyny polega na blokowaniu wchłaniania zwrotnego serotoniny w synapsach, dodatkowo lek ten pobudza przekąźnictwo dopaminergiczne oraz noradrenergiczne (ryc. 1). Stosuje się ją zazwyczaj na 1–3 h przed stosunkiem płciowym raz na dobę jako lek „na żądanie”. Ulega szybkiemu wchłanianiu się z przewodu pokarmowego osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie od przyjęcia oraz podlega szybkiej eliminacji (czas $T_{1/2} = 1,3–1,5$ h), przez co nie gromadzi się w organizmie. Farmakokinetyka leku zależy od dawki, nie zależy natomiast od spożycia posiłków oraz od alkoholu [12]. Dapoksetyna jest metabolizowana w wątrobie do między innymi: demetyldapoksetyny i didemetyldapoksetyny. Metabolity eliminowane są przez nerki. Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z uszkodzeniem wątroby i nerek, a także u pacjentów przyjmujących leki wpływające na cytochrom P450 (np. ketokonazol, ritonawir) oraz przyjmujących inne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Z punktu widzenia praktyki klinicznej istotny jest również fakt, że nie zaobserwowano interakcji z inhibitorami fosfodie-



Rycina 1. Mechanizm działania dapoksetyny na poziomie synapsy



Rycina 2. Struktura molekularna dapoksetyny [[7]

sterazy 5 [13, 14]. Powyższe cechy farmakologiczne wyróżniają dapoksetynę spośród innych selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ryc. 2).

Dapoksetyna w badaniach klinicznych

W badaniu *Prospective Observational Study of Men with Premature Ejaculation treated with Dapoxetine or Alternative Care (PAUSE)*, w którym wzięło udział ponad 6 tysięcy pacjentów, wykazano, że terapia dapoksetyną jest dobrze tolerowana, a działania niepożądane występują w niewielkim odsetku. Do najczęściej zgłaszanych należały: nudności (3,1%), bóle (2,6%) oraz zawroty głowy (1%) [15]. W innym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu wykazano,

że dapoksetyna jest skuteczna u pacjentów z PE z towarzyszącymi zaburzeniami erekcji. W porównaniu z grupą kontrolną IELT uległ istotnie wydłużeniu (5,2 v. 3,4 min, $p \leq 0,002$). Potwierdzono również dobrą tolerancję leku, a działania niepożądane nie powodowały zaprzestania terapii [16]. W badaniu III fazy, przeprowadzonym w 22 krajach, poddano 24 tygodniowej obserwacji 1162 pacjentów z PE. Wytrysk przedwczesny definiowano jako IELT poniżej 2 minut w co najmniej 75% odbytych stosunków płciowych w ciągu 4 tygodni. Dapoksetynę stosowano w dawce 30 oraz 60 mg na 1–3 godzin przed stosunkiem płciowym. Średni IELT zwiększył się do 3,1 min przystosowaniu dawki 30 mg oraz do 3,5 min przy stosowaniu dawki 60 mg. Stwierdzono także istotną poprawę jakości życia seksualnego oraz zmniejszenie napięcia emocjonalnego w porównaniu z grupą kontrolną [17]. W podobnym badaniu oceniano 12-tygodniowy wpływ terapii dapoksetyną w porównaniu z rehabilitacją mającą na celu usprawnienie mięśni miednicy mniejszej. W obydwu grupach osiągnięto wydłużenie IELT: w grupie stosującej dapoksetynę w dawce 30 mg średnio do 178,2 s, w grupie stosującej dapoksetynę w dawce 60 mg do 202,8 s, natomiast w grupie pacjentów poddanych rehabilitacji uzyskano wydłużenie IELT zaledwie do 126,6 s [18]. Na podstawie analizy pięciu badań III fazy, po 12 tygodniach terapii dapoksetyną w dawce 30 oraz 60 mg, w badanych grupach wzrósł istotnie statystycznie odsetek pacjentów, którzy stwierdzili, że są w stanie kontrolować ejakulację: w grupie stosującej dapoksetynę w dawce 30 mg z 0,6% do 26,2% oraz w grupie stosującej dapoksetynę w dawce 60 mg z 0,5% do 30,2%; $p < 0,001$ [19]. Z kolei w innej analizie potwierdzono skuteczność dapoksetyny zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej PE [14]. W innym badaniu uzyskano poprawę jakości życia seksualnego, w tym zadowolenia z jakości odbywanych stosunków płciowych w grupach stosujących dapoksetynę w dawce 60 oraz 30 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 40,9%, 41,3% v. 29%, $p < 0,001$) [20]. W kolejnym badaniu zaobserwowano, że niewielki odsetek pacjentów rezygnuje z terapii dapoksetyną z powodu działań niepożądanych: 1,7% pacjentów w grupie stosującej 30 mg oraz 5,1% mężczyzn w grupie stosującej 60 mg leku. Nudności i zawroty głowy były najczęstszymi działaniami niepożądanymi powodującymi rezygnację z terapii [21]. Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu: około 1% pacjentów stosujących dapoksetynę w dawce 30 mg rezygnowało z terapii oraz około 2,6% mężczyzn stosujących dapoksetynę w dawce 60 mg [17]. W jednym z badań zanotowano dwa przypadki omdlenia. Nie zaobserwowano innych istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [21].

Podsumowanie

Dapoksetyna jest skutecznym lekiem w terapii PE. W przytoczonych badaniach wykazano, że lek jest dobrze tolerowany oraz charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa. Wydłuża średnio czas trwania stosunku płciowego o 3–4 minuty. Na uwagę zasługuje fakt, że dapoksetynę można traktować jako „pigułkę na żądanie”, do doraźnego stosowania. Brak istotnych działań niepożądanych oraz skuteczność klasyfikuje ten lek wysoko wśród innych metod leczenia PE. Oprócz dapoksetyny istnieją inne, wspomniane już, mniej skuteczne lub też obciążone dużą liczbą działań niepożądanych metody leczenia. Psychoterapia może być alternatywą, a także metodą wspomagającą leczenie PE. Wybór terapii należy przedyskutować z pacjentem oraz, jeśli to możliwe, z partnerką. Terapia dysfunkcji seksualnych w chwili obecnej jest coraz częściej spotykanym problemem nie tylko w gabinetach psychologów, psychiatrów czy też seksuologów, lecz również problemem, przed którym stają lekarze interniści oraz kardiologowie w swojej codziennej praktyce lekarskiej. Podsumowując, należy podkreślić, że leczenie PE dapoksetyną jest możliwe i powinno być podejmowane przez lekarzy różnych specjalności, do których trafiają pacjenci z tym problemem.

Piśmiennictwo:

- Puchalski B., Szymański F.M., Kowalik R. i wsp. Dysfunkcje seksualne u mężczyzn w ciągu pierwszych 9 miesięcy po przebytym zawale serca. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47: 811–826.
- Szymański FM, Filipiak KJ, Hryniewicz-Szymańska A. i wsp. 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.
- McMahon CG, Althof SE, Waldinger M.D. i wsp. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J. Sex Med.* 2008; 5: 1590–606.
- Morales A. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: the search for on-demand treatment — topical versus systemic. *Can. Urol. Assoc. J.* 2012; 6: 380–385.
- Gross S. Practical treatise on impotence and sterility and allied disorders of the male sexual organs. Edinburgh; YJ Pentland; 1887.
- Cysarz D. Terapia poznawczo-behavioralna a przedwczesny wytrysk. *Seksuologia Polska* 2010; 8: 60–63.
- Cayan S., Serefoglu E.C. Advances in treating premature ejaculation. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 55. doi: 10.12703/P6-55.
- Lew-Starowicz M. Wytrysk przedwczesny — aktualny stan wiedzy na temat neurofizjologii, rozpowszechnienia oraz terapii. *Przegląd Seksuologiczny* 2010; 21: 22–27.
- Takehita J., Litzinger M. Serotonin syndrome associated with tramadol. *Prim Care Companion. J. Clin. Psychiatry* 2009; 11: 273. doi: 10.4088/PCC.08100690.
- Tang D., Zhang X., Hao Z. i wsp. Prevalence of prostatitis-like symptoms in outpatients with four premature ejaculation syndromes: a study in 438 men complaining of ejaculating prematurely. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7: 1829–1836.
- Zapała Ł. Patofizjologia i leczenie przedwczesnego wytrysku nasienia. *Przegląd Urologiczny* 2008; 2: 79–80.
- Modi N., Dresser M., Desai D. i wsp. Dapoxetine has no pharmacokinetic or cognitive interactions with ethanol in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47: 315–322.
- McMahon C.G. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther. Adv. Urol.* 2012; 4: 233–251.
- McCarty E.J., Dinsmore W.W. Dapoxetine: an evidence-based review of its effectiveness in treatment of premature ejaculation. *Core Evid.* 2012; 7: 1–14.
- Mirone V., Arcanilo D., Rivas D. i wsp. Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: The PAUSE Study. *Eur. Urol.* 2013 Aug 22. pii: S0302-2838(13)00846-4. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.018.
- McMahon C.G., Gualian F., Dean J. i wsp. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med.* 2013; 10: 2312–2325.
- Buvat J., Tesdaye F., Rothman M. i wsp. 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: 957–967.
- Pastore A.L., Palleschi G., Leto A. i wsp. A prospective randomized study to compare pelvic floor rehabilitation and dapoxetine for treatment of lifelong premature ejaculation. *Int. J. Androl.* 2012; 35: 528–533.
- Porst H., McMahon C.G., Althof S.E. i wsp. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J. Sex Med.* 2010; 7: 2231–2242.
- McMahon C., Kim S.W., Park N.C. i wsp. Dapoxetine 3003 Study Investigators. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J. Sex Med.* 2010; 7: 256–268.
- Kaufman J.M., Rosen R.C., Mudumbi R.V. i wsp. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int.* 2009; 103: 651–658.