Varia Medica 2017
tom 1, nr 1, strony 6–12
Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2544-4212

Alprostadyl w kremie — nowa opcja terapii zaburzeń erekcji u mężczyzn chorujących na cukrzycę

Alprostadil in cream — a new option of treating erectile dysfunctions in diabetic patients

Marcin Życzkowski[1], Katarzyna Nabrdalik[2], Hanna Kwiendacz[2], Diana Nabrdalik-Leśniak[3], Janusz Gumprecht[2]

[1]Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu, Klinika Urologii, Śląski Uniwersytet Medyczny
[2]Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny
[3]Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Medycznej, Szpital Miejski w Zabrzu

Streszczenie

Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka wielu powikłań urologicznych. U mężczyzn powikłania te dotyczą najczęściej zaburzeń erekcji, które występują w populacji chorych na cukrzycę trzy razy częściej niż w przypadku mężczyzn z prawidłową tolerancją węglowodanów. Cukrzyca przyczynia się do wystąpienia zaburzeń erekcji na skutek dysfunkcji śródbłonka naczyń krwionośnych, obecności neuropatii, strukturalnej i funkcjonalnej dysfunkcji mięśni gładkich ciał jamistych oraz zaburzeń hormonalnych. Alprostadyl to syntetyczna forma prostaglandyny E1, która powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez bezpośrednie oddziaływanie na mięśniówkę gładką tętnic. Poza iniekcjami do ciał jamistych i głębokim docewkowym podawaniem, możliwe jest także zastosowanie alprostadylu w kremie, który szybko i niemal całkowicie jest wchłaniamy do ciała gąbczastego i ciał jamistych prącia. Postać kremu można zastosować jako terapię pierwszego rzutu w przypadku występowania przeciwwskazań do przyjmowania inhibitorów PDE5 lub u pacjentów preferujących miejscową aplikację leku oraz jako leczenie drugiego rzutu u chorych z brakiem odpowiedzi lub tolerancji na leczenie PDE5i, także w trudnych przypadkach schorzenia, jakie występują na przykład w cukrzycy. Alprostadyl jest aplikowany do ujścia zewnętrznego cewki moczowej 5–30 min przed planowanym stosunkiem płciowym. Pełna erekcja jest uzyskiwana w ciągu 10–12 min i utrzymuje się około 1–2 godzin. Z uwagi na brak ogólnoustrojowego działania alprostadyl w kremie jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Ponadto nie wchodzi w interakcję ze spożywanym pokarmem i alkoholem. Możliwość nowoczesnej i skutecznej terapii zaburzeń erekcji, jaką stanowi alprostadyl w kremie, przyczynia się do poprawy jakości życia chorych na cukrzycę.

Słowa kluczowe: cukrzyca, zaburzenia erekcji, alprostadyl

Przedrukowano za zgodą z: Diabetologia Praktyczna 2017; 3 (2): 79–84

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Nabrdalik
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
e-mail: knabradlik@yahoo.com

Wstęp

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) jest czynnikiem ryzyka wielu powikłań urologicznych. Wykazano związek cukrzycy typu 2 z częstszym występowaniem nowotworów układu moczowo-płciowego (raka gruczołu krokowego, raka pęcherza moczowego, raka nerkowokomórkowego), zakażeń układu moczowego, kamicy nerkowej czy niedoboru androgenów. Najczęstszymi powikłaniami urologicznymi występującymi u chorych na cukrzycę są zaburzenia erekcji, które definiuje się jako niezdolność do osiągnięcia lub utrzymania wzwodu prącia wystarczającego do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego [1]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych zaburzenia erekcji występują u około 12 milionów mężczyzn [2]. Wzrastająca epidemicznie częstość występowania cukrzycy na świecie może się przekładać na zwiększenie liczby pacjentów obciążonych występowaniem zaburzeń sfery seksualnej, przede wszystkim zaburzeń erekcji [3, 4]. Częstość występowania zaburzeń erekcji w populacji mężczyzn chorujących na cukrzycę ocenia się na 30–90% [4–6]. Podobnie, około 19,5% mężczyzn zgłaszających się do urologa z powodu zaburzeń erekcji choruje na cukrzycę [7]. W badaniu *Massachusetts Male Aging Study* wykazano, że zaburzenia erekcji występują trzy razy częściej w populacji chorych na cukrzycę w porównaniu z mężczyznami z prawidłową tolerancją węglowodanów. Częstość występowania tych zaburzeń w cukrzycy wzrasta wraz z wiekiem, czasem trwania choroby i pogorszeniem kontroli glikemii i jest większa w odniesieniu do chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 1 [8, 9]. Wykazano związek zaburzeń erekcji ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, szczególnie u mężczyzn obciążonych zespołem metabolicznym [2]. Zaburzenia erekcji nie tylko mogą się ujawniać u osób obciążonych występowaniem choroby wieńcowej oraz choroby obwodowych naczyń krwionośnych, ale także mogą poprzedzać wystąpienie choroby układu sercowo-naczyniowego [10, 11]. Ten dwukierunkowy związek wynika z faktu współdzielenia czynników ryzyka występowania miażdżycy zarówno przez zaburzenia erekcji, jak i choroby układu krążenia [2, 12]. Wczesna diagnoza zaburzeń erekcji u pacjentów z cukrzycą może pomóc zapobiec zaburzeniom organicznym i emocjonalnym u tych mężczyzn oraz przyczynić się do określenia czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń seksualnych powinny stać się częścią rutynowej opieki diabetologicznej [13]. Optymalizacja kontroli glikemii, leczenie schorzeń towarzyszących i zmiana stylu życia są podstawą postępowania terapeutycznego u chorych na cukrzycę [4, 5, 8, 11]. Leczenie farmakologiczne opiera się tradycyjnie na doustnym stosowaniu inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i), co stanowi leczenie pierwszego wyboru, a w razie braku skuteczności stosuje się alprostadyl w iniekcjach do ciał jamistych i prążniociągi (leczenie drugiego rzutu), a także zabiegi operacyjne obejmujące implantację różnego rodzaju protez prącia (leczenie trzeciego rzutu) (tab. 1) [2, 5, 6, 8, 14, 15]. W niniejszym artykule przedstawiono zalety stosowania alprostadylu w postaci kremu do stosowania miejscowego jako skutecznego leczenia zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę.

Tabela 1. Etapy leczenia zaburzeń erekcji

Etap terapii	Sposób leczenia
Leczenie pierwszego rzutu	Doustne inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i)
Leczenie drugiego rzutu	Alprostadyl w iniekcjach do ciał jamistych, prążniociągi
Leczenie trzeciego rzutu	Implantacja protez prącia metodą zabiegową

Mechanizm erekcji

Mechanizm wzwodu prącia wiąże się z relaksacją mięśniówki gładkiej ciał jamistych, co skutkuje rozkurczem tętnic i beleczek ciał jamistych, a w konsekwencji zwiększeniem napływu krwi tętniczej do zatok ciał jamistych prącia, a następnie aktywacją mechanizmu wenookluzyjnego (uciśnięcie układu żylnego prącia do osłonki białawej prącia) i erekcją. Relaksacja mięśniówki gładkiej ciał jamistych jest wynikiem spadku cytoplazmatycznego stężenia jonów wapnia, co jest spowodowane w głównej mierze produkcją w mięśniówce gładkiej, pod wpływem tlenku azotu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) wpływającego na kaskadę enzymatyczną związaną z kinazą białkową G. Wewnątrzkomórkowy spadek stężenia jonów wapnia i będąca jego następstwem relaksacja mięśniówki gładkiej ciał jamistych prącia i wzwód mogą być również spowodowane wzrostem produkcji innego wtórnego przekaźnika — cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Wzrost wytwarzania cAMP jest stymulowany aktywacją znajdujących się na powierzchni komórek mięśni gładkich receptorów PGE_1 [12, 16–18].

Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji

Erekcja jest zjawiskiem naczyniowo-nerwowym uwzględniającym wpływ hormonów, dlatego też czynniki negatywnie wpływające na każdy z wymienionych elementów mogą prowadzić do wystąpienia zaburzeń erekcji. Do najczęstszych (80%) przyczyn tych zaburzeń zalicza się czynniki organiczne, wśród których dominują te, które upośledzają dopływ adekwatnej ilości krwi do ciał jamistych prącia, między innymi choroby sercowo-naczyniowe, cukrzy-

ca, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, palenie tytoniu i otyłość [2, 12, 19]. Ponadto do czynników ryzyka zaburzeń erekcji zalicza się schorzenia układu moczowo-płciowego, niedobór testosteronu, bezdech senny, niektóre leki (neuroleptyki, antydepresanty, benzodiazepiny, antyandrogeny, diuretyki, sympatykolityki, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia) oraz radykalne leczenie raka stercza — zarówno chirurgiczne, jak i radioterapia [2, 20, 21]. Pozostałe 20% przypadków zaburzeń erekcji jest spowodowane problemami psychologicznymi i psychiatrycznymi [22].

Cukrzyca przyczynia się do wystąpienia zaburzeń erekcji na skutek dysfunkcji śródbłonka naczyń krwionośnych, obecności neuropatii, strukturalnej i funkcjonalnej dysfunkcji mięśni gładkich ciał jamistych oraz zaburzeń hormonalnych [5, 23]. Co ważne, powszechne występowanie zaburzeń seksualnych, najczęściej zaburzeń erekcji, zostało także potwierdzone u mężczyzn ze świeżo rozpoznaną cukrzycą [13].

Leczenie zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę

Patofizjologia i leczenie zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę różni się znacznie od tego u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Zaburzenia erekcji u chorych na cukrzycę mają etiologię wieloczynnikową, są bardziej nasilone i bardziej odporne na leczenie niż w populacji ogólnej [4, 8, 11]. Ponadto u pacjentów z cukrzycą typu 2 bardziej nasilone zaburzenia erekcji występują u osób ze współistniejącym niedoborem witaminy D [24]. Furukawa i wsp. wykazali istotny, niezależny związek siedzącego trybu życia z częstością zaburzeń erekcji u mężczyzn chorujących na cukrzycę [25]. Z kolei Matsui i wsp. w badaniach eksperymentalnych na modelu zwierzęcym wykazali zmniejszenie ekspresji genów dla czynnika neurotroficznego 3 (NTF-3, *neurotrophic factor 3*), współczynnika wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*), czynnika neurotroficznego pochodzącego z komórek glejowych (GCLDNF, *glial cell line-derived neurotrophic factor*) i neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) w obrębie głównego zwoju nerwowego w miednicy (*major pelvic ganglia*) w okresie 5 tygodni po wyindukowaniu cukrzycy typu 2, którym towarzyszyły istotne zaburzenia funkcji erekcyjnej. Autorzy sugerują, że zaburzeniom erekcji można zapobiegać poprzez suplementację czynników neurotroficznych w początkowym stadium cukrzycy typu 2 [26].

U chorych na zaburzenia erekcji i cukrzycę zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu, regularną aktywność fizyczną, redukcję masy ciała oraz poprawę kontroli glikemii, nadciśnienia tętniczego i wyrównanie zaburzeń lipidowych [4, 5, 8, 11].

Leczenie zaburzeń erekcji podzielono na trzy kategorie: doustne inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i), stanowiące pierwszy rzut terapii, alprostadyl w iniekcjach do ciał jamistych i próżniociągi, będące opcjami drugiego wyboru, oraz leczenie trzeciego rzutu obejmujące zabieg operacyjny z implantacją różnego rodzaju protez prącia [2, 5, 6, 8, 14, 15].

Warto zauważyć, że rozpoznania i leczenia wymaga także często współistniejący z cukrzycą hipogonadyzm [4]. W terapii potrzebne są zwykle maksymalne dawki inhibitorów PDE5. U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie pierwszego rzutu lub dla których takie leczenie jest przeciwskazane, można zastosować prostaglandyny docewkowo, iniekcje do ciał jamistych, próżniociągi lub protezy prącia [4, 5, 14, 15]. Obecnie brakuje badań potwierdzających wyższą skuteczność i bezpieczeństwo któregokolwiek z inhibitorów PDE5. Należy pamiętać, że każda z opcji terapeutycznych ma zarówno zalety, jak i wady oraz różni się skutecznością leczenia [15]. Do środków wspomagających leczenie należą także kwas alfa-liponowy oraz benfotiamina [27–29].

Zhang i wsp. porównali skuteczność i bezpieczeństwo dożylnego stosowania 60 mg alprostadylu w połączeniu z 600 mg kwasu alfa-liponowego w odniesieniu do doustnego tadalafilu w dawce 5 mg raz na dobę przez okres 2 tygodni u pacjentów z zaburzeniami erekcji i cukrzycą typu 2. Skuteczność alprostadylu była istotnie większa w odniesieniu do tadalafilu ($p < 0,05$), przy mniejszym odsetku działań niepożądanych (7,5% *vs.* 13,9%, $p < 0,05$) [28].

Alprostadyl

Alprostadyl to syntetyczna forma prostaglandyny E_1 (PGE_1) oznaczona chemicznie jako: kwas (11α, 13E, 15S)-11,15-dihydroksy-9-okso-prost-13-en-1-owy, o wzorze cząsteczkowym $C_{20}H_{34}O_5$ i masie cząsteczkowej 354,48 kDa, która powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez bezpośrednie oddziaływanie na mięśniówkę gładką tętnic, co jest wykorzystywane między innymi w leczeniu zaburzeń erekcji [12, 30]. Po raz pierwszy alprostadyl do leczenia zaburzeń erekcji zastosował Ishii i jego współpracownicy w 1986 roku [31]. Doprowadziło to do wprowadzenia i rozpowszechnienia alprostadylu w formie iniekcji do ciał jamistych prącia, a także w postaci żelu docewkowego. Iniekcje alprostadylu do ciał jamistych oraz głębokie docewkowe jego podawanie, mimo że są niezwykle skuteczne, zwykle stają się źródłem dyskomfortu i stresu dla pacjenta oraz wiążą się z występowaniem działań niepożądanych, będących następstwem ogólnoustrojowego działania leku.

Alprostadyl w kremie

W poszukiwaniu rozwiązania powyższych problemów stworzono preparat zawierający 300 µg alprostadylu w 100 mg kremu, który aplikuje się miejscowo do ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Stworzenie nowej posta-

ci alprostadylu 300 µg podawanego w formie kremu było możliwe dzięki zastosowaniu w składzie preparatu substancji zwiększającej przenikanie leku — 2,5% chlorowodorku dodecylo-2-N, N-dimetylaminopropionianu (DDAIP HCL). Ta pomocnicza substancja przejściowo rozluźnia ścisłe połączenia między komórkami nabłonka, przez co ułatwia wnikanie leku bezpośrednio w miejscu podania. Niezwykle ważną cechą substancji DDAIP HCL jest to, że jej cząsteczki są biodegradowalne, pozbawione działań toksycznych i łatwo metabolizowane przez organizm [12, 32]. Dzięki zastosowaniu substancji zwiększającej miejscowe przenikanie alprostadylu w kremie, lek jest bardzo szybko i prawie całkowicie wchłaniany miejscowo poprzez naczynia krążenia obocznego do ciała gąbczastego i ciał jamistych. Zostało to potwierdzone w badaniach z zastosowaniem radioznacznika, gdzie aż 98% podanej dawki leku pozostawało w dole łódkowatym cewki moczowej, a efekt hemodynamiczny w prąciu nie różnił się od osiąganego na drodze iniekcji [32, 33]. Ponadto podanie alprostadylu w kremie wiązało się z brakiem lub wystąpieniem jedynie bardzo niskich stężeń PGE_1 i jej metabolitów w osoczu, co sugeruje, że lek nie jest wcale lub tylko w minimalnym stopniu wchłaniany do krwiobiegu pacjenta [32]. W efekcie doskonale znany ze swej skuteczności w leczeniu zaburzeń erekcji — alprostadyl — może być w sposób nieinwazyjny zastosowany przez mężczyzn, a jego podanie praktycznie nie wiąże się z wystąpieniem ogólnoustrojowych działań niepożądanych [30, 33–35]. Według zaleceń zespołu ekspertów dotyczących leczenia alprostadylem w kremie chorych z zaburzeniami erekcji, postępowanie takie można zastosować jako terapię pierwszego rzutu w przypadku pacjentów preferujących miejscową aplikację leku oraz u osób, które nie chcą przyjmować inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5i) lub mają do nich przeciwwskazania, na przykład przyjmujących nitraty, pacjentów z chorobami serca, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, u których nie występują przeciwwskazania do aktywności płciowej, oraz chorych po radykalnym usunięciu gruczołu krokowego z powodu raka tego narządu. Natomiast jako leczenie drugiego rzutu alprostadyl w kremie ma zastosowanie w przypadku chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie PDE5i, pacjentów z brakiem tolerancji leczenia PDE5i, czy mężczyzn chcących uniknąć dojamistych iniekcji alprostadylu [12]. Alprostadyl w kremie jest dostępny w dawce 300 µg alprostadylu w 100 mg kremu. Lek powinien być podany do zewnętrznego ujścia cewki moczowej 5–30 minut przed planowanym stosunkiem płciowym. Podanie leku ułatwia umieszczenie go w pojemniku z systemem AccuDose, który umożliwia aplikację kremu do cewki moczowej [12]. Początek działania leku jest obserwowany po 5–30 minutach po zastosowaniu, przy czym pełną erekcję uzyskuje się zazwyczaj w ciągu 10–12 minut i utrzymuje się ona przez około 1–2 godziny [36]. Maksymalna zalecana częstość stosowania alprostadylu w kremie wynosi 2–3 aplikacje w tygodniu, jednak nie można go stosować w odstępach krótszych niż 24 godziny. Nie stwierdzono interakcji alprostadylu w kremie z alkoholem lub posiłkami, a szybki metabolizm leku wyklucza toksyczność ogólnoustrojową. Stosowanie alprostadylu w kremie do leczenia mężczyzn z zaburzeniami erekcji jest przeciwwskazane u chorych, którym odradza się podejmowanie aktywności seksualnej (tj. u pacjentów z niestabilnymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi lub mózgowo-naczyniowymi; z niedociśnieniem ortostatycznym, zawałem serca, omdleniami; z zapaleniem cewki moczowej lub zapaleniem żołędzi prącia; z nieprawidłowościami w budowie anatomicznej prącia (ciężka postać spodziectwa, skrzywienie prącia); ze schorzeniami, które mogą się wiązać ze skłonnością do występowania priapizmu (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub nosicielstwo genu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, małopłytkowość, nadkrwistość, szpiczak mnogi lub białaczka); podatnych na rozwój zakrzepicy żylnej lub u chorych z zespołem nadlepkości, u których stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia priapizmu; ze stwierdzoną nadwrażliwością na alprostadyl lub na którykolwiek ze składników stosowanego preparatu oraz u mężczyzn, których partnerki planują zajść w ciążę) [35].

Preparat alprostadylu w kremie jest bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Przeważająca większość (97%) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach charakteryzowała się małą intensywnością i krótkim czasem trwania, nieprzekraczającym 60 minut [34–40]. Prawie wszystkie działania niepożądane były zlokalizowane w miejscu aplikacji kremu i było to głównie pieczenie prącia (23%), zaczerwienienie żołędzi (11,3%) oraz zapalenie żołędzi (4,6%) [38]. Około 2% partnerek seksualnych mężczyzn stosujących alprostadyl w kremie bez prezerwatywy zgłaszało łagodne pieczenie pochwy, które ustępowało w ciągu godziny. Ryzyko przedłużonych erekcji oraz priapizmu było niewielkie i dotyczyło odpowiednio 1,3% i 0,4% mężczyzn. Ogólnoustrojowe działania niepożądane u pacjentów stosujących alprostadyl w kremie są bardzo rzadkie. Zawroty głowy i utratę przytomności zanotowano jedynie w 0,5% przypadków. W badaniach II i III fazy wykazano skuteczność preparatu także, gdy był on stosowany w przypadkach trudnych do leczenia, tj. u mężczyzn chorujących na cukrzycę, zespół metaboliczny, po radykalnej prostatektomii oraz po niepowodzeniu leczenia sildenafilem [38]. Ponadto alprostadyl w kremie był również skuteczny i bezpieczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym krwi, stosujących nitraty lub inhibitory receptorów alfa [38]. Ogólnie, w badaniach II i III fazy alprostadyl w kremie podawany do ujścia zewnętrznego cewki moczowej pozwalał na uzyskanie adekwatnego wzwodu u 74–83% chorych [38, 41]. Ocena skuteczności preparatu została przeprowadzona nie tylko w badaniach krótkoterminowych, ale także w leczeniu długoterminowym. W wieloośrodkowym badaniu otwartym oceniono skuteczność stosowania alprostadylu w kremie początkowo przez

4 tygodnie w dawce 200 µg, a następnie modyfikowano dawkę do 100 µg, 200 µg lub 300 µg w zależności od odpowiedzi chorego na leczenie, które kontynuowano dwa razy w tygodniu przez okres do 9 miesięcy [39]. Stwierdzono, że 75% mężczyzn jako dawkę ostateczną wybrało dawkę 300 µg, którą stosowało co 4–7 dni. Istotną statystycznie poprawę dotyczącą zaburzeń erekcji na podstawie wyników uzyskanych w kwestionariuszu *International Index of Erectile Function* (IIEF) uzyskano dla dawki 300 µg ($p < 0,001$), z ogólną poprawą zaburzeń erekcji od ciężkich do umiarkowanych przed leczeniem do od umiarkowanych do minimalnych po leczeniu. Ponadto w grupie mężczyzn stosujących dawkę 300 µg obserwowano duży wzrost liczby pacjentów podających pozytywne odpowiedzi na pytanie 2. i 3. kwestionariusza *Sexual Encounter Profile* (SEP), tj. SEP2 — Czy był Pan w stanie wprowadzić członek do pochwy partnerki?; SEP3 — Czy erekcja pozwoliła na odbycie satysfakcjonującego stosunku płciowego? W momencie zakończenia badania odpowiedzi pozytywnych na pytania SEP 2 i SEP3 udzieliło odpowiednio 80,3% i 61,1% mężczyzn, podczas gdy w trakcie pierwszej wizyty (stosowanie alprostadylu w dawce 200 µg od 30 dni) odsetek ten wynosił zaledwie odpowiednio 65,8% i 46,9% [39].

Podsumowanie

Z uwagi na wzrastającą częstość występowania cukrzycy i istotną częstość współwystępowania zaburzeń erekcji wśród tych chorych, które istotnie wpływają na jakość życia pacjentów, ważne jest zwrócenie uwagi na nowoczesne, skuteczne metody leczenia tego schorzenia. Alprostadyl w kremie aplikowany do ujścia zewnętrznego cewki moczowej jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z zaburzeniami erekcji. Może być stosowany do farmakologicznego leczenia pierwszego rzutu u mężczyzn z zaburzeniami erekcji oraz leczenia drugiego rzutu u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub tolerancji na leczenie PDE5i, także w trudnych przypadkach schorzenia, jakie występują na przykład w cukrzycy. Zastosowanie substancji ułatwiającej wnikanie leku bezpośrednio w miejscu podania pozwala na uzyskanie efektu w krótkim czasie od jego aplikacji, niezależnie od przyczyny zaburzeń erekcji oraz bez interakcji z pokarmem i alkoholem. Alprostadyl w kremie może być bezpiecznie stosowany u pacjentów stosujących nitraty, a także inhibitory receptorów alfa i inne leki hipotensyjne, ponieważ nie powoduje ogólnoustrojowych działań niepożądanych u tych chorych.

Abstract

Diabetes mellitus is a risk factor for many urological complications, with the most frequent one in men, erectile dysfunction, occurring in patients with diabetes three times more often than in men with normal glucose tolerance. Diabetes contributes to erectile dysfunction through endothelial dysfunction, neuropathy, structural and functional dysfunction of cavernous bodies' smooth muscles and hormonal disorders. Alprostadil is a synthetic form of Prostaglandin E1, which directly affects arterial smooth muscles and causes vasodilatation. Besides being administrated deeply into the urethra and via injections into cavernous bodies, it might be used as a cream, which is rapidly and almost entirely absorbed into corpus spongiosum and cavernous bodies. It might be used as a first-line treatment for patients who have contraindications for PDE5 inhibitors or prefer topical application of the drug and as a second-line treatment in case of intolerance or no response to PDE5i, also for more complicated clinical cases, often occurring in diabetes. Alprostadil is administrated into the external urethral meatus 5–30 minutes before sexual intercourse; a complete erection appears in 10–12 minutes and lasts 1–2 hours. Due to lack of systemic effects, alprostadil in cream is safe and well tolerated, moreover, it does not interact with intake of food and alcohol. The advanced and effective therapy of erectile dysfunctions, which is alprostadil, helps to improve the quality of life in patients with diabetes.

Key words: diabetes mellitus, erectile dysfunction, alprostadil

Piśmiennictwo

1. Sayyid RK, Fleshner NE. Diabetes Mellitus Type 2: A Driving Force for Urological Complications. Trends Endocrinol Metab. 2016; 27(5): 249–261, doi: 10.1016/j.tem.2016.02.006, indexed in Pubmed: 26969242.
2. Rew KT, Heidelbaugh JJ. Erectile Dysfunction. Am Fam Physician. 2016; 94(10): 820–827, indexed in Pubmed: 27929275.
3. Isidro ML. Sexual dysfunction in men with type 2 diabetes. Postgrad Med J. 2012; 88(1037): 152–159, doi: 10.1136/postgradmedj-2011-130069, indexed in Pubmed: 22282735.
4. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. J Sex Med. 2009; 6(5): 1232–1247, doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x, indexed in Pubmed: 19210706.
5. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. Curr Diab Rep. 2014; 14(11): 545, doi: 10.1007/s11892-014-0545-6, indexed in Pubmed: 25193347.
6. Price D, Hackett G. Management of erectile dysfunction in diabetes: an update for 2008. Curr Diab Rep. 2008; 8(6): 437–443, indexed in Pubmed: 18990299.

7. Mazzilli R, Elia J, Delfino M, et al. Prevalence of Diabetes Mellitus (DM) in a population of men affected by Erectile Dysfunction (ED). Clin Ter. 2015; 166(5): e317–e320, indexed in Pubmed: 26550816.
8. Basu A, Ryder REJ. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Drugs. 2004; 64(23): 2667–2688, indexed in Pubmed: 15537369.
9. Binmoammar TA, Hassounah S, Alsaad S, et al. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. JRSM Open. 2016; 7(3): 2054270415622602, doi: 10.1177/2054270415622602, indexed in Pubmed: 26981254.
10. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. European Urology. 2010; 57(5): 804–814, doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.020.
11. Phé V, Rouprêt M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. Diabetes Metab. 2012; 38(1): 1–13, doi: 10.1016/j.diabet.2011.09.003, indexed in Pubmed: 22056307.
12. Gołąbek T, et al. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące leczenia alprostadylem w kremie chorych z zaburzeniami wzwodu. Przegl Urol. 2016; 5: 34–39.
13. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, et al. Gruppo di studio SUBITO-DE. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. J Sex Med. 2014; 11(8): 2065–2073, doi: 10.1111/jsm.12601, indexed in Pubmed: 25041930.
14. Porst H, Burnett A, Brock G, et al. ISSM Standards Committee for Sexual Medicine. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med. 2013; 10(1): 130–171, doi: 10.1111/jsm.12023, indexed in Pubmed: 23343170.
15. Moisidis K, Kalinderis N, Hatzimouratidis K, et al. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient? Drugs. 2005; 65(12): 1621–1650, indexed in Pubmed: 16060698.
16. Adaikan PG, Kottegoda SR, Ratnam SSA. possible role for prostaglandin E1 in human penile erection. Proceedings of the Second World Meeting on Impotence, Prague, Czechoslovakia. 1986; Abstract; 2: 6.
17. Palmer LS, Valcic M, Melman A, et al. Characterization of cyclic AMP accumulation in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells. J Urol. 1994; 152(4): 1308–1314, indexed in Pubmed: 8072124.
18. Traish AM, Moreland RB, Gallant C, et al. G-protein-coupled receptor agonists augment adenylyl cyclase activity induced by forskolin in human corpus cavernosum smooth muscle cells. Recept Signal Transduct. 1997; 7(2): 121–132, indexed in Pubmed: 9392440.
19. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. J Sex Med. 2004; 1(1): 35–39, doi: 10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x, indexed in Pubmed: 16422981.
20. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. Am J Med. 2007; 120(2): 151–157, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.010, indexed in Pubmed: 17275456.
21. Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2010; 7(4 Pt 2): 1627–1656, doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01780.x, indexed in Pubmed: 20388162.
22. McVary KT, et al. Sexual Dysfunction, in Harrison's Principles of Internal Medicine, Longo DL, Editors. 2012, McGraw Hill: 374–379.
23. Gandhi J, Dagur G, Warren K, et al. The Role of Sexual Dysfunction and Infertility on Reproductive Health in Diabetics: Pathogenesis, Evaluation, and Management. Curr Diabetes Rev. 2016 [Epub ahead of print], indexed in Pubmed: 27875946.
24. Caretta N, de Kreutzenberg SV, Valente U, et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. Endocrine. 2016; 53(3): 831–838, doi: 10.1007/s12020-015-0851-z, indexed in Pubmed: 26758995.
25. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, et al. Self-reported sitting time and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. J Diabetes Complications; 2017; 31(1): 53–57., doi: DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.011, indexed in Pubmed: PMID: 27836682.
26. Matsui H, Musicki B, Sopko NA, et al. Early-stage Type 2 Diabetes Mellitus Impairs Erectile Function and Neurite Outgrowth From the Major Pelvic Ganglion and Downregulates the Gene Expression of Neurotrophic Factors. Urology. 2017; 99: 287.e1–287.e7, doi: 10.1016/j.urology.2016.08.045, indexed in Pubmed: 27639791.
27. Hurdag C, Ozkara H, Citci S, et al. The effects of alpha-lipoic acid on nitric oxide synthetase dispersion in penile function in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Tissue React. 2005; 27(3): 145–150, indexed in Pubmed: 16372481.
28. Zhang L, Zhang HY, Huang FC, et al. Study on the clinical value of alprostadil combined with a-lipoic acid in treatment of type 2 diabetes mellitus patients with erectile dysfunction. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20(18): 3930–3933, indexed in Pubmed: 27735021.
29. Tjandra BS, Janknegt RA. Neurogenic impotence and lower urinary tract symptoms due to vitamin B1 deficiency in chronic alcoholism. J Urol. 1997; 157(3): 954–955, indexed in Pubmed: 9072614.
30. Becher E. Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother. 2004; 5(3): 623–632, doi: 10.1517/14656566.5.3.623, indexed in Pubmed: 15013930.
31. Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, et al. [Studies on male sexual impotence. Report 18. Therapeutic trial with prostaglandin E1 for organic impotence]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1986; 77(6): 954–962, indexed in Pubmed: 3773397.
32. Beihn RM. Gamma scintigraphy measurement of the retention and migration of an erectile dysfunction topical formulation applied to the tip of the human male penis. Data on file at NexMed (USA), Inc.; Protocol No. NEXSCIN 2001-001; US IND No 53.; 953: 2002.
33. Becher E, Borghi M, Momesso A. Montes De Oca L. Penile hemodynamic finding with a new topical formulation of alprostadil. J Urol 1998; 159(Suppl 2); 239(Abstract 915).
34. 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, doi: 10.1038/sj.ijir.3901285, indexed in Pubmed: 15538395.
35. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35177.
36. Steidle C, Padma-Nathan H, Salem S, et al. Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction: a combined analysis of the phase II program. Urology. 2002; 60(6): 1077–1082, indexed in Pubmed: 12475674.
37. 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, doi: 10.1038/sj.ijir.3900940, indexed in Pubmed: 12605235.
38. 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, doi: 10.1016/j.urology.2006.02.027, indexed in Pubmed: 16904458.
39. 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, doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01118.x, indexed in Pubmed: 19138370.
40. Mulhall J, Porst H, Goldstein I, et al. Comparison of Vitaros efficacy and safety with short-term and long-term Use. ESSM-ISSM Berlin. 2013: Poster.
41. Moncada I, Cuzin B. Clinical efficacy and safety of Vitaros©/Virirec© (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction. Urologia. 2015; 82(2): 84–92, doi: 10.5301/uro.5000116, indexed in Pubmed: 25744707.