

Zkušenost s kombinovanou intrakavernózní léčbou těžké erektilní dysfunkce použitím trojkombinace vazomotorických látek

PharmDr. Dalibor Černý¹, MUDr. Jiří Poněšický, FEBU², Mgr. Pavla Lerchová³, Mgr. Hana Baštářová³, MUDr. Ivan Kolombo, FEBU², PharmDr. Milada Halačová, Ph.D.², MUDr. Michal Toběrný, MBA¹

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Oddělení všeobecné chirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

³Ústavní lékárna, Fakultní Nemocnice Na Bulovce, Praha

Léčba erektilní dysfunkce (ED) u pacientů s poškozenou penilní inervací např. po radikální prostatektomii je stále aktuální otázkou u řady pacientů. Současná terapie (terapie 1. linie) erektilní dysfunkce je většinou založena na používání inhibitorů fosfodiesterázy V. (PDE5i), sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu, atd. Tato léčba, daná svým mechanismem účinku, však vyžaduje aspoň částečně zachovalou penilní inervaci, která umožní přenos vzruchu při sexuální stimulaci. V tomto článku popisujeme případ 48letého pacienta po radikální prostatektomii pro karcinom, kdy se léčba samotnými inhibitory PDE5 neosvědčila, a proto bylo nutné zavést lokální vazodilatační léčbu (léčba 2. linie) pomocí intrakavernózně aplikovaného alprostadilu (prostaglandin E1). Dávka byla titrována od 20 až do 60 µg, ale vedla pouze k semierekci, která sice umožňovala vaginální penetraci, ale byla pro pacienta bolestivá a nepohodlná. Proto jsme se rozhodli na základě zkušeností publikovaných v literatuře vyzkoušet fixní intrakavernózní kombinaci alprostadil 20 µg + papaverin 20 mg + fentolamin 1,5 mg, která se ukázala u tohoto pacienta jako velmi účinná. Při předepisování výše uvedených kombinací jsme však narazili na problém komerční nedostupnosti papaverinu a fentolaminu na našem trhu. Tento náš příspěvek si tedy mimo jiné klade za cíl konkrétní praktické doporučení, jak postupovat v uvedeném případě.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, kombinovaná intrakavernózní terapie, radikální prostatektomie.

Experience with combined intracavernous therapy of erectile dysfunction – combination of three vasoactive drugs

Treatment of erectile dysfunction (ED) in patients with impaired penile innervation, e.g. following radical prostatectomy, remains a pressing issue in a number of patients. Current treatment (first-line therapy) of erectile dysfunction is mostly based on the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i), i.e. sildenafil, tadalafil, vardenafil, etc. Given its mechanism of action, this treatment, however, requires at least a partial preservation of penile innervation allowing for conduction of impulses to occur during sexual stimulation. The paper presents a case of a 48-year-old patient after radical prostatectomy for cancer in whom treatment with PDE5 inhibitors alone failed to have a beneficial effect; therefore, it was necessary to commence treatment with local vasodilation (second-line therapy) using intracavernous alprostadil (prostaglandin E1). The dose was titrated from 20 to 60 µg, but resulted in semi-erection only which allowed vaginal penetration, however, it was painful and uncomfortable for the patient. Therefore, a decision was made based on the experience published in the literature to try a fixed intracavernous combination of alprostadil 20 µg + papaverine 20 mg + phentolamine 1.5 mg, which showed to be very effective in this patient. When prescribing the above-mentioned combinations, however, a problem was encountered of commercial unavailability of papaverine and phentolamine in the market in this country. Thus, the aim of the paper is, among other things, to provide practical recommendations on how to proceed in the case above.

Key words: erectile dysfunction, combined intracavernous therapy, radical prostatectomy.

Urol. praxi, 2012; 13(1): 30–32

Úvod

Cílem našeho snažení bylo pomoci pacientovi s problémem erektilní dysfunkce a zároveň demonstrovat efekt podávané kombinace tří vazomotorických látek u pacienta, kde léčba 1. linie i léčba alprostadilem selhala.

Léčba erektilní dysfunkce intrakavernózními injekcemi vazomotorických látek se v urologické praxi rozšířila před více než 20 lety a znamenala významný terapeutický pokrok. Úspěšnost léčby je vysoká cca 85 %. Pro významnou psychologickou bariéru u injekčních autoaplikací část pacientů tuto možnost primárně odmítá a další od ní po čase

odstoupí, i přes původně dobrý efekt. I z těchto důvodů byla injekční léčba erektilní dysfunkce rychle vytlačena z čela terapeutických možností krátce po objevení nové alternativy inhibitorů fosfodiesterázy 5. typu (PDE5i). Tím však intrakavernózní léčba zcela nezmizela z terapeutické palety léčebných možností, pouze se z ní stala léčba 2. linie (dle doporučení EAU guidelines). Je vhodná zejména u pacientů s těžkou erektilní dysfunkcí, kde léčba PDE5i nepřináší očekávaný efekt nebo je kontraindikována (např. nitráty v komedikaci). Její role se naopak stále rozšiřuje s rostoucím množstvím stále mladších pacientů s karcino-

mem prostaty léčených radikální prostatektomií, s operačním poškozením nervové cévních svazků, neboť jak známo, ne vždy a u všech pacientů je možno provést nervy šetřící výkon (1).

Dlouho se k intrakavernózní terapii používala kombinace papaverinu s fentolaminem. Postupně však byla vytlačena účinnějším a bezpečnějším alprostadilem (prostaglandin E1) (2, 3). Další používanou látkou je aviptadil – analog vazomotorického intestinálního peptidu (4). Zkoušejí se i další látky, žádná z nich však není u nás dostupná a žádná z nich zatím nedostala širšího rozšíření, některé se považují pouze za experimentální.

Tabulka 1. Příklad kalkulace ceny za přípravu pěti injekcí v Ústavní lékárně FNB

Balení HVLP přípravku	Adekvátní díl balení pro přípravu 5 injekcí	Cena vč. DPH
Karon		
1 x inj. 0,2 ml/100 µG	1	703
Regitine		
5 x inj. 1 ml/10 mg	0,2	102
Paveron		
10 x inj. 2 ml/50 mg	0,2	299
Celkové náklady na sterilní přípravu – 350 Kč	1	350
Celkem		1 454
Celkově vychází cena za takovou přípravu 1 454,- Kč vč. DPH za 5 injekcí, tj. tedy cca 290,- Kč za 1 injekci. Ceny za mimořádně dovážené léčivé přípravky se mohou lišit v závislosti na aktuální měnovém kurzu, proto je lze považovat za orientační		

Pro pacienty, u kterých léčba samotným alprostadilem selhává, nebo ji špatně tolerují, se doporučuje ještě alternativa trojkombinace alprostadil/papaverin/fentolamin s vysokou účinností (92 %) a s možností snížení dávky alprostadilu s jeho vedlejším účinkem – lokální bolestivostí u některých pacientů, v závislosti na dávce.

Shrnuto, existují tedy 3 základní a nejpoužívanější intrakavernózní kombinace (tzv. protokoly dle databáze Micromedex):

- papaverin 6 až 25 mg s fentolaminem 0,05 až 2 mg (protokol 1, úspěšnost 57,5 %, průměrná délka erekce 56,4 min),
- papaverin 18 až 25 mg, fentolamin 1 až 2 mg a alprostadil 10 až 25 µg (protokol 2, úspěšnost 71,1 %, průměrná délka erekce 50,4 min*),
- papaverin 20 až 25 mg, fentolamin 1,5 až 2 mg, alprostadil 20 až 25 µg a atropin sulfát 0,02 až 0,08 mg (protokol 3, úspěšnost 53,8 %, průměrná délka erekce 42,4 min**).

*data o úspěšnosti a průměrné délky erekce se týkají pouze těch pacientů, pro které byl neúspěšný protokol 1

**data o úspěšnosti a průměrné délky erekce se týkají pouze těch pacientů, pro které byl neúspěšný protokol 2

Jako čtvrtou možnost lze použít kombinaci aviptadil 0,025 mg a fentolamin 1–2 mg. Aviptadil však momentálně není reálně dostupný v žádném léčivém přípravku (5).

Kazuistika

Osmačtyřicetiletý pacient, jinak bez trvalé medikace, léčený pro maligní melanom na onkologii interferonem alfa 2b (Introna), se dostavil do naší urologické ambulance pro poruchu erekce. Jedná se o sexuálního aktivního, sportovně založeného muže, se zachovaným libidem a zájmem o pohlavní život. Předepsání PDE5i (sildenafil) přineslo dobrý efekt a pacient byl spokojen. V rámci dalšího vyšetření byl však nalezen karcin

om prostaty (PSA 3,96, F/T PSA 5 %, Gleasonovo skóre 3 + 3). Následně byla provedena roboticky asistovaná radikální prostatektomie s definitivním histologickým nálezem pT3a, Gleason 3 + 4. Následovala adjuvanční radioterapie. Poté byl pacient bez známek malignity (PSA 0,06), ale také bez erekce. Léčba PDE5i byla tentokrát zcela bez efektu, i v režimu denního podávání (tadalafil). Pacient byl tedy seznámen s intrakavernózní aplikací přípravku Karon® (alprostadil), postupně se titrovalo až do maximální dávky (i v kombinaci s PDE5i). *Výsledkem byla pouze semierekce umožňující vaginální pohlavní styk jen částečně a s obtížemi, navíc po aplikaci maximální dávky (resp. více než 40 µg) pacient pociťoval výraznou lokální bolestivost.*

Praktické řešení problematiky
Dostupnost hromadně vyráběných
léčivých přípravků v ČR a v zahraničí

Na trhu v ČR není v současnosti žádný přípravek s fentolaminem, papaverinem ani aviptadilem, pouze s alprostadilem. Bylo tedy nutné požádat lékárnu o dovoz ze zahraničí.

Monokomponentní a kombinované přípravky na světovém trhu přicházející v úvahu objednat v rámci dovozu:

- **přípravky pouze s fentolaminem**
– OraVerse® – 0,4 mg/1,7 ml injection solution (Novalar Pharmaceuticals) – nelze objednat
– Phentolamine Mesylate – 5 mg – powder for injection (Bedford Laboratories) – nelze objednat
– Regitine® 5 amp./1 ml/10 mg injection solution (Novartis) – lze objednat – cena v přepočtu 510,- Kč/balení
- **přípravky pouze s papaverinem**
– Paveron® 10 amp., 2 ml/50 mg injection solution (Linden) – lze objednat – cena v přepočtu 1 494,-Kč/balení
- **kombinované přípravky**
– Tri-Mix (DI) – papaverin, alprostadil, fentolamin (Wedgewood, USA) – nelze objednat

– Invicorp® – aviptadil 0,025, fentolamin 1–2 mg – (Ardana, Dánsko) – nelze objednat

Preskripce a farmaceuticko-
technologické řešení přípravy
kombinované intrakavernózní injekce

Abychom mohli připravit sterilní intrakavernózní injekci jako magistraliter přípravek, potřebovali jsme k tomu injekční roztok fentolaminu, papaverinu (dovoz) a alprostadilu (Karon®, Caverject® – na trhu).

Původní receptura pro magistraliter přípravu pěti injekcí:

Rp.
Caverject 20,0 µg
Exp. orig. No. I (unam)
Papaverini hydrochloridi 20,0 mg
Phentolamini mesilatis 2,0 mg
Misce fiat inj. sol., Da ad ampulam, sterilizetur!
Da tales doses No. V (quinque) – dej pět dávek
S. dle individuální potřeby předem poučeného pacienta, výhradně pro intrakavernózní aplikaci

Jako zdroj papaverinu jsme použili adekvátní množství injekčního roztoku z přípravku Paveron® (dovoz) a jako zdroj fentolaminu jsme použili injekce Regitine® (dovoz). Výhodou bylo, že přípravek Caverject® obsahuje v balení 2 lahvičky. Jedna obsahuje práškové léčivo alprostadil 20 µg a druhá rozpouštědlo. V našem případě jsme fentolamin a papaverin přidali do lahvičky s rozpouštědlem a pacient si tento předpřipravený roztok pak *ex tempore* smíchal s lyofilizovaným alprostadilem.

Po první přípravě této kombinace však došlo k ukončení dovozu přípravku Caverject®. Takže jsme museli přejít na alternativní přípravek s alprostadilem – Karon®.

Nynější receptura pro magistraliter přípravu pěti injekcí:

Rp.
Karon 100,0 µg
Exp. orig. No. I (unam)
Papaverini hydrochloridi 100,0 mg
Phentolamini mesilatis 10,0 mg
Misce fiat inj. sol.
Div. in doses aequales No. V (quinque) – rozděl do pěti dávek
Da ad ampulam, Sterilizetur!
S. dle individuální potřeby předem poučeného pacienta, výhradně pro intrakavernózní aplikaci, maximum 3 injekce během pět dní!

Vzhledem k tomu, že přípravek Karon obsahuje 100 µg alprostadilu, postačí na přípravu pěti injekcí s 20 µg. Ostatní léčiva se přidají

ve stejných množstvích jako v receptuře původní. Vznikne nový přípravek, na který je třeba udělat stabilitní studii. V našem případě jsme se odkázali na již provedenou stabilitní studii v literatuře se stejnou kombinací látek (6).

Příklad kalkulace ceny za přípravu pro 5 injekcí v Ústavní lékárně FNB.

Celkově vychází cena za takovou přípravu 1 454,- Kč vč. DPH za 5 injekcí, tj. tedy cca 290,- Kč za 1 injekci. Ceny za mimořádně dovážené léčivé přípravky se mohou lišit v závislosti na aktuálním měnovém kurzu, proto je lze považovat za orientační.

Závěr

Cílem našeho snažení bylo pomoci pacientovi s problémem erektilní dysfunkce a zároveň

demonstrovat efekt podávané kombinace tří vazoaktivních látek u pacienta se selhávající monoterapií inhibitory PDE-5. Zároveň jsme chtěli vytvořit praktický návod, jak postupovat při preskripci tohoto magistraliter přípravku v současných podmínkách registračních omezení.

Nyní je pacient s trojkombinací velmi spokojen (**3 ml roztoku – 20 µg alprostadilu, 1,5 mg fentolaminu a 20 mg papaverinu**). Výsledkem je dobrá erekce umožňující uspokojivý pohlavní život, bez výskytu nežádoucích účinků.

Literatura

1. Doporučený postup Evropské Urologické Asociace z roku 2010 (European Association of Urology): Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation (<http://www.uroweb.org/gls/pdf/Male%20Sexual%20Dysfunction%202010.pdf>).

2. Shenfeld O, Hanani J, Shalhav A, Vardi Y, Goldwasswe B. Papaverine-phenolamine and prostaglandin E1 versus Papaverine-phenolamine Alone For Intracorporeal Injection Therapy – A Clinical Double Blind Study, *Journal of Urology* 1995; 154: 1017–1019.

3. Internetový zdroj: www.trimixinjection.com.

4. Keijzers GB. Aviptadil (Senatek), *Curr Opin Investig Drugs*. 2001; 4: 545–549.

5. Internetová léková databáze: Micromedex.

6. Trissel LA, Zhang Y. Long-Term Stability of Trimix: A Three-Drug Injection Used to Treat Erectile Dysfunction, *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, May/June 2004: 231–235.

Článek přijat redakcí: 24. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2011

PharmDr. Dalibor Černý
Oddělení klinické farmacie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 3
dalibor.cerny@homolka.cz



Komentář

Komentář k článku dr. Černého, a kol. „Zkušenost s kombinovanou intrakavernózní léčbou těžké erektilní dysfunkce použitím trojkombinace vazoaktivních látek“, *Urol. praxi*, 2012; 13 (1): 30–32

Urol. praxi, 2012; 13(1): 32–33

Omezování dovozu a ukončení výroby léků, které se pro malý odbyt dovozcům/výrobcům nevyplácí, představuje často velký problém. Pokud není pro pacienta dostupná adekvátní náhrada, je třeba shánět léky tak, jak je popsáno v článku. V rozmezí asi 4 let byla ukončena výroba papaverinu a dovoz Caverjectu (PGE1 – alprostadil v prášku á 10 či 20 mcrg), které byly pro řadu pacientů s erektilní dysfunkcí užitečnými léky. Fentolamin se běžně nedovází již léta. Papaverin byl také používán k peroperačnímu vyřazení spastické cévní muskulární aktivity při mikrochirurgických operacích, užití v původní, spazmolytické indikaci bylo však minimální.

Praktický návod, jak postupovat při preskripci magistraliter přípravku s roztokem alprostadilu dostupným v ČR (Karon á 100 mcrg), obsahujícím papaverin a fentolamin, které byly získány mimořádným dovozem, je velmi užitečný. Ukazuje, že při dobré vůli a snaze lze obstarat i těžko dostupné léky. Užitečný je také přehled nedostupných přípravků (aviptadil, Tri-Mix, Invicorp), který ušetří zbytečnou námahu při jejich shánění.

Při i. c. podávání papaverinu je třeba myslet na jeho fibroplastický účinek, zejména je-li podáván do ischemické tkáně. Pokud vyšší dávka PGE1 (titrováno bylo 20–60 mcrg) nevede k erekci, je evidentní, že hlavní příčinou ED není neurogenní postižení. Pro čistě neurogenní postižení je typická nadměrná reakce denervované kavernózní svaloviny, často s prolongovanými erekcemi trvajících nežádoucí dlouhou dobu. Při ED nastupující po radikální prostatektomii či při postižení roztroušenou sklerózou se právě proto začíná s nízkými testovacími dávkami (2,5 mcrg) PGE1. Potíže s erekcí u pacienta již před RAPE, v 5. dekádě života, kdy se klinicky manifestují změny metabolismu cholesterolu a tuků a nedostatečná rigidita penisu i po 60 mcrg PGE1 ukazují na převažující cévní etiologii postižení. Nevíme, jaká byla před RAPE hladina androgenů, ale při nálezů karcinomu prostaty, histologie pT3a, Gleason 3 + 4 nejsou androgeny, zlepšující kavernózní synaptickou transmissi, terapeuticky využitelné.

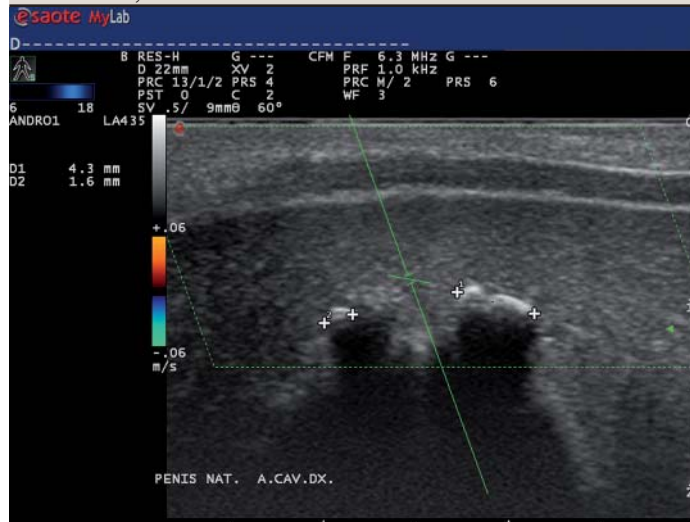
Terapie by měla být zaměřena na cévní a kavernózní systém penisu. Před terapií je třeba provést adekvátní morfologickou a funkční diagnostiku – vysokofrekvenční ultrasonografií kavernózních arterií a těles s využitím harmonického zobrazení a Dopplerovskou analýzu nativní a farmakologicky stimulované perfuze kavernózními arteriemi s hodnocením retenční kompetence kavernózních těles. Získané informace jsou užitečné pro hodnocení příčin a stupně poruchy (tloušťka stěn kavernózních arterií, změny proudění) a pomohou při stanovení predikce efektu terapie (aby léčba neprobíhala systémem pokus/omyl). Současně slouží jako základ ke komparaci nálezů před-během terapie a s případným časovým odstupem, zejména pokud užíváme látky, které při dlouhodobém podání mohou zlepšit tepennou perfuzi (PGE1) i způsobit negativní vazivové změny kavernózní tkáně a tunica albuginea (papaverin).

Monoterapie PGE1 u těžších postižení arteriálního a/nebo endoteliálního systému kavernózních těles nemusí být dostačující, některým pacientům je subjektivně nepříjemná („svalová“ bolest kavernózních těles) a náklady na lék při vyšších dávkách jsou relativně vysoké. Z těchto tří důvodů je PGE1 kombinován s papaverinem, fentolaminem a někdy i atropinem. Efekt ve smyslu rigidity je vyšší, bolestivost menší, náklady také menší.

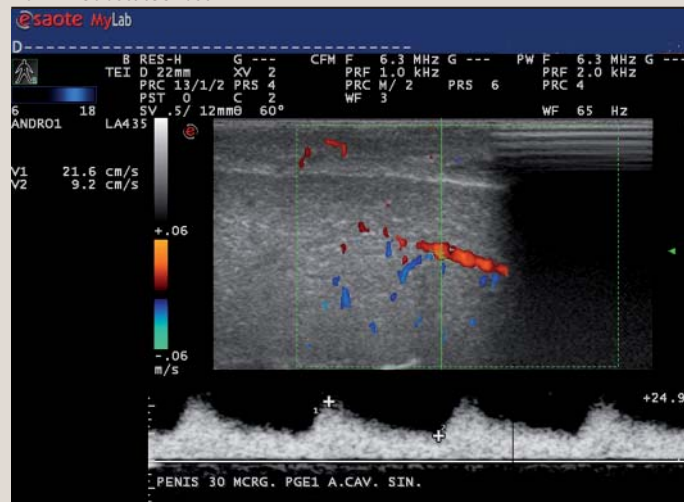
Při dlouhodobějším či častějším podávání, v poškozené kavernózní tkáni (výraznější poškození endotelu při metabolickém postižení, arteriální insuficience) je nutno myslet na fibrotické změny kavernózních těles, které vyvolává papaverin. Mladší člověk, s perspektivou delší doby a větší frekvence sexuální aktivity by měl být léčen tak, aby se terapií nezhoršoval stav kavernózní tkáně. Proto myslím, že by měla být preferována medikace PGE1+ fentolamin, bez papaverinu nebo s nejmenším nutným množstvím papaverinu. Bolestivost a náklady jsou větší, efekt na kavernózní svalovinu a tepny je lepší.

Při dlouhodobějším podávání PGE1 bolestivost ustupuje, podobně jako bolest kosterního svalu. Bolestivost je větší při jednorázové námaze, při pravidelně opakované farmakologicky indukované svalové aktivitě klesá, funkční kapacita svaloviny stoupá, je-li ve svalovině dostatečná oxygenace a androgenémie.

Obrázek 1. Vysokofrekvenční USG kavernózních těles s nálezem kalcifikací



Obrázek 2. Triplex Doppler po podání PGE1 s nálezem arteriogenní a kavernózní nedostatečnosti



Kazuistika dlouhodobé terapie intrakavernózně podávanými vazoaktivními léky v kombinaci s papaverinem

Pacient nar. 1924 byl u nás vyšetřen v roce 1999, kdy mu bylo 75 let. Pro Dopplerovsky diagnostikovanou arteriogenně/kavernózní ED byla indikována autoinjekční terapie PGE1. K dosažení plné erekce, trvající 90 minut, a k uspokojivému sexuálnímu životu byla vytitrována optimální dávka 17 mcrg PGE1 (Caverject).

Poté se pacient odstěhoval do Kanady, kde byla místo PGE1 podávána kombinace PGE1 + fentolamin + papaverin. Chodil pravidelně na kontroly do Men's Clinic v Torontu, kde mu byla také podávána hormonální substituční terapie testosteronem a DHEA.

V roce 2011 se pacient opět vrátil na čas do ČR. Po ovdovění si hledal novou partnerku.

S odstupem 12 let, ve věku pacienta 87 let, byla provedena komparativní vyšetření: farmakodynamická duplexní/CFM Dopplerovská analýza arteriální a kavernózní perfuze, s použitím frekvence 18 MHz a TEI „tissue enhancement imaging“ – harmonická ultrasonografie tkáně kavernózních těles. Byla zjištěna arteriogenně-kavernózní insuficience topořivých těles a vazivové změny kavernózní tkáně s kalcifikacemi. K dosažení erekce dostačující k sexuálnímu styku nevedla ani dávka 80 mcrg PGE1. Bylo hodnoceno hormonální prostředí: hladina celkového testosteronu byla 52,1 nmol/l (refer. rozmezí 9,90 – 27,80 nmol/l), hypertesteronémie byla výsledkem nedostatečné monitorace při substituci testosteronem a DHEA.

Zde je dobrá rada nad zlato. Medikamentózní řešení je obtížné (tamoxifen po poklesu nadměrné substituce androgenů s kontrolami jaterních testů?), s nejistým výsledkem. Při zvažování indikace k operaci (penilní implantát) ve věku 87 let není adekvátní poměr prospěch/riziko (primum non nocere). Podtlaková pumpa také není pro hledání nové partnerky optimálním řešením. Na obrázcích jsou patrné nálezy: obrázek 1 – vysokofrekvenční USG kavernózních těles s nálezem kalcifikací, obrázek 2 – triplex Doppler po podání PGE1 s nálezem arteriogenní a kavernózní nedostatečnosti.

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče

U Tří lvů 4, 370 01 České Budějovice

kubicekmudr@iol.cz