



# FDE5 INHIBITORI UN TO SALĪDZINĀJUMS

Alīna Kriviņa, farmaceite, Mg. sc. sal.

Rīgas Stradiņa universitātes Farmakoloģijas katedra  
Latvijas aptieka

1998. gadā farmācijas firma Pfizer saņēma ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes atļauju reģistrēt sildenafilem erektilās disfunkcijas (ED) ārstēšanai. Pirms tam šī viela bija apstiprināta par vazodilatatoru hipertensijas un stenokardijas ārstēšanai, bet kliniskā pētījumā tika atklāta "interesanta blakne" - erekcija.

Tā sākās FDE5 (fosfodiesterāzes-5) inhibitoru ēra ED ārstēšanā. Pēc pieciem gadiem tika reģistrēti vēl divi medikamenti - vardenafils un tadalafilis, kam 2012. gadā pievienojās avanafilels. Sildenafilels un tadalafilis izmanto arī pulmonālās hipertensijas ārstēšanā.

Pašlaik šie līdzekļi piedero pie pirmās kārtas preparātiem ED ārstēšanā, ja tiem nav kontrindikāciju.

Kā šie medikamenti darbojas? Pati erekcija ir diezgan sarežgīta un saistīta ar veselu reakciju kaskādi. Pēc sekusuālas

stimulācijas (postsinaptiskos neironos un dzimumlocekļa endotēlijšūnās izdalās daudz erektoģēniķu vielu, no kurām pati galvenā ir slāpekļa oksīds, NO). Šī gāzveida viela ātri difundē caur šūnu membrānām un aktivizē kaskādi, kas izraisa vazodilatāciju un erekciju (sk. att.).

NO aktivizē guanilciklāzi (GC), kas savukārt producē ciklisko guanozīna monofosfātu (cGMP). cGMP ir sekundārs ziņņesis, kas arī veicina kalcija koncentrācijas samazinašanu, izraisa gludās muskulatūras relaksāciju, uzlabo asins pieplūdumu dzimumloceklīm. Fizioloģiski cGMP inaktivē speciāls enzīms fosfodiesterāze-5, samazinās cGMP koncentrācija un erekcija beidzas. FDE5 inhibitori palielina cGMP stabilitāti un potencē NO darbību. Protams, visi FDE5 inhibitori darbojas tikai tad, ja ir sekusuāla stimulācija. Šo faktu būtu vēlams arī skaidrot pacientiem, jo nepareiza lietošana diemžēl nav efektīva.

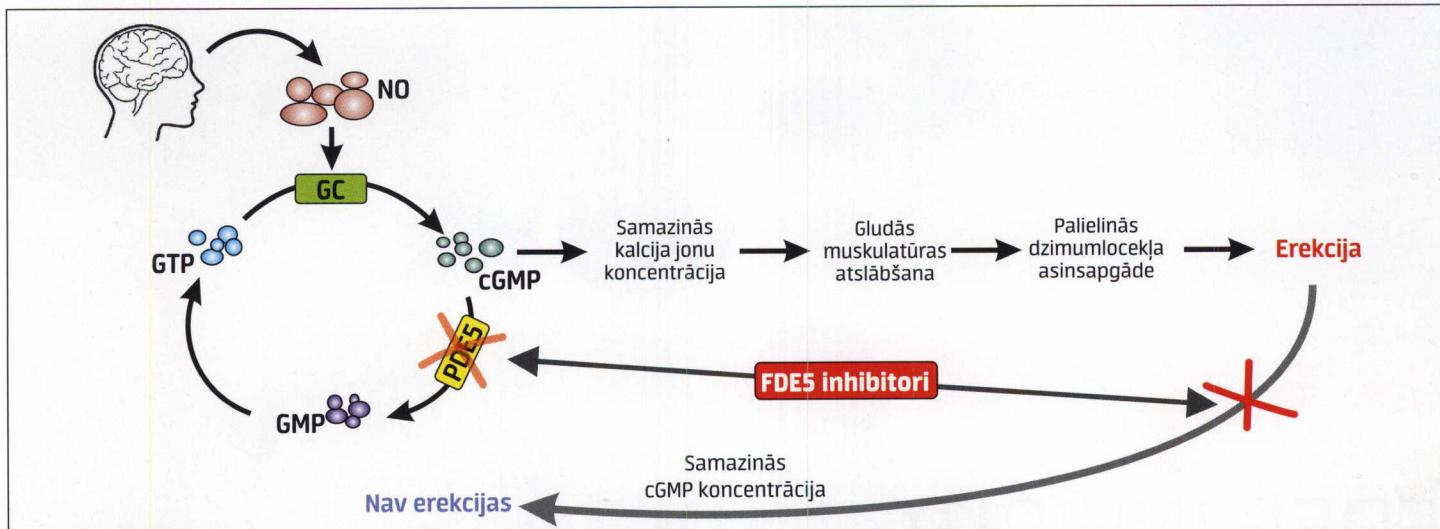
Farmakoloģiski visi FDE5 inhibitori ir vienādi, atšķiras tikai blaknes, selektivitāte un darbības ilgums/sākums.

## EFEKTIVITĀTE

Balstoties uz metaanalīzem, visi četri medikamenti ir efektīvi, tadalafilis ir tikai nedaudz pārāks par citiem, tam seko vardenafils. Darbības ilguma un sākuma atšķirības sniegtas 1. tabulā.

Medikamenti jālieto diezgan laikus pirms sekusuālās aktivitātes, neraugoties uz diezgan ātru darbības sākumu. Tas ir tāpēc, ka jāsagaida maksimālā koncentrācija asinīs, kas nodrošina stabilu efektu un veiksmīgu rezultātu.

Darbība var aizkavēties, jo medikamentu absorbciju var ietekmēt uzturs, vai rāk tieši treknī ēdiens. Piemēram, lietojot sildenafilelu kopā ar treknī ēdienu,  $C_{max}$  (maksimālā koncentrācija) samazinās par 29% un serumā tiek panākta tikai pēc 1 h. Tas pats attiecas uz vardenafili -  $C_{max}$  samazinās par 18% un tiek panākta pēc 1 h. Protams, ja šie rādītāji krīt, efekta iestāšanās aizkavējas. Tāpēc šos divus medikamentus drīkst lietot tikai 1-2 h pēc ēšanas. Tadalafila absorbciju neietekmē treknī uzturs. Avanafilela absorbciju tas ietekmē, bet ne kliniski nozīmīgi.



**Attēls.** Slāpekļa oksīda izraisīta procesu kaskāde, kuras dēļ rodas vazodilatācija un erekcija

Alkohols neietekmē tadalafila, bet ietekmē sildenafila un vardenafila absorbciju. Avanafila kombinācija ar alkoholu var veicināt hipotensiju.

Diemžēl 30–40% pacientu FDE5 inhibitori nepalīdz, un lielākā problēma ir pacienta zināšanu trūkums par zāļu pāreizu lietošanu – kā, kad un cik ilgi jāgaida. Pastāv arī citi faktori, kas var ie-

tek mēt efektivitāti: pavadslimības – cukura diabēts, asinsvadu slimības, hipo gonādisms u.c.

## BLAKNES

Šie medikamenti ir ļoti labi panesami, un lietošanas risks ir minimāls. Visbiežākās blaknes (sk. 2. tab.) ir galvassāpes, si-

nusīts, dispēpsija, karstuma sajūta un deguna aizlikums. Tās saistītas ar citām FDE5 inhibitoru darbības vietām (ārpus corpora cavernosa) un vairāk attiecas uz vazodilatāciju.

Citas blaknes var skaidrot ar to, ka šie medikamenti spēj ietekmēt ne tikai enzima 5. tipu, bet arī citus (organismā ir 11 FDE veidi).

Piemēram, sildenafils un vardenafilis spēj ietekmēt fosfodiesterāzes 6. tipu, kas ir fotoreceptoros, un reti (devatkārīga blakne) var novērot interesantu blakni, kad pacientam mainās redzes uztvere – viess klūst zilizaļš (cianopsija). Tadalafils spēj ietekmēt FDE11, tāpēc var izraisīt muguras sāpes.

**1. tabula.** Darbības ilguma un sākuma atšķirības

	Lietošanas laiks pirms seksuālām darbībām	Darbības sākums	Darbības ilgums
Sildenafils	1 h	14–60 min	4–6 h
Tadalafils	1–2 h	16–45 min	36 h
Vardenafilis	1 h	25 min	4–6 h
Avanafilis	30 min	30–45 min	6 h

**2. tabula.** FDE5 inhibitoru blaknes

Medikaments	Sildenafils	Tadalafils	Vardenafilis	Avanafilis
Galvassāpes	+	+	+	+
Karstuma sajūta	+	+	+	+
Redzes traucējumi	+		+	
Deguna aizlikums	+	+	+	+
Dispēpsija	+	+	+	
Sinusīts			+	
Caureja	+			
Mialģija		+		

## MIJIEDARBĪBA AR CITIEM MEDIKAMENTIEM

### Alfa blokatori (doksazosīns, prazosīns)

Rodas vazodilatējošs efekts, tāpēc krasi mazinās asinsspiediens. FDE5 inhibitoru var ordinēt tikai pacientiem, kas ir stabili alfa blokatoru lietotāji, un jāordinē minimalā FDE5 inhibitora deva. Pacents rūpīgi jāmonitorē.

Problemātiska mijiedarbība FDE5 inhibitoriem ir ar nitrātiem, jo var rasties dzīvībai bīstama hipotensija. Abi medikamenti palielinā cGMP koncentrāciju. Tāpēc jāzina, kad drīkst lietot nitrātus atkarībā

no pēdējās FDE5 inhibitora devas. Tomēr vienalga šis pacients jāmonitorē (sk. 3. tab.).

**3. tabula.** Laiks starp nitrāta un FDE5 inhibitora lietošanu

PDE5 inhibitoris	Intervāls starp nitrāta lietošanu
Sildenafils	24 h
Vardenafilis	24 h
Tadalafilis	48 h
Avanafilis	12 h

Citi medikamenti, kas var palielināt FDE5 inhibitora koncentrāciju, ir CYP3A4 inhibitori: eritromīcīns, sahinavīrs, itra-konazols, ritonavīrs u.c. Šādā gadījumā iesaka FDE5 inhibitora mazāko devu.

### VECI CILVĒKI (>65 GADI)

Devu pielāgošana nepieciešama silde-nafila un vardenafila lietošanas gadījumā. Ar 25 mg jāsāk sildenafilu un ar 5 mg vardenafila lietošana.

Nemot vērā šīs atšķirības un vienādu efektivitāti, FDE5 inhibitoru ordinē individuāli, ievērojot pacienta vēlmes, pa-vadslimības un blakņu iespēju. MM

**4. tabula.** Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

	Vidēji smagi nieru darbības traucējumi	Smagi nieru darbības traucējumi	Dialize
Sildenafils	Devu nepielāgo	Jāsāk ar 25 mg	
Vardenafilis	Devu nepielāgo	Devu nepielāgo	Nav pētījumu, tādēļ neiesaka
Avanafilis	Devu nepielāgo	Nav pētījumu, tādēļ neiesaka	Nav pētījumu, tādēļ neiesaka
Tadalafilis	Sākumdeva – 5 mg un maksimāla 10 mg (48 h laikā)	Maksimālā deva 5 mg (72 h laikā)	Maksimālā deva 5 mg (72 h laikā)

**5. tabula.** Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

	Viegli traucējumi	Vidēji smagi traucējumi	Smagi traucējumi
Sildenafils	Sākumdeva – 25 mg	Sākumdeva – 25 mg	
Vardenafilis	Devu nepielāgo	Sākumdeva – 5 mg, maksimālā deva 10 mg	Nav pētījumu, tādēļ neiesaka
Avanafilis	Devu nepielāgo	Devu nepielāgo	
Tadalafilis	10 mg	10 mg	

### Vēres

1. *Phosphodiesterase type 5 inhibitors as a treatment for erectile dysfunction: current information and new horizons.* James E. Ferguson, Culley C. Carson. Division of Urology, Department of Surgery, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA, 2013.
2. *PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence.* W. B. Smith, I. R. McCaslin, A. Gokce, S. H. Mandava, L. Trost, W. J. Hellstrom. *The International J. of clinical practice,* 2013.
3. *Phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors In the management of erectile dysfunction.* Sharon A. Huang, Janette D. Lie. BCACP, 2013.
4. *PDE5 inhibitors.* amboss.com, 2018.
5. *Erectile dysfunction, dynamed.com, 2018.*