

ناتوانی جنسی و مهار کننده‌های فسفوودی استراز ۵

ترجمه: دکتر سودابه علیمرادی

واحد علمی کارخانه داروسازی اسوه

می‌باشد در واقع خطر بروز این عارضه با افزایش سن بالا می‌رود.

■ **اتیولوژی و عوامل خطر مرتبط با ED** اتیولوژی به همانگی فیزیولوژیک، هورمونی، نورولوژیک، عروقی و نیز عوامل آناتومیک احتیاج دارد. تغییر در هر یک از این عوامل می‌تواند به بروز ED منجر شود. علل عده و اصلی ایجاد ED بیماری‌های مزمن سیستمیک از جمله دیابت ملیتوس، بیماری قلبی - عروقی، فشار خون بالا، بیماری‌های عروقی می‌باشد.

ناتوانی جنسی (Erectile Dysfunction) یا ED به عدم توانایی در برقراری یک نعروظ مناسب جهت مقاربت گفته می‌شود. ناتوانی جنسی از جمله مشکلات شایع اورولوژیک است که موجب ناراحتی‌های زیادی برای بیمار و مراجعته به پزشک می‌گردد. اگرچه ED یک بیماری تلقی می‌شود اما به دلیل شیوع زیاد و نیز تاثیرات آن بر روی کیفیت زندگی در بسیاری از خانواده‌ها، فشارهای اجتماعی و پزشکی را هم به دنبال دارد. مطالعات و بررسی‌های انجام شده بیانگر شیوع بالای این عارضه به خصوص در مردان ۷۰ - ۴۰ سال

نورولوژیک و یا سیستم عروقی مرتبط می‌باشد. بنابراین، سابقه پزشکی و ارتباط جنسی فرد، آزمایشات فیزیکی، ارزیابی روانی و مطالعات آزمایشگاهی اختصاصی برای بررسی وضعیت بیماری صورت می‌گیرد.

برای بررسی سیستم آندوکرین وضعیت هموگلوبین FSH، تستوسترون سرم، پرولاکتین، LH و ارزیابی می‌گردد.

آزمایش‌های دیگر از جمله شمارش سلول‌های خونی، آنالیز ادرار، کراتینین، بررسی چربی و قند خون ناشتا و عملکرد تیروئید برای ارزیابی وجود بیماری‌های زمینه‌ای انجام می‌گیرد.

بیماری‌های نورولوژیک از جمله خدمات نخاعی، مولتیپل اسکلروز، و یا ضایعات بعد از جراحی هم از علل مهم ایجاد ED محسوب می‌شوند. بیماری‌های هورمونی از جمله هایپرپرولاکتینمی و یا مشکلات موضعی از جمله تغییر شکل آلت تناسلی، بروز ED در اثر مصرف داروها (ضدافسردگی، تیازیدها، سایمتیدین، دیگوکسین و یا متوكلوپرامید) و مشکلات سایکولوژیک از دیگر علل ایجاد ED هستند.

■ **تشخیص ED**
ED با عملکرد غیرطبیعی سیستم آندوکرین،

جدول ۱ - بیماری‌ها و داروهایی که در بروز ED نقش دارند

علت زمینه‌ای	مثال
عروقی	آترواسکلروز، دیابت، بیماری قلبی - عروقی و ...
نورولوژیک	صدمه نخاعی، آسیب مغزی نخاعی، نوروپاتی محیطی، نوروپاتی اتونومیک دیابتی، خدمات عروق مغزی
هورمونی / آندوکرین	هیپوگنادیسم، هایپرگنادیسم، هایپرگلیسمی و ...
سایکورژنیک	اضطراب، افسردگی و ...
یاتروژنیک (iatrogenic)	پیوند کلیه، پروستاتکتومی، قطع نخاع، lumbar sympathectomy
داروها	مدها، سمپاتولیتیک‌ها، بتا بلکرهای غیرانتخابی، الگالولکرهای، مهارکننده‌های کانال کلسیمی، آنتی‌دپرسانت‌ها، آنتی‌سایکوتیک‌ها، اوپیوئیدها، سایمتیدین و ...

■ مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵

(PDE5 Inhibitors)

□ مکانیسم اثر

سیلیدنافیل، تادالافیل و واردنافیل مهارکننده‌های رقبای انواع آنزیم‌های فسفودی استراز از جمله فسفودی استراز ۵ هستند. این داروها به طور اختصاصی باعث مهار PDE می‌شوند.

بخشی از پروسه فیزیولوژیک مربوط به نعروظ، آزادسازی نیتریک اکساید (NO) در نتیجه تحریک جنسی در corpus cavernosum می‌باشد. NO باعث فعال شدن آنزیم کوآنیلات سیکلاز و در نتیجه افزایش cGMP تولید می‌شود. در مردان مبتلا به ED اغلب میزان تولید NO کافی نیست بنابراین اگرچه مقدار کمی cGMP تولید می‌شود و تمام آن تجزیه می‌شود و بنابراین نعروظ اتفاق نمی‌افتد.

سلیدنافیل، تادالافیل و واردنافیل با مهار انتخابی PDE از تبدیل cGMP به GMP-5 جلوگیری و در نتیجه عضله صاف عروق خونی تغذیه کننده corpus cavernosum منبسط شده و به این ترتیب جریان خون داخل عروق افزایش و نعروظ اتفاق می‌افتد. بدون تحریک جنسی مهارکننده‌های اتفاق می‌افتد. PDE اثر بخشی ندارند.

■ انواع ایزوآنزیم‌های فسفودی استراز و

تفاوت مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵

۱۱ نوع ایزوآنزیم فسفودی استراز وجود دارد که در بافت‌های پستانداران وجود دارند. مطالعات انجام شده بر روی ایزوآنزیم‌های ۱ تا ۶ بسیار وسیع است.

علل نورولوژیک می‌تواند با سابقه دیابت، صدمات نخاعی و یا صدمات عروق مغزی (cerebrovascular accident) مرتبط باشد.

بررسی جزئیات سابقه پزشکی بیمار در تشخیص بیماری بسیار مهم است. به علاوه زمانی که منشا اولیه سایکوژنیک دارد. آزمون nocturnal Penile tumescence می‌تواند مفید باشد.

چندین روش برای درمان و رفع ED وجود دارد: مشاوره جنسی، هورمون درمانی، وسایل مکانیکی، جراحی عروقی و درمان‌های دارویی.

مشاوره جنسی در بیمارانی که به خصوص زمینه ژنتیکی روانی در بروز این عارضه وجود دارد در کنار دارو درمانی بسیار مهم است. هورمون درمانی در افرادی که هیپوگنادیسم دارند صورت می‌گیرد. Vacuum Constriction Device استفاده از وسایل مکانیکی از جمله روشهای تهاجمی بوده و مهم‌ترین عوارض آن‌ها عدم راحتی، تاثیر بر کیفیت نعروظ و اثرات روانی درمان به دلیل وجود وسیله مکانیکی است.

پروتزهای آلت تناسلی زمانی که سایر روش‌ها موفق نیستند، توصیه می‌شود.

Vascular Reconstructive Surgery در بیمارانی استفاده می‌شود که از بیماری انسداد شریان و یا سیاه‌رگ رنج می‌برند.

روش‌های درمانی فارماکولوژیک ED شامل:

Oral treatment ■

Penile injection therapy ■

Intraurethral therapy ■

می‌باشد.



مربوط به اسپرماتوژنر وابسته به هورمون (، FSH و LH یا تستسترون) مشاهده نشده است.

■ اثرات همودینامیک

همه مهار کننده‌های PDE₅ به عنوان واژودیلاتور عمل می‌کنند، زیرا PDE₅ در عضلات صاف شریان و وریدهای سیستمیک وجود دارد. بنابراین این داروها، خطر بالایی در بروز تداخل با سیستم قلبی عروقی را دارا می‌باشند. به این دلیل که در بسیاری از مردان مبتلا به ED فشار خون بالا، دیابت و بیماری قلبی عروقی هم وجود دارد، اثرات همودینامیک ناشی از مصرف مهار کننده‌های PDE₅ از نظر بالینی بسیار مهم است.

هر سه داروی این دسته تغییرات حداقلی بر روی فشار خون سیستولیک و دیاستولیک ایجاد می‌کنند. آنالیز دقیق اطلاعات به دست آمده به طور عمومی و اطلاعات به دست آمده از مطالعات بالینی همگی نشان دهنده افزایش وقایع قلبی مرتبط با مصرف این دارو هستند. مصرف همگی داروهای این دسته به طور همزمان با نیترات‌ها ممنوع است. زیرا خطر بروز هیپوتانسیون افزایش می‌یابد. همچنین مصرف همزمان آن‌ها با آلفابلوکرهای جهت این اندیکاسیون هم ممنوع است. یک استثنای برای این قانون، مصرف همزمان تadalafil و روزانه ۰/۴ میلی‌گرم تامسولوسین است.

مطالعات بالینی نشان دهنده این است که هر سه این داروها به خوبی تحمل شده و شایعترین عوارض جانبی آن‌ها شامل سردرد، دیسپیسی و گرگرفتگی می‌باشد.

اما ایزوآنزیم‌های ۷ تا ۱۱ به تازگی کشف شده‌اند و بنابراین در مورد چگونگی توزیع و عملکرد آن‌ها در بدن داشش کافی وجود ندارد. سیلدنافیل، تadalafil وارد نافیل علاوه بر این که اثر مهاری بر سایر ایزوآنزیم‌ها دارد، مهار کننده‌های اختصاصی PDE₅ هستند. اگرچه میزان انتخابی بودن این داروها بر روی ایزوآنزیم‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است. به عنوان مثال، انتخابی بودن تadalafil در مورد ایزوآنزیم ۵، ۷۰۰ مرتبه نسبت به ایزوآنزیم ۶ (ایزوآنزیمی که در شبکیه وجود دارد) بیشتر است و یا میزان انتخابی بودن سیلدنافیل در مورد ایزوآنزیم ۵، ۸۰ مرتبه نسبت به ایزوآنزیم ۱ (ایزوآنزیمی که در قلب، مغز، کلیه، کبد، عضلات اسکلتی وجود دارد) بیشتر است. این تفاوت در انتخابی بودن الگوی مهاری ایزوآنزیم‌ها می‌تواند دلیل تفاوت شدت و نوع بروز عوارض جانبی هم باشد. به عنوان مثال عوارض چشمی سیلدنافیل به صورت تغییر در تشخیص افتراقی رنگ آبی و سبز (تغییر در دید رنگی) گزارش شده در حالی که با مصرف تadalafil این عوارض دیده نشده است.

میزان انتخابی بودن تadalafil در مورد PDE₁₁، ایزوآنزیمی که به طور عمده در بیضه‌ها و عضلات اسکلتی وجود دارد، بیشتر است و با توجه به مطالعه ۶ ماهه انجام شده بر روی مقایسه مصرف روزانه تadalafil ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم و دارونما اثرات بالینی خاصی بر روی اسپرماتوژنر (با شمارش تعداد اسپرم، موروفورولوژی و نیز میزان مورتالیتی اسپرم) به دست نیامده است. به علاوه، در اثر مصرف مزمن تadalafil اثری

جدول ۲ – تداخلات غذایی و یا دارویی مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵

تادالافیل	واردنافیل	سیلدنافیل	
همراه با غذا می‌تواند تجویز شود.	همراه یا بدون غذا، غذای محتوی چربی زیاد جذب آن را کاهش می‌دهد.	همراه یا بدون غذا، غذای محتوی چربی زیاد جذب آن را کاهش می‌دهد.	غذا
منع مصرف	منع مصرف	منع مصرف	نیترات‌ها
منع مصرف تبعه‌صرف آن با تامسولوسین (دوز ۰/۴ mg) مشکلی ایجاد نمی‌کند.		منع مصرف. بین مصرف دوز بالاتر از ۲۵ میلی‌گرم آن و آلفابلوکرهای ۴ ساعت فاصله باشد	آلفابلوکرهای
۱۰ میلی‌گرم تادالافیل هر ۷۲ ساعت	۵ میلی‌گرم در روز. کاهش دوز به ۲/۵ میلی‌گرم در صورت مصرف ۴۰۰ میلی‌گرم کتونازول و یا ایتراکونازول	۲۵ میلی‌گرم توصیه می‌شود	مهارکننده‌های سیتوکروم CYP3A4
-	به دلیل افزایش QT با واردنافیل از مصرف همزمان آن‌ها خودداری شود.	-	آنچه‌ای دیرتمی کلاس I و II
در مصرف همزمان با Ritonavir ۱۰ میلی‌گرم هر ۷۲ ساعت می‌باشد.	در مصرف همزمان با Ritonavir ۲/۵ میلی‌گرم هر ۷۲ ساعت و در مصرف همزمان با Indinavir با ۲/۵ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت مصرف شود.	۴۸ میلی‌گرم هر ساعت. در مصرف Squinavir با دوز شروع سیلدنافیل ۲۵ میلی‌گرم است.	مهارکننده‌های Hiv protease

و میالزی در اثر مصرف تادالافیل نسبت به بقیه بیشتر است. واردنافیل در دوز درمانی ۱۰ mg و نیز حداقل دوز درمانی ۸۰ mg باعث افزایش QT interval می‌شود. با توجه به این که نحوه بروز این تغییرات

قطع ادامه مصرف این دارو به دلیل بروز عوارض جانبی بین ۵ - ۱ درصد بوده است. تغییرات بینایی (مشکل در دید رنگی) که با مصرف سیلدنافیل گزارش شده، با واردنافیل کمتر است و گزارش این عارضه با مصرف تادالافیل نادر است. کم رد

و مقدار و نحوه مصرف مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵ را به اختصار توضیح می‌دهد.
هر سه داروی موجود در دسته مهارکننده‌های PDE5 یعنی سیلدنافیل، تadalafil و واردنافیل در درمان ED موثر می‌باشند.

کاملاً شناخته نشده است، از تجویز هم‌زمان آن با آنتی‌آریتمی‌های کلاس I و II باید پرهیز شود. همچنین در بیماران با QT طولانی مادرزادی نباید از این دارو استفاده شود.

جدول ۲ و ۳ به ترتیب تداخلات غذایی دارویی جدول ۲ و ۳ به ترتیب تداخلات غذایی دارویی

جدول ۳ - مقدار و نحوه مصرف مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵

مورد مصرف	سیلدنافیل	واردنافیل	تadalafil
در افراد بالغ	۵۰ میلی‌گرم ۱ ساعت قبل از فعالیت جنسی که می‌تواند تا ۱۰۰ میلی‌گرم افزایش و یا تا ۲۵ میلی‌گرم کاهش یابد (با توجه به اثربخشی و تحمل بیمار) تعداد دفعات مصرف روزی ۱ بار	۱۰ میلی‌گرم ۱ ساعت قبل از فعالیت جنسی، دوز مصرفی ممکن است تا ۲۰ میلی‌گرم افزایش و تا ۵ میلی‌گرم کاهش یابد.	۱۰ میلی‌گرم قبل از فعالیت جنسی، دوز مصرفی ممکن است تا ۵ میلی‌گرم کاهش یابد.
در نارسایی کبد	دوز شروع ۲۵ میلی‌گرم توصیه می‌شود.	برای بیماران با نقص شدید عملکرد کبدی توصیه نمی‌شود. برای افراد مبتلا به نارسایی متوسط کبدی دوز معمول ۵ میلی‌گرم و ماکزیمم دوز مصرفی ۱۰ میلی‌گرم است.	برای بیماران با نارسایی شدید کبدی توصیه نمی‌شود. دوز میلی‌گرم برای نارسایی متوسط تا خفیف کبدی توصیه می‌شود.
در نارسایی کلیوی	دوز شروع ۲۵ میلی‌گرم در نارسایی شدید کلیه ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)	نیاز به تعديل دوز ندارد.	در نارسایی شدید ($\text{CrCl} = 30 - 50 \text{ ml/min}$) دوز شروع ۵ میلی‌گرم در روز است که می‌تواند تا ۱۰ میلی‌گرم هر ۴۸ ساعت افزایش یابد. برای افراد دیالیزی حداکثر دوز مصرفی ۵ میلی‌گرم است.
در سالمندان	در افراد ۶۵ سال به بالا دوز شروع ۲۵ میلی‌گرم	در افراد ۶۵ سال به بالا دوز شروع ۵ میلی‌گرم	نیاز به تعديل دوز نیست.

طولانی یکی از نقاط قوت تadalafil در مقایسه با دیگر داروهای این دسته می‌باشد. در بین داروهای این دسته عوارض بینایی سیلدنافیل بیشتر از بقیه بوده است. واردنافیل ممکن است منجر به Cardiac Conduction شود. به دلیل دخالت سیتوکروم CYP3A4 در متابولیسم واردنافیل باید از مصرف همزمان آن با مهار کننده‌های سیتوکروم CYP3A4 خودداری شود. نتایج حاصل از یک مطالعه بالینی انجام شده که باهدف مقایسه اثر بخشی، تحمل و میزان پذیرش دو داروی سیلدنافیل و تadalafil بر روی مردان مبتلا به ED انجام شده است نشان می‌دهد که هر دو دارو اثربخشی لازم را دارا بوده، به خوبی تحمل می‌شوند اما از بین ۲۹۱ بیمار، ۷۱ درصد بیماران تadalafil و ۲۹ درصد سیلدنافیل را برای تکمیل دوره درمانی انتخاب نموده‌اند.

سیلدنافیل قدیمی‌ترین داروی این دسته است که در درمان Pulmonary hypertension هم به کار می‌رود. تadalafil و واردنافیل از دیگر داروهای این دسته‌اند که علاوه بر درمان ناتوانی جنسی، جهت درمان Pulmonary hypertension هم مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

تadalafil از جدیدترین داروی این دسته است که در نوامبر سال ۲۰۰۳ به تایید FDA رسیده است و به واسطه طول اثر بالای آن (۳۶ ساعت) به عنوان weekend pill شناخته شده است. تadalafil نیمه عمری در حدود ۱۷/۵ ساعت دارد (بنابراین اثر آن تا ۳۶ ساعت در بدن ادامه دارد حتی اگر در حدود یک چهارم دوز جذب شده در بدن باشد) و این در حالی است که سیلدنافیل و واردنافیل طول اثری شبیه یکدیگر و در حدود ۴ ساعت دارند. این اثر

منبع

1. Helen Eloise Campbell. Clinical Monograph for drug formulary Review: Erectile Dysfunction Agents. Manage Care Pharm 2005; 11(2): 1323-1332.

