



INNOWACYJNE METODY TERAPII ZABURZEŃ EREKCJI

Innovative treatment methods
for erectile dysfunction



Łukasz Paweł Martowski, Julia Martowska, Małgorzata Chochowska, Krzysztof Maciej Rujna

Zakład Fizjoterapii, Zamiejscowy Wydział Kultury Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim, Akademia Wychowania Fizycznego
im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu, Polska

Łukasz Paweł Martowski – ID 0000-0002-1416-4466

Julia Martowska – ID 0009-0006-2804-5368

Małgorzata Chochowska – ID 0000-0002-7391-647X

Krzysztof Maciej Rujna – ID 0000-0002-9195-5122

Streszczenie

Zaburzenia erekcji są częstym problemem z zakresu dysfunkcji seksualnych mężczyzn. Złożoność ich przyczyn, ograniczenia skuteczności i wygody obecnych metod leczenia, a także powszechność występowania sprawiają, że konieczne jest nieustanne poszukiwanie nowych rozwiązań, które mogłyby ulepszyć dotychczasowe formy leczenia. W artykule przedstawiono przegląd innowacyjnych metod terapii zaburzeń erekcji, które podzielono na metody zabiegowe, fizjoterapeutyczne oraz farmakologiczne. Omówiono m.in. terapię komórkami macierzystymi, terapię osoczem bogatopłytkowym, terapię falą uderzeniową o niskiej energii oraz innowacje farmakologiczne z wykorzystaniem amorficznych stałych dyspersji inhibitorów fosfodiesterazy-5.

Abstract

Erectile dysfunction is a common sexual disorder among men. The complexity of its aetiology, problems with therapeutic efficacy and convenience prompt the search for new solutions that could improve the existing treatment approaches. The article presents a set of innovative surgical, physiotherapeutic and pharmacological solutions for erectile dysfunctions, including stem cell therapy, platelet-rich plasma therapy, low energy shock wave therapy, as well as pharmacological innovations using amorphous solid dispersions of phosphodiesterase-5 inhibitors.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji; Li-ESWT; amorficzne stałe dyspersje; inhibitory fosfodiesterazy-5; osocze bogatopłytkowe

Keywords: erectile dysfunction; Li-ESWT; amorphous solid dispersions; phosphodiesterase-5 inhibitors; platelet-rich plasma

DOI 10.53301/lw/202064

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.01.2025

Zaakceptowano do druku: 19.02.2025

Autor do korespondencji:

Łukasz Paweł Martowski
Zakład Fizjoterapii, Zamiejscowy Wydział Kultury
Fizycznej w Gorzowie Wielkopolskim,
Akademia Wychowania Fizycznego
im. Eugeniusza Piaseckiego w Poznaniu
e-mail: lukas.martowski@gmail.com

Wstęp

Najczęstszym rodzajem dysfunkcji seksualnych u mężczyzn są zaburzenia erekcji (ang. *erectile dysfunction*, ED). Istnieją metody leczenia zarówno objawowego, jak i przyczynowego. W leczeniu przyczynowym kluczową rolę odgrywa diagnostyka różnicowa [1]. Zaburzenia erekcji definiowane są jako niezdolność do osiągnięcia i utrzymania wzwodu wystarczającego do odbycia satysfakcjonującego stosunku seksualnego. Istnieje

bardzo wiele mechanizmów, które mogą uczestniczyć w patofizjologii ED. Wśród nich można wymienić przyczyny naczyniopochodne, neurogenne, anatomiczne, hormonalne, indukowane lekami (lub innymi substancjami) oraz psychogenne. Mogą one współistnieć i wzajemnie nasilać ED [2]. Z powodu wciąż powszechnego problemu, jakim jest brak skutecznego leczenia ED, poszukiwane są coraz to nowsze i wydajniejsze metody terapeutyczne, zarówno zabiegowe, fizjoterapeutyczne, behawioralne, jak i farmakologiczne. Sytuacja ta skłoni-

ła autorów do podsumowania dokonań w zakresie innowacji w terapii ED.

Metody farmakologiczne leczenia ED dążą do poprawy sprawności seksualnej w danym momencie, zwykle nie są one jednak metodą wykluczającą przyczynę i trwale rozwiązującą problem ED. Do metod mogących odwrócić zmiany, które mogą powodować zaburzenia erekcji (terapia naprawcza), zalicza się wstrzykiwanie osocza bogatopłytkowego, leczenie falą uderzeniową oraz wykorzystanie komórek macierzystych [3].

Wykorzystanie komórek macierzystych

Jedną z metod zabiegowych w leczeniu ED jest wstrzykiwanie mezenchymalnych komórek macierzystych (ang. *stem cell therapy*, SCT) lub frakcji naczyń podścieliska, pochodzącej m.in. z tkanki tłuszczowej.

Dotychczas większość badań przeprowadzono na gryzoniach. Niedawny przegląd systematyczny w tym zakresie wskazał pięć badań dotyczących terapii z wykorzystaniem komórek macierzystych w leczeniu zaburzeń erekcji u ludzi. Były to badania pierwszej i drugiej fazy, w których łącznie przebadano 61 pacjentów. Co ważne, w żadnym badaniu nie zgłoszono występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, zaś wyniki wskazywały na pozytywny efekt zastosowanej terapii. Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że ograniczona liczba danych w tym zakresie uzasadnia potrzebę prowadzenia dalszych, pogłębionych badań klinicznych w oceniających skuteczność tej terapii, jak również jej bezpieczeństwo, zwłaszcza u pacjentów z rakiem prostaty [3].

Osocze bogatopłytkowe

Osocze bogatopłytkowe (ang. *platelet-rich plasma*, PRP) to naturalny preparat krwiopochodny zawierający aktywne biologicznie płytki krwi, które uwalniają czynniki wzrostu, takie jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF). Stymulują one procesy wzrostu, proliferacji i różnicowania komórek, a także produkcji kolagenu i elastyny, co sprzyja regeneracji tkanek i szybszemu gojeniu się ran. Czynniki wzrostu aktywują również angiogenezę, prowadząc do powstawania nowych naczyń krwionośnych. Preparat PRP uzyskuje się poprzez odwirowanie krwi żyłnej pacjenta w zatwierdzonym przez FDA (*Food and Drug Administration*) procesie separacji, pobieranej najczęściej z żyły łokciowej, w ilości około 10 ml. Tak uzyskanym osoczem bogatopłytkowym nastrzykiwane są ciała jamiste prącia. Przeciwwskazaniami do zabiegu są choroby krwi, nowotwory, zmieniona chorobowo skóra w miejscu wkłucia, a także źle kontrolowana cukrzyca [4].

Pierwsze randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo przeprowadzono wśród 60 aktywnych seksualnie pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi ED. Podzielono ich na dwie równe grupy ($n = 30$). W pierwszej z nich podawano 10 ml PRP, natomiast drugiej placebo w iniekcjach dojamistych. Podczas trwania badania uczestnicy nie stosowali innego leczenia ED. Ocenę funkcji erekcji przeprowadzono u pacjentów po 1, 3 i 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Wyniki tego badania były bardzo obiecujące – po 6 miesiącach u 69% uczestników z grupy badanej (w porównaniu z 27% z grupy placebo) uzyskano poprawę funkcji erekcji. Pacjenci ci byli też bardziej zadowoleni z leczenia. Wyniki badania po 1 i 3 miesiącach były zbliżone do wyników końcowych. W okresie badań nie odnotowano żadnych działań niepożądanych [5].

W innym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie 34 pacjentów, wykazano, że zastosowanie iniekcji dojamistych PRP przyniosło szczególną korzyść osobom palącym papierosy [6].

Iniekcje PRP mogą stanowić doskonałe uzupełnienie terapii falą uderzeniową o niskiej intensywności (ang. *low-intensity extracorporeal shock wave therapy*, Li-ESWT), jak wykazało badanie z lat 2015–2020, przeprowadzone na pacjentach z ED, którzy nie odnieśli korzyści z leczenia farmakologicznego inhibitorami fosfodiesterazy 5 (5 mg tadalafilu na dobę) przez co najmniej 3 miesiące. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, w grupie pierwszej zastosowano wyłącznie Li-ESWT, natomiast w grupie drugiej – Li-ESWT w połączeniu z PRP. Mimo iż wzrost wyników IIEF-EF (*International Index of Erectile Function – Erectile Function Area*) był podobny w obu grupach, to w grupie, w której zastosowano iniekcje PRP w połączeniu z terapią Li-ESWT, odnotowano od 1,5 do 3,5 razy dłuższy czas penetracji wewnątrzpochwowej. Nie odnotowano działań niepożądanych, a wszyscy pacjenci, u których zastosowano terapię skojarzoną, wyrazili chęć kontynuowania iniekcji PRP [7].

Podsumowując, zastosowanie iniekcji PRP do ciał jamistych wydaje się potencjalnie bezpieczną, innowacyjną i obiecującą metodą leczenia ED oraz poprawy funkcji seksualnych u mężczyzn, jednak konieczne są dalsze badania kliniczne w celu potwierdzenia tych doniesień.

Fala uderzeniowa o niskiej energii

Fala uderzeniowa o niskiej energii (ang. *low-intensity extracorporeal shock wave therapy*, Li-ESWT) to metoda zaliczana do pierwszego rzutu leczenia zaburzeń erekcji [8].

Li-ESWT to forma fali akustycznej o specyficznych właściwościach – charakteryzuje się skokowym wzrostem ciśnienia, które następnie gwałtownie opada i osiąga wartość ujemną, a jej prędkość jest wyższa niż typowych fal dźwiękowych. Energia Li-ESWT (generowana elektrohydraulicznie, elektromagnetycznie lub piezoelektrycznie) przekazywana jest poprzez aplikator przyłożony do miejsca zabiegowego (penisa), uprzednio pokrytego żelem w celu wyeliminowania warstwy powietrza. Należy wziąć pod uwagę następujące parametry zabiegowe: gęstość energii ($<0,2 \text{ mJ/mm}^2$), częstotliwość (Hz) oraz liczba impulsów (uderzeń). Od ich doboru będzie zależał efekt leczniczy [9]. Warto zauważyć, że aktualnie nie istnieje jednolity protokół leczenia ED z wykorzystaniem Li-ESWT, co podkreślono w 2018 r., podczas 20. Kongresu Europejskiego Towarzystwa Medycyny Seksualnej (*Congress of the European Society for Sexual Medicine*, CESSM) i 21. Światowego Kongresu Międzynarodowego Towarzystwa Medycyny Seksualnej (*World Meeting of the International Society for Sexual Medicine*, WMISSM) [10].

Badania nad wykorzystaniem Li-ESWT w terapii pacjentów z ED rozpoczęli Gruenwald i wsp. [11], którzy opisali i zdefiniowali procesy metaboliczne oraz tkankowe w zakresie rozwoju i tworzenia się sieci naczyń krwionośnych. Uznaje się, że za korzystne efekty oddziaływania Li-ESWT w ED odpowiada kilka mechanizmów: stymulacja mechanoreceptorów tkanki prącia, zmniejszenie stanu zapalnego, rekrutacja i aktywacja komórek progenitorowych śródbłonna (ang. *endothelial progenitor cells*, EPC) oraz działanie neuroprotekcyjne i neuroregeneracyjne [12]. W badaniach na szczurach Lin i wsp. [13] wykazali zwiększoną proliferację komórek macierzystych w tkance prącia po 48 godzinach i po 1 tygodniu od zastosowania Li-ESWT (*in situ*), przy czym u młodych zwierząt odnotowano lepsze efekty lecznicze niż u osobników w średnim wieku, a stosowanie wyższych dawek wiązało się z lepszym efektem leczniczym. Z kolei Scorpo i wsp. [14] wykazali poprawę mikrokrążenia w rejonie prącia u mężczyzn po zastosowaniu Li-ESWT (na podstawie analizy przepływu w ultrasonografii dopplerowskiej).

Pozytywne skutki zastosowania Li-ESWT w leczeniu ED obserwuje się po upływie 6 i 12 miesięcy, przy czym ulegają one stopniowemu zmniejszeniu, z plateau na poziomie 40% po 5 latach od zakończenia leczenia (według subiektywnej oceny pacjentów) [15–17]. Warto także wspomnieć, że Li-ESWT jest metodą nieinwazyjną i bezpieczną, a dokładne określenie miejsca zabiegowego umożliwia ochronę obszarów z nim sąsiadujących. Należy jednak pamiętać, że zastosowanie Li-ESWT w ED może powodować uczucie dyskomfortu, co związane jest ze specyficznymi warunkami wykonywania zabiegu, w związku z czym należy odpowiednio poinformować pacjenta o jego przebiegu. Przegląd dostępnych badań wskazuje, że w leczeniu ED z wykorzystaniem Li-ESWT właściwie nie zdarzają się reakcje niepożądane, dodatkowo nasze doświadczenia kliniczne wskazują, że pacjenci określają zabieg jako komfortowy, a nawet relaksujący.

Niestety zabiegi Li-ESWT w ED nie są refundowane w Polsce, a ich koszt jest dość wysoki, co w połączeniu z niewystarczającą świadomością (zarówno wśród pacjentów, jak i personelu medycznego) dotyczącą skuteczności tej metody oraz ograniczoną liczbą ośrodków w naszym kraju, które je oferuje, czyni je trudno dostępnymi. W naszej opinii oraz w świetle wyników badań na pewno warto zabiegać o upowszechnianie Li-ESWT w leczeniu ED.

Innowacje w farmakologicznym leczeniu zaburzeń erekcji

Obecnie w leczeniu pierwszego rzutu ED wykorzystywane są inhibitory fosfodiesterazy 5 (ang. *phosphodiesterase-5 inhibitors*, PDE5I). Jest to najpopularniejsza forma farmakoterapii tego schorzenia. W dalszych fazach terapii (leczenie drugiego rzutu) wykorzystywane są także inne preparaty, takie jak alprostadyl czy papaweryna, które jednak aplikowane są w postaci żelu docewkowego lub w formie iniekcji do ciał jamistych. Ze względu na zdecydowanie wygodniejszą, doustną formę aplikacji (tabletki, lamelki i proszki do sporządzania zawiesiny doustnej) PDE5I są chętnie stosowane przez pacjentów. Jednakże istnieje poważne ryzyko porzucenia przez nich

terapii z wykorzystaniem PDE5I. Badania w tym zakresie sugerują, że przestrzeganie zaleceń dotyczących ich stosowania (pomimo wysokiej skuteczności) jest niskie [18]. W związku z tym poszukuje się nowych metod leczenia farmakologicznego, z wykorzystaniem znanych już substancji, które ze względu na lepsze parametry działania, mogłyby poprawić *compliance*.

Mechanizm działania leków z grupy PDE5I opiera się na wybiórczym hamowaniu enzymu, jakim jest fosfodiesteraza typu 5, obecnego między innymi w ciałach jamistych prącia. W efekcie zahamowania ulega rozkład cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Nagromadzenie cGMP prowadzi w dalszej kolejności do obniżenia stężenia kationów wapniowych w komórkach mięśni gładkich, co powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń oraz ciał jamistych prącia, umożliwiając zwiększony napływ krwi i osiągnięcie erekcji. Istotnym czynnikiem jest jednak obecność tlenu azotu (NO), który jest wydzielany miejscowo w efekcie stymulacji seksualnej i stanowi główny mediator erekcji, natomiast cGMP pełni rolę mediatora wtórnego. W konsekwencji prawidłowe działanie PDE5I uzależnione jest od prawidłowego uwalniania NO, który następnie łącząc się z cykliczną guanylową doprowadza do powstania cGMP, a PDE5I zwiększają jedynie stężenie cGMP poprzez hamowanie jego rozkładu [19].

Do grupy PDE5I zalicza się pięć leków: sildenafil, tadalafil, wardenafil, awanafil i udenafil. Ten ostatni nie został dopuszczony do użytku w Polsce, Stanach Zjednoczonych i wielu innych krajach. Leki te wykazują różną skuteczność działania, co potwierdza niedawna metaanaliza przeglądów systematycznych z zakresu wpływu PDE5I na poprawę funkcji erekcji. Skuteczność preparatów w porównaniu z placebo w populacji ogólnej była często zależna od dawki [20]. Wszystkie wyżej wymienione leki mają określone zakresy dawkowania. W Polsce dostępne dawki wynoszą: dla sildenafilu: 25 mg, 50 mg, 100 mg, dla tadalafilu: 5 mg, 10 mg i 20 mg, dla wardenafilu: 5 mg, 10 mg, 20 mg, zaś dla awanafilu: 50 mg, 100 mg, 200 mg. Dobór odpowiedniej dawki uzależniony jest od odpowiedzi organizmu pacjenta. Niekiedy lekarz wypisujący receptę decyduje się na podanie dawki maksymalnej. W ostatnich latach w Polsce preparaty tadalafilu w dawce 10 mg stały się dostępne bez recepty. Wszystkie omawiane substancje z grupy PDE5I należą do klasy drugiej systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (ang. *Biopharmaceutics Classification System*, BCS). Grupa druga to substancje słabo rozpuszczalne w wodzie, ale dobrze przenikające przez błony biologiczne, w związku z czym szybkość ich wchłaniania jest zbliżona do szybkości rozpuszczania w wodzie [21–25]. W związku z możliwymi działaniami niepożądanymi, potrzebą ustalenia optymalnych metod formulacji oraz możliwością poprawy biodostępności tych substancji i zmniejszeniem kosztów farmakoterapii poszukiwane są rozwiązania poprawiające rozpuszczalność tych związków w wodzie.

Amorficzne stałe dyspersje (ang. *amorphous solid dispersions*, ASD) to układy, w których amorficzna forma substancji farmakologicznie czynnej jest molekularnie rozproszona w matrycy nośnika, który ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne wydajnie stabilizuje formę amorficzną substancji. Ich wpływ na stabilizację układu jest o tyle kluczowy, gdyż ze względu na słabą rozpusz-

czalność w wodzie komercyjnej formy krystalicznej, substancje czynne, takie jak sildenafil, tadalafil, awanafil czy wardenafil mogą zostać przekształcone do znacznie lepiej rozpuszczalnej w wodzie formy amorficznej, która charakteryzuje się zwykle niższą stabilnością fizyczną i dlatego wymaga odpowiedniej stabilizacji. Uzyskanie stabilnej fizycznie formy amorficznej leku sprawia, że możliwa staje się poprawa biodostępności, co może pozwolić na zmniejszenie dawki substancji czynnej, przy zachowaniu skuteczności leczenia. Dodatkowo, lepsza rozpuszczalność może przyspieszyć działanie substancji, która będzie mogła efektywniej przenikać przez błony komórkowe i docierać do miejsca działania [26–28].

Stan amorficzny substancji jest korzystny ze względu na lepszą rozpuszczalność w wodzie i związaną z tym poprawę biodostępności leku. W przypadku uzyskania formy amorficznej z krystalicznej mówimy o przemianie fazowej, bowiem skład pierwiastkowy, wzór sumaryczny i strukturalny cząsteczki pozostają nienaruszone. Zmienia się jedynie organizacja struktury krystalicznej. Obecność różnych form krystalograficznych danych substancji wynika z odmiennego uporządkowania cząsteczek w przestrzeni. Forma amorficzna, w przeciwieństwie do krystalicznej, wykazuje uporządkowanie jedynie krótkiego zasięgu, co sprawia, że pozycja danych cząsteczek nie jest ściśle zdefiniowana. Taki stan rzeczy wiąże się naturalnie ze zmienną ruchliwością cząsteczek, a sam układ prezentuje mniej korzystny, wyższy energetycznie stan niż w przypadku form krystalicznych, co w konsekwencji prowadzi do niechybnej krystalizacji substancji, a w rezultacie – do ponownego pogorszenia rozpuszczalności w wodzie i obniżenia biodostępności leku. Dlatego tak istotna jest wydajna stabilizacja form amorficznych. W przypadku ASD można ją uzyskać poprzez zastosowanie nośnika, który posiada właściwości fizykochemiczne umożliwiające taką stabilizację. Bardzo często podstawowym kryterium nośnika jest jego wysoka temperatura przejścia szklistego oraz amorficzna forma. Dodatkowo można zwiększyć wydajność poprzez zastosowanie odpowiedniego nadmiaru nośnika [26].

Amorficzne stałe dyspersje sildenafilu

W badaniach nad tworzeniem amorficznych stałych dyspersji sildenafilu z glicyryzyną oraz polimerowym solubilizatorem Soluplus, z wykorzystaniem suszenia rozpyłowego jako metody amorfizacji, wykazano zadowalającą wydajność oraz uzyskano optymalną wielkość cząstek (wynoszącą 0,710 μm dla formacji zawierającej 1:1 w stosunku wagowym leku względem substancji stabilizującej). Ponadto wykazano wyższą wydajność uwalniania leku w formie ASD względem czystej substancji. Wyniki pomiarów dodatkowo potwierdzono stosując ASD sildenafilu w praktyce, w modelu szczurzym. Wykazano poprawę aktywności seksualnej szczurów w porównaniu z sildenafilem krystalicznym [23].

Podobne badania nad wpływem polimeru stabilizującego na stabilność fizykochemiczną ASD sildenafilu opublikowano w 2021 roku. Substancję wykorzystaną do badań amorfizowano poprzez odparowanie rozpuszczalnika za pomocą wyparki rotacyjnej. Wśród trzech badanych polimerów (Kolliphor®P188, Kollidon®30, Kollidon®VA64)

wszystkie wykazały poprawę rozpuszczalności sildenafilu zawartego w ASD, względem jego formy krystalicznej. Optymalny układ ASD z polimerem Kollidon®VA64 został wybrany do dalszych badań. Wykazywał on najlepszą poprawę szybkości rozpuszczania względem czystego sildenafilu krystalicznego. Amorficzność układów potwierdzono technikami rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (ang. *x-ray powder diffraction*, XRPD) oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej (ang. *differential scanning calorimetry*, DSC). W przypadku ASD z polimerami Kolliphor®P188, Kollidon®30 autorzy badania uzyskali dyfraktogramy proszkowe charakterystyczne dla częściowo krystalicznej formy leku, co sami odnotowali w wynikach badania. Formulacja ASD sildenafilu i polimeru Kollidon®VA64 została uznana za amorficzną, gdyż nie posiadała charakterystycznych refleksów w formie pików odpowiadających wartościom 2θ kąta 2 theta, lecz należy odnotować, że sam dyfraktogram nie przedstawiał charakterystycznego bezwzględnie amorficznego „halo”, typowego dla w pełni amorficznej formy. Może to sugerować gorszą wydajność metody amorfizacji względem chociażby suszenia rozpyłowego. Wpływ wyżej omówionej formacji zbadano w modelu szczurzym, w którym odnotowano znaczącą poprawę aktywności seksualnej osobników męskich [29].

Ponadto w niedawnych badaniach polskiego ośrodka zwrócono uwagę na możliwość zastosowania nośnika o właściwościach plastifikatora, a zatem posiadającego (w przeciwieństwie do dotychczasowych badań) temperaturę przejścia szklistego znacznie niższą niż badanej substancji w formie amorficznej. Uzyskano to stosując wysokie stężenie (75% wagowo) polimeru polioctanu winylu. Stąd wnioski, dające pole do dalszych badań, iż możliwe jest, że substancje z grupy plastifikatorów mogą również stabilizować układy ASD, gdy zastosowane zostaną w stężeniu, powyżej którego nie przyspieszają już procesu rekrytalizacji, a wykazują efekt przeciwny [30].

Amorficzne stałe dyspersje tadalafilu

Tadalafil również został poddany badaniom stabilności fizycznej w ASD amorfizowanym poprzez suszenie rozpyłowe z glicyryzyną jako nośnikiem stabilizującym. W efekcie uzyskano znaczny wzrost szybkości rozpuszczania tadalafilu w ASD z glicyryzyną względem krystalicznej formy. Odnotowano także znaczną poprawę parametrów seksualnych u szczurów dla formacji w stosunku wagowym tadalafilu do glicyryzyny 1:2. Formulacja wykazała stabilność fizykochemiczną w badaniach po 1 miesiącu [23].

W innych badaniach potwierdzono również lepszą rozpuszczalność tadalafilu w formacji ASD z nośnikami polimerowymi względem czystej formy krystalicznej. Miało to istotne znaczenie, ponieważ umożliwiło porównanie różnych metod amorfizacji, takich jak odparowanie rozpuszczalnika z użyciem obrotowej wyparki próżniowej, suszenie rozpyłowe oraz ekstruzja topliwa. Niezależnie od metody następował wzrost szybkości rozpuszczania. Metody te jednak różniły się profilem uwalniania. Najwyższą szybkością rozpuszczania charakteryzowała się zawsze formacja pochodząca z odparowania rozpuszczalnika z wykorzystaniem rotacyjnej wyparki próżniowej. Różnice w zakresie szybkości uwalniania i ilości uwolnionej substancji wynikają najprawdopodobniej

z różnej morfologii cząstek powstających w procesach odrębnych amorfizacji. Ponadto badaczom udało się zaobserwować wpływ masy cząsteczkowej polimeru na efektywność uwalniania leku. Wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej nośnika polimerowego zmniejszało się uwalnianie tadalafilu [31].

Amorficzne stałe dyspersje wardenafilu

Wardenafil również został poddany amorfizacji w celu przeprowadzenia badań nad jego stabilnością fizykochemiczną. Tym razem do amorfizacji zastosowano jednak metodę liofilizacji. Przygotowano formułacje z β -cyklodekstryną oraz hydroksypropylometylocelulozą w różnych proporcjach. Wykazano najlepszą rozpuszczalność wardenafilu w formułacji z cyklodekstryną w stosunku wagowym 1:5. Wszystkie układy wardenafilu amorficznego z dowolnym polimerem charakteryzowały się lepszym profilem rozpuszczalności leku niż czysty wardenafil krystaliczny. Ponadto formułacja z β -cyklodekstryną w stosunku 1:5 wykazała poprawę przenikania przez błonę biologiczną [32].

Amorficzne stałe dyspersje awanafilu

Awanafil został poddany amorfizacji w celu stworzenia ASD wykorzystanej w samoemulgującym systemie dostarczania leków. W efekcie mieszanina ta zawierała lipidy, środki powierzchniowo czynne i kosurfaktanty oraz lek i tworzyła szybko nanoemulsję olej/woda. Mieszając się za sprawą ruchów perystaltycznych powstające globulki o dużej powierzchni zwiększają rozpuszczalność leku w wodzie. Projekt stworzenia samoemulgujących systemów dostarczania leków z wykorzystaniem amorficznego awanafilu umożliwił uzyskanie stabilnych w okresie 6 miesięcy formułacji, które wykazały 3,2-krotny wzrost biodostępności awanafilu niż w przypadku podania leku komercyjnego w formie krystalicznej [33].

Amorficzną postać awanafilu uzyskano również w trzyletowym procesie obejmującym wytrącanie z użyciem rozpuszczalnika, zastosowanie ultradźwięków oraz homogenizację wysokociśnieniową. W tej technologii również udało się uzyskać amorficzny awanafil, stabilizowany polialkoholem winylowym. Metoda ta okazała się jednak mniej skuteczna w poprawie rozpuszczalności niż zastosowana równolegle metoda sonopercypitacji nanocząstek [34].

Przyczone powyżej badania nad wykorzystaniem amorficznych stałych dyspersji leków z grupy PDE5I wskazują nowy kierunek rozwoju badań nad poprawą farmakoterapii, poprzez modyfikacje już dostępnych i dobrze poznanych substancji. Takie podejście nie tylko redukuje koszty związane z wprowadzeniem nowych substancji na rynek, które mogą sięgać miliardów dolarów, ale także może prowadzić do poprawy biodostępności już obecnych leków, zmniejszenia ich dawek, eliminacji części działań niepożądanych oraz obniżenia kosztów ich produkcji, a także ceny dla pacjenta. Ponadto badania w tym zakresie mogą doprowadzić do zmiany kinetyki uwalniania, a to może skutkować szybszym efektem działania leku, co w przypadku zaburzeń erekcji może być kluczowym czynnikiem poprawiającym komfort życia seksualnego u mężczyzn.

Podsumowanie

Opisane w niniejszym artykule innowacyjne metody terapii ED są często jeszcze na poziomie wstępnych badań przedklinicznych. Złożoność i powszechność problemu skłaniają badaczy z całego świata do poszukiwania coraz nowszych rozwiązań z zakresu farmakologii czy terapii zabiegowej. Z pewnością w następnych latach będziemy obserwować dynamiczny wzrost zainteresowania powyższymi metodami, które mogą doprowadzić do wyznaczenia nowych standardów leczenia ED.

Piśmiennictwo

1. Lew-Starowicz Z. Diagnostyka różnicowa zaburzeń erekcji. *Seksuologia Polska*, 2005; 3: 60–63
2. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology guidelines*. 2025; 36–37
3. Lokeshwar SD, Patel P, Shah SM, Ramasamy R. A Systematic Review of Human Trials Using Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*, 2020; 8: 122–130. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.08.003
4. Epifanova MV, Gvasalia BR, Durashov MA, Artemenko SA. Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? *Sex Med Rev*, 2020; 8: 106–113. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.02.002
5. Poullos E, Mykoniatis I, Pyrgidis N, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*, 2021; 18: 926–935. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.008
6. Zaghoul AS, Mahmoud ElNashar AER, GamalEl Din SF, et al. Smoking status and the baseline international index of erectile function score can predict satisfactory response to platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction: A prospective pilot study. *Andrologia*, 2021; 53: e14162. doi: 10.1111/and.14162
7. Geyik S. Comparison of the efficacy of low-intensity shock wave therapy and its combination with platelet-rich plasma in patients with erectile dysfunction. *Andrologia*, 2021; 53: e14197. doi: 10.1111/and.14197
8. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al.; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health – 2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*, 2021; 80: 333–357. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007
9. Kawałkiewicz W, Kubisz L, Majewska A, Chochowska M: Wpływ czynników mechanicznych na organizm. Wpływ drgań oraz fal sprężystych na organizm i tkanki. In: Kubisz L, ed. *Biofizyka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2024; 330–331
10. ESWT for ED – from basic research to implementation. 20th Congress of the European Society for Sexual Medicine; 21st World Meeting of the International Society for Sexual Medicine; 2018 Feb 28–Mar 3; Lisbon, Portugal
11. Gruenewald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy – a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med*, 2012; 9: 259–264. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02498.x
12. Sokolakis I, Dimitriadis F, Teo P, et al. The basic science behind low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic scoping review of pre-clinical studies. *J Sex Med*, 2019; 16: 168–194. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.12.016

13. Lin G, Reed-Maldonado AB, Wang B, et al. In Situ Activation of penile progenitor cells with low-intensity extracorporeal shockwave therapy. *J Sex Med*, 2017; 14: 493–501. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.02.004
14. Scropo FI, Pezzoni F, Gaeta F, et al. Li-ESWT improves hemodynamic parameters thus suggesting neoangiogenesis in patients with vascular erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2022; 34: 237–242. doi: 10.1038/s41443-021-00411-0
15. Bocchino AC, Pezzoli M, Martínez-Salamanca JI, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: Myths and realities. *Investig Clin Urol*, 2023; 64: 118–125. doi: 10.4111/icu.20220327
16. Kalyvianakis D, Hatzichristou D. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. *J Sex Med*, 2017; 14: 891–897. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.05.012. Erratum in: *J Sex Med*, 2018; 15: 270. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.12.001
17. Chung E, Cartmill R. Evaluation of Long-Term Clinical Outcomes and Patient Satisfaction Rate Following Low Intensity Shock Wave Therapy in Men With Erectile Dysfunction: A Minimum 5-Year Follow-Up on a Prospective Open-Label Single-Arm Clinical Study. *Sex Med*, 2021; 9: 100384. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100384
18. Giannitsas K, Konstantinopoulos A, Patsialas C, Perimenis P. Preference for and adherence to oral phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Patient Prefer Adherence*, 2008; 2: 149–155
19. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*, 2005; 45: 987–1003. doi: 10.1177/0091270005276847
20. Pyrgidis N, Mykoniatis I, Haidich AB, et al. The effect of phosphodiesterase-type 5 inhibitors on erectile function: an overview of systematic reviews. *Front Pharmacol*, 2021; 12: 735708. doi: 10.3389/fphar.2021.735708
21. Reddy BBK, Karunakar A. Biopharmaceutics classification system: a regulatory approach. *Dissolution Technol*, 2011; 18: 31–37.
22. Miranda C, Pérez-Rodríguez Z, Hernández-Armengol R, et al. Biowaiver or bioequivalence: ambiguity in sildenafil citrate bcs classification. *AAPS PharmSciTech* 2018; 19: 1693–1698. doi: 10.1208/s12249-018-0982-7
23. Muqtader Ahmed M, Fatima F, Abul Kalam M, et al. Development of spray-dried amorphous solid dispersions of tadalafil using glycyrrhizin for enhanced dissolution and aphrodisiac activity in male rats. *Saudi Pharm J*, 2020; 28: 1817–1826. doi: 10.1016/j.jsps.2020.11.007
24. Australian Public Assessment Report for Vardenafil. Therapeutic Goods Administration (TGA), Health Safety Regulation, 2011: 1–102
25. Australian Public Assessment Report for Vardenafil. Therapeutic Goods Administration (TGA), Health Safety Regulation, 2016: 1–66
26. Antosik A, Szafraniec J, Niwiński K, Jachowicz R. Substancje lecznicze w postaci amorficznej. *Farmacja Polska*, 2018; 74: 671–678. doi: 10.32383/farmopol/118638
27. Skrzypek J. Elementy krystalografii stosowanej. In: Skrzypek SJ, Przybyłowicz K, eds. *Inżynieria metali i technologie materiałowe*. Wydawnictwo WNT, Warszawa, 2019: 1–30
28. Brittain HG, Grant DJR, Myrdal PB. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: Brittain HG, ed. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Informa Healthcare, New York, 2009, 436–437
29. Aldawsari MF, Anwer MK, Ahmed MM, et al. Enhanced dissolution of sildenafil citrate using solid dispersion with hydrophilic polymers: physicochemical characterization and in vivo sexual behavior studies in male rats. *Polymers (Basel)*, 2021; 13: 3512. doi: 10.3390/polym13203512
30. Knapik-Kowalczyk J, Chmiel K, Pacuła J, et al. Enhancement of the physical stability of amorphous sildenafil in a binary mixture, with either a plasticizing or antiplasticizing compound. *Pharmaceutics*, 2020; 12: 460. doi: 10.3390/pharmaceutics12050460
31. Školáková T, Slámová M, Školáková A, et al. Investigation of dissolution mechanism and release kinetics of poorly water-soluble tadalafil from amorphous solid dispersions prepared by various methods. *Pharmaceutics*, 2019; 11: 383. doi: 10.3390/pharmaceutics11080383
32. Wiergowska G, Ludowicz D, Wdowiak K, et al. Combinations of freeze-dried amorphous vardenafil hydrochloride with saccharides as a way to enhance dissolution rate and permeability. *Pharmaceutics (Basel)*, 2021; 14: 453. doi: 10.3390/ph14050453
33. Soliman KA, Ibrahim HK, Ghorab MM. Formulation of avanafil in a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced oral delivery. *Eur J Pharm Sci*, 2016; 93: 447–455. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.050
34. Soliman KA, Ibrahim HK, Ghorab MM. Effects of different combinations of nanocrystallization technologies on avanafil nanoparticles: in vitro, in vivo and stability evaluation. *Int J Pharm*, 2017; 517: 148–156. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.012