

Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'ejaculazione precoce

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

La salute sessuale e la soddisfazione sessuale costituiscono elementi fondamentali della vita e del benessere generale dell'individuo (Rosenberg 2007). I disturbi della sfera sessuale, che comportano la perdita del desiderio o una riduzione delle performance sessuali, hanno una prevalenza compresa tra il 10% e il 52% negli uomini, e tra il 25% e il 63% nelle donne, e rappresentando quindi condizioni estremamente frequenti in entrambi i sessi. Nonostante l'elevata frequenza, però, tali disturbi risultano spesso sottodiagnosticati e sottotrattati (Miner et al 2008; Laumann et al 1999).

L'ejaculazione precoce, come dimostrano diversi studi epidemiologici condotti su vasta scala, è la più frequente disfunzione sessuale maschile (Waldinger 2007; Revicki et al 2008).

In Italia ne soffre un uomo su 5 nella fascia di età compresa tra 18 e 70 anni, con una prevalenza compresa tra il 20% e il 30% (Revicki et al 2008; Porst et al 2007).

La patologia è caratterizzata da un forte impatto negativo a livello personale e sulla partner, con seria compromissione del rapporto di coppia. Ciò la rende una condizione medica importante da diagnosticare e trattare in modo appropriato (Revicki et al 2008; Wespes et al 2012).

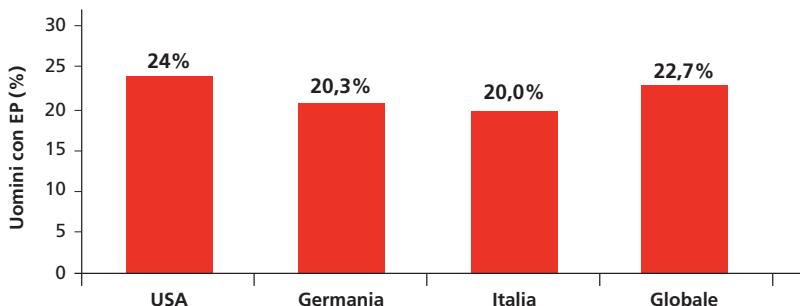


Fig. 1. Prevalenza dell'EP rilevata in un'indagine internazionale effettuata in Italia, Germania e USA su 12.133 uomini di età compresa tra i 18 e 70 anni. Dati da Porst et al, 2007.

Nonostante l'elevata diffusione e l'impatto che ha sull'uomo e sulla relazione di coppia, l'EP è a tutt'oggi una condizione clinica sottodiagnosticata e sottotrattata (Revicki et al 2008; Sotomayor 2005). La salute sessuale rappresenta infatti un argomento delicato, difficile da affrontare sia per chi ne è interessato sia per il medico (Rosenberg 2007). Gli uomini con eiaculazione precoce possono sentirsi stigmatizzati e spesso sono troppo imbarazzati per affrontare l'argomento, nonostante i problemi causati dalla loro condizione (Revicki et al 2008; Sotomayor 2005).

Un periodo della vita particolarmente negletto riguarda l'anno dopo il parto, quando i due partner affrontano la delicatissima transizione da coppia a famiglia, da binomio amoroso a binomio genitoriale. Disfunzioni sessuali possono colpire la donna, che lamenta difficoltà di desiderio, secchezza vaginale, dolore ai rapporti (presente nel 53% delle donne a 8 settimane dal parto, e ancora nel 25% delle donne che hanno partorito a 12 mesi dal parto stesso), ma anche il partner.

La ricomparsa, il peggioramento o la comparsa ex novo del sintomo "eiaculazione precoce" può essere epifenomeno di molteplici fattori biologici, psichici e relazionali, spesso intrecciati:

- l'astinenza prolungata in gravidanza o nel primo periodo del puerperio, fattori che aumentano la pressione biologica all'eiaculazione;
- la frustrazione nel vedere che la partner ha poco desiderio, secchezza e molto dolore, e la paura di farle male;
- gelosie e/o sentimenti di esclusione se l'uomo percepisce la partner come troppo dedita al piccolo, specie se maschio;
- stanchezza per il cambiamento dei bioritmi, per i frequenti risvegli, ancor più se il bambino presenta qualche problema di salute;
- disorientamento per gli inattesi cambiamenti che la nascita del piccolo ha comportato nella coppia, e nella donna, specie se presenta depressione postpartum.

Il ginecologo attento a una visione terapeutica lungimirante avrà cura non solo della diagnosi e della cura della cause biologiche e psichiche delle disfunzioni sessuali femminili dopo il parto, ma potrebbe essere il primo medico ad affrontare in modo accurato anche i paralleli problemi sessuali del partner, per una prima diagnosi e invio allo specialista competente.

Dapoxetina: profilo farmacologico

A causa delle scarse conoscenze sulla componente organica alla base della patologia, fino a non molto tempo fa l'eiaculazione precoce veniva considerata esclusivamente un problema di natura psicologica e come tale trattata con terapie non farmacologiche, quali le tecniche comportamentali e cognitive. Solo in un secondo tempo si è incominciato a utilizzare terapie farmacologiche, tutte off label, sia topiche (anestetici locali) sia sistemiche (farmaci antidepressivi) (Gurkan et al 2008; Sharlip 2005).

A oggi, la dapoxetina rappresenta l'unico farmaco specificamente sviluppato e approvato per il trattamento dell'eiaculazione precoce da somministrare al bisogno.

La dapoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, caratterizzato da una breve durata d'azione ($t_{1/2}$ di circa 1,4 ore) e da una rapida eliminazione, che la rendono idonea alla somministrazione al bisogno. La sua concentrazione plasmatica residua, dopo 24 ore, è pari al 5% della concentrazione di picco. Dapoxetina è disponibile in 2 dosaggi da 30 mg e 60 mg. La dose iniziale raccomandata per tutti i pazienti è quella da 30 mg, da assumere al bisogno 1-3 ore prima dell'attività sessuale (RCP dapoxetina; Hellstrom 2009; Modi et al 2006).

L'assunzione di dapoxetina aumenta rapidamente i livelli sinaptici di serotonina, mediatore principale con attività inibente della risposta eiaculatoria (Hellstrom 2009).

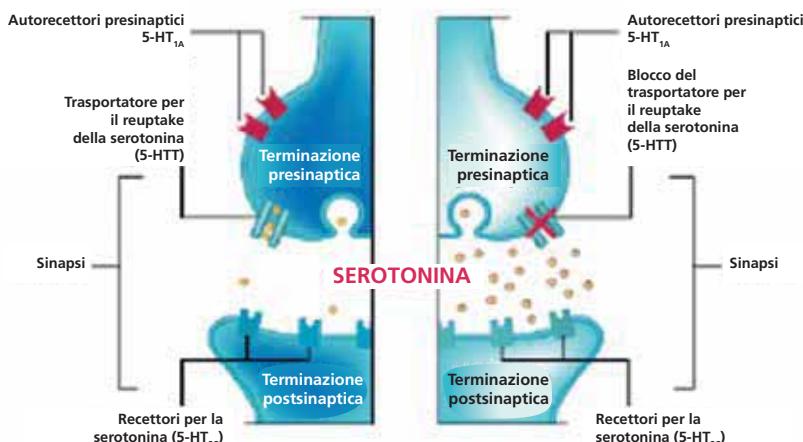


Fig. 2 Inibizione del trasportatore per la ricaptazione della serotonina (5HTT) da parte di dapoxetina (dati da Hellstrom, 2009).

La farmacocinetica di una dose singola e di dosi ripetute di 30 mg e 60 mg di dapoxetina è stata valutata in uno studio randomizzato, crossover, effettuato su 37 volontari sani maschi di età compresa tra 18 e 45 anni. La dapoxetina è assorbita rapidamente e raggiunge le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) dopo 1,01 e 1,27 ore dalla somministrazione orale di una singola dose di 30 mg e 60 mg, rispettivamente. Dopo somministrazione orale di una dose di 30 mg e di 60 mg, l'emivita della dapoxetina è breve e bifasica, con un'emivita iniziale di 1,31 e 1,42 ore e un'emivita terminale di 18,7 e 21,9 ore, rispettivamente.

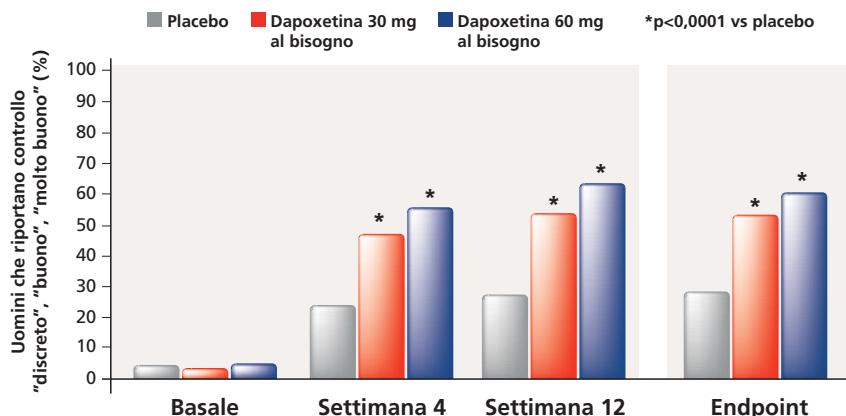
Dapoxetina viene rapidamente assorbita sia nei giovani che negli anziani, raggiungendo concentrazioni plasmatiche di picco sovrapponibili (338 e 310 ng/mL, rispettivamente) dopo 1,29 e 1,28 ore dalla somministrazione, ed è rapidamente eliminata in tutti soggetti. L'uso di dapoxetina non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale ed epatica grave:

questo anche in considerazione del fatto che la dapoxetina è eliminata da sistemi enzimatici multipli a livello epatico e renale (RCP dapoxetina; Modi et al 2006; Andersson et al 2006).

In ultimo, va sottolineato che uno studio effettuato in soggetti maschi volontari sani ha dimostrato che la farmacocinetica di dapoxetina non è alterata significativamente da un pasto ad elevato contenuto di lipidi (Dresser et al 2006). Il farmaco può comunque essere assunto sia durante che lontano dai pasti (RCP dapoxetina).

Dapoxetina: aspetti clinici

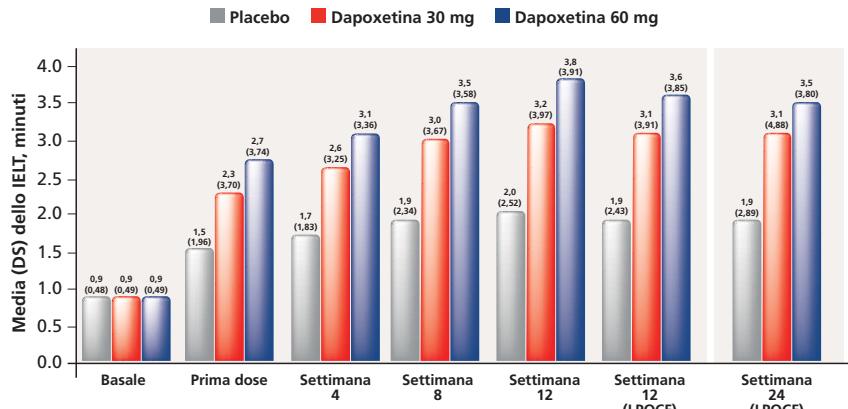
Dal punto di vista dei risultati clinici, dapoxetina risulta essere la molecola più studiata per il trattamento dell'ejaculazione precoce. Infatti, solo considerando gli studi clinici di fase III, la molecola è stata sperimentata, in tutto il mondo, su oltre 6000 soggetti affetti da ejaculazione precoce (sia primaria che secondaria), dimostrandosi efficace, in modo statisticamente significativo, rispetto al placebo, nel migliorare tutti i parametri dell'ejaculazione precoce stessa (McMahon 2011). In particolare, questo è vero per ciò che riguarda il miglioramento del senso di controllo sull'ejaculazione (Pryor et al 2006), ritenuto un elemento chiave nella definizione e nella valutazione dell'ejaculazione precoce (Fig. 3).



Analisi combinata di due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo, in cui 2.614 pazienti sono stati trattati per 12 settimane con dapoxetina 30 mg al bisogno (874), dapoxetina 60 mg al bisogno (n=870) o placebo (n=870). Percentuale di risposta determinata mediante autovalutazione del controllo con un unico item: "Nell'ultimo mese, com'è stato il controllo dell'ejaculazione durante i rapporti sessuali: "molto scarso", "scarso", "discreto", "buono", "molto buono"?". Grafico mod. da Fig. 3 in Pryor et al 2006

Fig. 3 Valutazione del controllo ejaculatorio nel corso del tempo (Pryor et al, 2006).

Inoltre, dapoxetina ha dimostrato di essere in grado di incrementare, sin dalla prima dose, il tempo di latenza ejaculatoria intravaginale (IELT) rispetto al basale (McMahon et al 2001) (Fig. 4).



Analisi integrata di 5 studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, placebo-controllati, condotti in più di 25 Paesi, su un totale di 6081 uomini di età ≥ 18 anni. Il trattamento con dapoxetina 30 e 60 mg, somministrata al bisogno 1-3 ore prima del rapporto sessuale, è stato valutato per 12 settimane in 3 studi, 24 settimane in 1 studio, mentre in 1 studio è stata valutata per 9 settimane la somministrazione di dapoxetina 60 mg al bisogno o giornalmente. Fig. 2 di MacMahon 2011

Fig. 4. Modificazione dello IEIT nel corso del tempo. Ds=deviazione standard; LPOCF= ultima osservazione effettuata post-basale (McMahon et al, 2011).

Gli studi effettuati hanno dimostrato, inoltre, che la terapia con dapoxetina determinava una riduzione significativa della frustrazione correlata all'ejaculazione precoce, sia del paziente (Buvat et al 2009) che della partner (Buvat et al 2008).

Per quanto riguarda invece la soddisfazione durante i rapporti sessuali del paziente e della partner, questo parametro è stato analizzato da uno studio condotto da Pryor e collaboratori su 2.614 uomini con ejaculazione precoce e rispettive partner, dal quale è emerso che dapoxetina, somministrata alla dose di 30 mg e 60 mg al bisogno, determinava un aumento significativo, rispetto al placebo, della soddisfazione durante i rapporti sessuali (Pryor et al 2006).

In particolare, le percentuali di donne che riferivano una soddisfazione durante i rapporti sessuali da "discreta" a "molto buona", al basale, pari a 53% e 58%, sono aumentate a fine studio a 72% e 78% rispettivamente nelle partner di uomini trattati con dapoxetina 30 mg e dapoxetina 60 mg al bisogno (Figura 5) (Pryor et al 2006).

VALUTAZIONE DELLA SODDISFAZIONE SESSUALE FEMMINILE

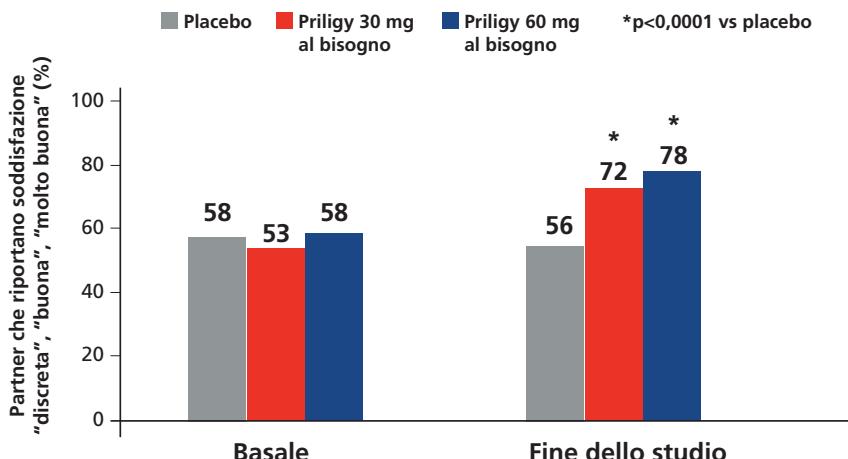


Fig. 5. Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (n=2.614). Percentuale di risposta determinata, dopo 12 settimane, mediante autovalutazione della soddisfazione sessuale da parte della partner: «Nell'ultimo mese, quanta soddisfazione hai provato nei tuoi rapporti sessuali: "molto scarsa", "scarsa", "discreta", "buona", "molto buona"?». Grafico tratto da tab. 4 di Pryor et al, 2006.

Conclusioni

Negli studi clinici, dapoxetina ha dimostrato di determinare un miglioramento significativo di tutti i parametri dell'EP:

- aumento significativo dello IELT fin dalla prima somministrazione;
- aumento significativo, rispetto al placebo, della quota di pazienti che ritiene "buono" o "molto buono" il proprio controllo sull'ejaculazione;
- riduzione significativa della frustrazione del paziente correlata all'EP;
- aumento significativo della soddisfazione durante i rapporti sessuali, sia da parte maschile che per quanto riguarda la partner.

Tutti questi aspetti rendono il farmaco di grande interesse anche per il ginecologo e per il medico di medicina generale che voglia aiutare la coppia nella delicata transizione da coppia a genitori ("transition to parenthood"), affrontando in modo integrato i problemi di lei e di lui.

Bibliografia

Andersson KE et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU International* 2006;97:311-315

Buvat J et al. Improvement in sexual functioning of female partners of men with premature ejaculation (PE) treated with dapoxetine (DPX). *Eur Urol Suppl* 2008;7 (3):186, ABS 464

Buvat J et al. Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial in 22 Countries. *Eur Urol* 2009;55:957- 968

Dresser MJ et al. Pharmacokinetics of Dapoxetine, a New Treatment for Premature Ejaculation: Impact Age and Effects of a High-Fat Meal. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1023-1029

Gurkan et al. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl* 2008;10:102-109

Hellstrom WJG. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsych Dis Treat* 2009;5:37-46

Laumann EO et al. Sexual dysfunction in the United States. *JAMA* 1999;281:537-544

McMahon CG et al. Efficacy and safety of dapoxetine for treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;8:524-539

Miner M et al. Distinguishing premature ejaculation from other sexual function disorders. *Postgrad Med* 2008;120(1):54-53

Modi NB et al. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Dapoxetine Hydrochloride, a Novel Agent for the Treatment of Premature Ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006;46:301-309
Porst H et al. The premature ejaculation prevalence and attitude (PEPA) survey. *Eur Urol* 2007;51(3):816-824

Pryor JL et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-37

RCP dapoxetine

Revicki D et al. Characterizing the burden of premature ejaculation from a patient and partner perspective: a multi-country qualitative analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:33

Rosenberg MT. Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):903-908

Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005;2 (Suppl 2):103-9

Sotomayor M. The Burden of Premature Ejaculation: The Patient's Perspective. *J Sex Med* 2005;2 (Suppl 2):110-114

Waldinger MD. Premature ejaculation definition and drug treatment: *Drugs* 2007;67(4):547-568

Wespes E et al. Guidelines on male sexual dysfunction 2012

Alessandra Graziottin

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA E SESSUOLOGIA MEDICA



**Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraziottin.org
Milano, Giugno 2014

INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe³⁺-EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositole e chiro-inositole: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvare	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'ejaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'ejaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101