

SOUČASNÉ MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY EREKILNÍ DYSFUNKCE

Vladimír Študent, Martin Hrabec, Igor Hartmann, Aleš Vidlár

Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

U mužů ve věku 40 až 70 let se erektilní dysfunkce (ED) vyskytuje až v 52 %. Patologické změny tepen při dopplerovském vyšetření mohou být nalezeny až v 90 %, ED lze dokonce považovat jako ukazatel rizika ICHS, příčinou ED bývá trauma nebo iatrogenní poškození RRP, TURP. Až 90 % mužů s ED nevyhledá léčbu. Zásadní změnu do diagnostiky a terapie ED vnesla moderní perorální terapie. Rozlišujeme preparáty s centrálním (yohimbin, apomorfin) a periferním působením – PDE-5 inhibitory (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Perorální farmakoterapie je léčbou první volby. PDE-5 inhibitory jsou léky poměrně velmi účinné a bezpečné.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, radikální prostatektomie, sildenafil, tadalafil.

CURRENT PHARMACOLOGICAL TREATMENT OPTIONS FOR ERECTILE DYSFUNCTION

In male population aged 40–70 years erectile dysfunction occurs in 52 %. The pathological changes by Doppler examination can be found up 90 %, ED can be consider as risk indicator chromic heart failure, cause of ED can be trauma or iatrogenic damage RRP, TURP. The therapy is not found up 90 % of male. The introduction of new oral therapies has completely changed the diagnostic and therapeutic approach to ED. We can distinguish drugs with central (yohimbin, apomorphin) and peripheral effect – PDE-5 inhibitors (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Oral pharmacotherapy is the first –line therapy. PDE-5 inhibitors are associated with high efficacy and safety.

Key words: erectile dysfunction, radical prostatectomy, sildenafil, tadalafil.

Klin Farmakol Farm 2007; 21: 15–21

Mužská erektilní dysfunkce (ED) je definována jako trvalá (nejméně 6 měsíců se vyskytující) neschopnost dosáhnout a udržet erekci dostatečnou k uspokojivé sexuální aktivitě.

Pojem „erektilní dysfunkce“ vystihuje podstatu a charakter této sexuální poruchy lépe než dříve užívaný pojem „impotence“.

I když ED je benigní onemocnění, má vztah k fyzickému a psychologickému zdraví a má významný dopad na kvalitu života postižených mužů i jejich rodin.

Erektilní dysfunkce dle příčin rozlišujeme na:

- Organické, dochází k nim v důsledku cévních, nervových, endokrinních příčin nebo na anatomickém podkladě (kavernozopatie), případně z iatrogenních důvodů (RRP-retropubická radikální prostatektomie pro nádorové onemocnění, RACE – radikální cystektomie pro nádor močového měchýře).
- Psychogenní, které jsou způsobovány centrální inhibicí erektilních mechanismů, bez přítomnosti jakékoli somatické poruchy.
- Smíšené, jež jsou vyvolávány kombinací organických a psychogenních příčin.
- Medikamentózně indukovanou, způsobenou užíváním léků – antihypertenziva, diuretika, psychofarmaka, antiepileptika atd.

Erektilní dysfunkce mohou mít psychogenní, cévní, neurogenní, hormonální, myogenní či kombinovaný původ. Je třeba zdůraznit, že klasifikace etiologie poruchy jsou relativně zjednodušující, neboť

samotná přítomnost organické poruchy ještě neznamená, že jde o jedinou příčinu erektilní dysfunkce a že tedy lze vyloučit možnost současné přítomnosti i příčiny psychické.

Prevalence erektilní dysfunkce

Nejrozsáhlejší informace o prevalenci erektilní dysfunkce v USA pocházejí ze studie MMAS (Massachusetts Male Aging Study). Tato studie probíhala v letech 1987–1989 a zahrnuje náhodný vzorek nehospitalizovaných mužů ve věku 40 až 70 let z 11 měst. Ve studii byly použity dotazníky, v nichž sami pacienti hodnotili úroveň a úspěšnost svých sexuálních aktivit, a také interview, v nichž byly shromažďovány informace o sociodemografických charakteristikách a somatickém i psychologickém zdravotním stavu. Z 1 709 účastníků byly získány kompletní informace od 1 290 mužů (1).

Z vyplněných dotazníků vyplynulo, že určitý stupeň erektilní dysfunkce udává 52 % mužů. Převažovaly přitom středně závažné erektilní dysfunkce (25 %), následovány dysfunkcemi mírného stupně (17 %) a dysfunkcemi úplnými (10 %).

Několik studií prevalence ED bylo provedeno rovněž v Evropě. Ve Velké Británii ve studii sledující prevalence ED udávalo 32 % mužů nějaké potíže při dosažení erekce, přičemž 20 % z nich mělo potíže s udržení erekce na dobu potřebnou k pohlavnímu styku (4).

Studie uveřejněná v roce 2001 zabývající se urogenitálními problémy a celkovým zdravotním

stavem mužů ve věku 50–75 let v Holandsku byla tzv. studie Krimpen. Významný vztah ED k věku byl opět prokázán v souboru 1 604 mužů. Určitý stupeň ED udalo 21 % mužů ve věkové skupině 50–54 let. A ve věkovém rozhraní 75–77 let udává již tento problém 61,2 % mužů. V této seniorské skupině rovněž 18,9 % mužů bylo zcela bez erektilní funkce.

Nejvýznamějšími rizikovými faktory pro ED zaznamenanými ve studii Krimpen byly zvyšující se věk, vzrůstající index tělesné hmotnosti, kardiovaskulární onemocnění, benigní hyperplázie prostaty, hypertenze, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, kouření, diabetes mellitus.

Podobná studie, zkoumající prevalence erektilní dysfunkce, proběhla i v České republice. Byli osloveni muži ve věku 35 až 70 let v olomouckém kraji. U těchto mužů proběhla screeningová vyšetření PSA (prostatický specifický antigen) v rámci studie KAPROS (včasná detekce karcinomu prostaty). Muži vyplnili dotazníkový formulář zjišťující anamnestická data související s možným výskytem karcinomu prostaty. Anonymně někteří z nich vyplnili i dotazník IIEF-5 (dotazník sexuálního zdraví muže). Výsledkem bylo obdobné zjištění. S rostoucím věkem se statisticky signifikantně zvyšuje podíl mužů s těžkou a velmi těžkou formou ED. Normální hodnoty dle dotazníku IIEF udalo jen 45,5 %, mírné až střední 26,6 %, střední 13,3 %, a těžké 5,3 % mužů. Kromě výše jmenovaných faktorů byla potvrzena závislost výskytu erektilní dysfunkce na výskytu symptomů dolních močových cest (LUTS- čili tzv. prostatických potíží) (2).

Prevalence erektilní dysfunkce dle etiologie

Erektilní dysfunkce se nejčastěji vyskytuje u mužů starších 55 let. Podle shrnutí 6 klinických studií provedených během posledních 10 let jsou organické příčiny přítomny průměrně u 78 % mužů s ED. Nejčastěji jsou postiženi muži s chronickými onemocněními jako např. ateroskleróza, která může narušit průtok krve do penisu a způsobuje téměř polovinu všech případů ED u mužů starších 50 let. ED lze dokonce považovat jako ukazatel rizika ICHS, když až 40 % nemocných s ED má prokázáno nějakou formu ICHS. Rovněž až v 90 % může být zjištěna patologie tepen při dopplerovském vyšetření. Častou příčinou ED bývá trauma (poranění míchy, úrazy pánevní oblasti) nebo iatrogenní poškození RRP (retropubická radikální prostatektomie), TURP (transuretrální resekce prostaty). Až 90 % mužů s ED nevyhledá léčbu.

Léčbou indukovaná ED

Mnohé druhy léků ovlivňujících CNS, autonomní nervový systém či osu hypothalamus – hypofýza – gonády. Hrají důležitou roli v patogenezi ED. Nelépe známý je asi vedlejší účinek centrálních i periferních alfa a beta sympatolytik, jejichž užívání vede k různě závažným poruchám erekce, ejakulace a libida. V mnohých případech však zůstává neobjasněno, zda je porucha erektilní funkce způsobena samotnou medikací či spíš snížením krevního tlaku, který vede k nedostatečné cirkulační rezervě penilních cév.

Psychotropní léky včetně trankvilizérů a antidepresiv vykazují silné sedativní, ale též anticholinergní a antidopaminergní účinky. Fibráty (Lipanthyl®, Gevilon®) či H₂-blokátory (cimetidin), ale také narkotika a halucinogeny, mohou ovlivnit hladinu testosteronu. Také abúzus alkoholu vede ke snížení hladiny testosteronu pro poškození jaterních funkcí se sekundárním vzestupem hladiny estrogenů.

U pacientů užívajících více druhů léků je těžké usuzovat na vliv konkrétního přípravku.

Terapie erektilní dysfunkce

Předpokladem úspěšné léčby je znalost příčin vedoucích k erektilní dysfunkci. Cílem léčby je tedy určit její etiologii a pokud možno léčebně ovlivnit příčinné faktory vedoucí k ED, než léčit jen samotné symptomy. Některé modifikovatelné faktory jako životní styl, negativní vliv léků mohou být ovlivněny ještě před vlastním nasazením léčby či v jejím průběhu.

U mladých pacientů po pánevním či perineálním traumatu dlouhodobě zlepšuje erekci (v 60–70 %) revaskularizační operace (4). Lézi je nutno před výkonem vyšetřit pomocí duplexní sonografie a potvrdit farmakoangiografií.

Pokud nemocný nevyžaduje specifickou léčbu měli bychom jej i jeho partnerku informovat o možných způsobech léčby, aplikační formě léků, eventálních nežádoucích účincích, invazivitě, finanční nákladnosti léčby a její dlouhodobé úspěšnosti.

Terapii ED můžeme dělit z různých hledisek, např.:

- konzervativní léčba (psychologická, perorální léčba, podtlakové erekční přístroje)
- minimálně invazivní léčba (injekční terapie)
- chirurgická léčba (implantace penilních protéz, revaskularizační léčba apod.).

Evropská urologická společnost ve svém doporučení (3), dělí možnosti léčby následovně:

1. Léčba první řady (First-line therapy)

1.1 Perorální terapie:

- Sildenafil citrát (Viagra®)
- Tadalafil (Cialis®)
- Apomorfin (Uprima®)

1.2 Podtlakové erekční přístroje

1.3 Psychosexuální léčba

2. Léčba druhé řady (Second-line therapy)

2.1 intrakavernózní injekce

2.2 intrauretrální léčba

3. Léčba třetí řady (Third-line therapy)

3.1 Penilní protézy

Pozn.: Z uvedeného je dobře patrné, že venózní a revaskularizační chirurgie zde vůbec nejsou uvedeny.

Perorální terapie

Zásadní změnu do terapie erektilních dysfunkcí vnesla moderní perorální terapie. Rozlišujeme preparáty s centrálním (yohimbin, apomorfin) a periferním působením (sildenafil, vardenafil, tadalafil, yohimbin, fentolamin).

Sildenafil (Viagra®)

Účinnou látkou je sildenafil citrát. Sildenafil je silný a selektivní inhibitor cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), specificky fosfodiesterázy typu 5, predomi-

natní isoformy enzymu nalezeného v lidském penisu. Tato látka vyvinutá výzkumným týmem firmy Pfizer zaznamenala zásadní průlom v léčbě ED.

V roce 2001 obdrželo výzkumné centrum Pfizer v Sandwichi ve Velké Británii cenu britské královny (Queen's Award) za objev Viagry.

Změny v terapii ED vyvrcholily představením prvního perorálního fosfodiesterázového inhibitoru. V současnosti je používána fosfodiesteráza typu 5 sildenafil (Viagra). Její mechanismus působení je založen na biochemické změně relaxace hladkých svalových buněk. Parasympatické nervové impulzy indukující erekci uvolňují NO v endoteliálních buňkách kavernózní tkáně. Aktivací guanylylcyklázy je metabolizován guanosin trifosfát na cGMP. Vlivem cGMP zapříčiněná deplece intracelulárního vápníku pak způsobuje relaxaci hladkých svalových buněk. Inhibicí lokální fosfodiesterázy způsobuje sildenafil snížený metabolismus cGMP, ten se kumuluje v kavernózní tkáni, a tak narušuje relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles, což vede ke zlepšení erekce. Účinek sildenafilu závisí na přenosu nervového impulsu intaktním periferním nervovým systémem na přítomnosti dostatečného množství NO v erektilní tkáni a na adekvátní sexuální stimulaci.

Fosfodiesteráza je enzym přítomný v mnoha tkáních těla. V erektilní tkáni převažuje typ III až V fosfodiesterázy. Typ III a IV inhibují metabolismus cAMP v hladkých svalových buňkách, typ V je koncentrován na cGMP. Sildenafil je vysoce selektivní inhibitor fosfodiesterázy typu V, který má jen malé působení na fosfodiesterázy jiných typů. Tyto zkřížené reakce jsou ovšem dostačující pro vznik vedlejších účinků.

Sildenafil má vynikající účinnost v terapii ED nejrůznější etiologie. Dosahuje 75% úspěšnosti u pacientů s organickou a 80% úspěšnosti u pacientů s převážně psychogenní etiologií. Rozsáhlé studie prokazují 80% úspěšnost u paraplegických pacientů s intaktními re-

Tabulka 1. Viagra – nežádoucí účinky

nežádoucí účinek	procento pacientů, u kterých se vyskytl nežádoucí účinek	
	Viagra (n=734)	placebo (n=725)
bolest hlavy	16 %	4 %
zčervenání	10 %	1 %
dyspepsie	7 %	2 %
zduření nosní sliznice	4 %	2 %
infekce močových cest	3 %	2 %
poruchy vidění*	3 %	0 %
průjem	3 %	1 %
závratě	2 %	1 %
vyrážka	2 %	1 %

*Poruchy vidění: mírné a přechodné, převážně barevné skvrny v zorném poli, ale také zvýšená citlivost na světlo nebo rozmazané vidění. V těchto studiích pouze 1 pacient ukončil léčbu z důvodu poruch vidění.

Převzato od Morales et al. Data on file.

flexy. Výborné výsledky nacházíme také u pacientů s arteriální hypertenzí a jinými vaskulárními poruchami. Nižší účinek je pozorován u pacientů s diabetes mellitus (DM), latentní nebo klinicky manifestovanou polyneuropatií, u kterých je porušen přenos signálu. 45% účinnost sildenafilu u pacientů po retropubické radikální prostatektomii (RRP) je dosažena v pouze případech po nervy šetřícím výkonu (20). Pokud tento výkon není možný, účinkuje sildenafil pouze velice zřídka. Po perorálním podání se sildenafil velmi rychle vstřebává. Užitím na lačno je maximální plazmatické koncentrace dosaženo za 30 min.

V placebem kontrolovaných studiích byla zjištěna střední doba počátku erekce s více jak 60% rigiditou ve skupině s placebem 50 minut a po podání sildenafilu 27 minut. U sildenafilu responderů se objevila erekce již za 12 minut (20).

Terapeutické hladiny přetrvávají asi 6 hodin. Doba trvání účinné (3/4) erekce po užití sildenafilu versus placebo sleduje studie (4).

Během této doby může být po dostačující stimulaci dosaženo erekce. Z klinického pohledu je důležité zdůraznit adekvátní sexuální stimulaci, neboť erekce zde není automatickým farmakologicky navozeným procesem, jako u injekční léčby.

Dávka závisí na etiologii. U psychogenních erektilní dysfunkcí je 25 až 50 mg zcela dostatečné, u ED organických můžeme dávku zvýšit až na 100 mg. Se zvyšující se dávkou se prodlužují plazmatické efektivní koncentrace, prodlužuje se tudíž i doba, po kterou může být erekce indukována.

Spektrum vedlejších účinků je výsledkem působení fosfodiesterázy na jiné orgánové systémy a interakcí s jinými fosfodiesterázovými izoenzymy.

Protože se fosfodiesteráza typu V nachází v relativně vysokých koncentracích cévách dutiny nosní a CNS, mohou se objevit po užití sildenafilu příznaky někdy podobné prodromálnímu stavu u chřipky: mírná bolest hlavy, ucpaní nosu a zarudlý obličej. Obvyklé jsou také gastrointestinální potíže. Dochází také k mírnému poklesu systolického i diastolického tlaku. Interakce s fosfodiesterázou typu VI v sítnici vede k poruše percepce barev a mírným modrozeleným posunům. Může se objevit přecitlivělosti na světlo a mlhavé vidění. Tyto vedlejší účinky jsou zčásti závislé na dávce. Nalezneme je při dávce 50 mg u 2%, při dávce 100 mg u 11% a zvýšíme-li dávku na 200 mg, je pak postiženo 40% pacientů. Sildenafil by neměl být předepsán u mužů s retinitis pigmentóza pro genetický defekt sítnicové fosfodiesterázy.

Inhibitory PDE-5 v léčbě erektilní dysfunkce u mužů s ICHS

Jeho užití představuje jen nízké riziko pro kardiovaskulární systém. Původně byl sildenafil vyvíjen ja-

ko lék na angínu pectoris a alternativa terapie nitrátů. Mírný pokles tlaku po podání samotného sildenafilu je klinicky nevýznamný (5–10 mmHg). Dosavadní zkušenosti u léčených hypertoniků ve srovnání s ostatní mužskou populací neprokazují rozdíly v účinnosti preparátu. Jelikož PDE-5 nepůsobí v srdci jako takovém, není ovlivněna ani pulzová frekvence ani kontraktibilita myokardu. Nejnovější výzkumy ukazují, že spektrum vedlejších účinků sildenafilu při antihypertenzní terapii je nezměněno.

Sildenafil je kontraindikován při léčbě látkami uvolňujícími nitráty. Je to proto, že nitráty taktéž ovlivňují cGMP v cévní svalovině. Zatímco nitráty a molsidomin znatelně zvyšují intracelulární koncentraci cGMP, sildenafil zpomaluje jeho rozklad. Výsledkem je potenciace účinku nitrátů a NO donátorů v cirkulaci. Krevní tlak potom může klesnout o 40 až 50 mmHg a vyvolat tak stav podobný synkopě.

Z výše uvedeného vyplývá přísná kontraindikace sildenafilu u pacientů s koronárním onemocněním a u pacientů s nitrátovou nebo látkami uvolňujícími nitráty. V dnešní době je k dispozici více než sto různých nitrátových preparátů, je tedy při preskripci sildenafilu velice důležitá farmakologická anamnéza. U akutních kardiovaskulárních případů musíme naopak položit cílený dotaz týkající se užití sildenafilu.

Pohlavní styk nevyžaduje větší úsilí (průměrně 3–4 metabolické jednotky) než jiné denní aktivity, jako například rychlá chůze, zahradničení atd. Léčba ED není zcela bez komplikací. Výsledky studie britských expertů ukazují, že u pacientů s lehkým kardiovaskulárním onemocněním (stabilizovaná HN, lehká stabilní angina pectoris a koronární onemocnění po úspěšné revaskularizaci stentem a bypassem) není potřebné další kardiologické vyšetření. Pacienti se středně těžkým kardiovaskulárním onemocněním (vážné rizikové faktory, latentní kardiální insuficience/stadium I nebo II, NYHA/středně těžká angina pectoris) by měli mít zátěžové EKG. Zátěž 150 W bez známek koronární ischemie umožňuje medikaci sildenafilu.

U pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (nestabilní angina pectoris, dekompenzovaná kardiální insuficience, nekontrolovaná hypertenze) bychom do stabilizace srdečního onemocnění neměli léčbu nasazovat (7).

Antihypertenzní terapie a PDE-5 inhibitory

Hypertenze a užívání antihypertenzní terapie je často spojováno s erektilní dysfunkcí. Existují určité obavy z předepisování PDE-5 inhibitorů jako konkomitující terapie s antihypertenzivou. Úspěšnost zlepšení erekce byla ve skupině mužů užívající sildenafil a antihypertenziva 70%. Ve skupině mužů užívajících jen sildenafil došlo ke zlepšení erekce v 72%.

Incidence nežádoucích účinků ve skupině užívajících sildenafil a antihypertenziva byla 34% ver-
sus 38% incidence nežádoucích účinků u pacientů užívajících jen sildenafil.

Chronická dialýza a PDE-5 inhibitory

Až polovina pacientů s chronickou renální insuficiencí má zkušenost se snížením sexuální aktivity, ale i s poruchami erekce v 20–60% (10).

Při hodnocení klinické účinnosti sildenafilu chronicky dialyzovaných nemocných byla léčba úspěšná v 80%. Nebyla shledána korelace mezi etiologií ED, věkem nemocného hladinami testosteronu a prolaktinu v séru. Vedlejší účinky byly podobné a zhruba v téže incidenci jako u nedialyzovaných mužů (bolest hlavy, pocit ucpaného nosu, rozmazané vidění).

Transplantace ledvin a PDE-5 inhibitory

Po transplantaci ledviny pacienti trpící nějakou formou ED a dříve odkázaní na chronickou dialýzu, až v 75% pozorují zlepšení erektilních dysfunkcí (6).

Přesto asi jedna třetina mužů po transplantaci má ED, zvláště ti, kteří mají cévní anastomózu z hypogastrické arterie, a tím redukováný arteriální přítok do cév penisu (6).

ED u mužů po transplantaci ledvin (6); studie posuzující léčbu popisují až 60% úspěšnost sildenafilu. Hladina cyklosporinu zůstala v bezpečném a efektivním limitu a vedlejší účinky byly minimální.

Diabetes mellitus a PDE-5 inhibitory

Prevalence ED je věkově závislá. U mužů s DM však erektilní dysfunkce začíná dříve ve srovnání s běžnou populací (18). Někteří autoři udávají prevalenci ED u diabetiků v rozmezí 35–75% (18). Rendell a spol. se pokusili zhodnotit léčbu sildenafilem u diabetiků s ED, 56% pacientů ze skupiny užívajících sildenafil udávalo zlepšení erekce ve srovnání s 10% z kontrolní (placebo) skupiny. Úspěšný sexuální styk mělo 61% ver-
sus 22% pacientů z kontrolní placebové skupiny. Nejčastější vedlejší účinky byly bolesti hlavy (11% sildenafil, 2% placebo), dyspesie (9% sildenafil, 0% placebo), zduření sliznice nosu (6% sildenafil, 2% placebo).

Dalším zajímavým výstupem této retrospektivní analýzy bylo zhodnocení úspěšnosti léčby erektilní dysfunkce sildenafilem v závislosti na typu diabetu. U diabetu I. typu hodnotilo zlepšení ED 59% užívajících sildenafil a jen 18% z kontrolní (placebo) skupiny. U diabetu II. typu došlo ke zlepšení erekce u 63% pacientů se sildenafilem a pouze 17% sledovaných z kontrolní (placebo) skupiny popsalo zlepšení erekce (18).

PDE-5 inhibitory v léčbě

erektilní dysfunkce u mužů s depresí

U mužů v depresi se často vyskytuje erektilní dysfunkce a muži s erektilní dysfunkcí mají často symptomy deprese. Vztah mezi depresí a ED se jeví jako obousměrný. U muže s depresí může být erektilní dysfunkce symptomem provázejícím depresi nebo nežádoucím účinkem antidepressivní léčby. PDE-5 inhibitory jsou efektivní v léčbě erektilní dysfunkce u mužů s lehkým a středně závažným depresivním syndromem. Zlepšení erektilní dysfunkce je spojeno s očividným zlepšením depresivních symptomů a kvalitou života (4).

PDE-5 inhibitory v léčbě erektilní dysfunkce u Parkinsonovy choroby

Prevalence ED u mužů s Parkinsonovou nemocí je asi 60%. Existují experimentální důkazy, že dopaminergní mechanismy ovlivňují libido a mají vliv na penilní erekci. Ve studiích byla zkoušena účinnost sildenafilu u Parkinsonovy choroby a jeho účinnost byla shledána signifikantní jak pro udržení erekce, tak pro zlepšení kvality sexuálního života. Byly pozorovány jen minimální změny krevního tlaku mezi léčbou sildenafilem a placebem (9).

Erektilní dysfunkce následkem spinálního poranění a PDE-5 inhibitory

U spinálních poranění po traumatické organické postižení postihuje jak sexuální živost, tak fertilitu. Sexuální touha bývá po úrazu zachována. Avšak spinální poranění může způsobit vážné narušení fyziologického řízení sexuální aktivity, jako je erekce, ejakulace a orgasmus. To vede ke změnám sexuálního chování nemocného se spinálním poraněním. Asi 80% pacientů se spinálním poraněním dosáhne nějakého typu erekce. Nicméně většina těchto erekcí není dostatečná pro uspokojivý pohlavní styk.

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 jsou efektivním lékem pro nemocné s erektilní dysfunkcí způsobenou spinálním poraněním, jeho užití nezpůsobuje závažné vedlejší účinky těmto pacientům.

Radikální prostatektomie a PDE-5 inhibitory

Prevalence ED po radikální prostatektomii (RRP) je různá, závislá na mnoha faktorech, jako je například lokální pokročilost karcinomu prostaty, anatomické poměry a v neposlední řadě erudice operatéra. Úspěšná léčba erektilní dysfunkce u pacientů po radikální prostatektomii inhibitory PDE-5 závisí na přítomnosti neurovaskulárních svazků. Terapeutická odpověď závisí na dávce a je nezávislá na časovém intervalu mezi chirurgickým zákrokem a zahájením léčby.

Vardenafil

Inhibitor fosfodiesterázy typu 5, dle farmakokinetického profilu podobný sildenafilu. V České republice je registrován od roku 2003 v obchodovaném přípravku Levitra®. Rovněž jeho účinnost sledována v různých studiích (19) je obdobná jako účinnost sildenafilu.

Nežádoucí účinky jsou také obdobné: bolesti hlavy, zrudnutí, dyspepsie a zduření nosní sliznice (19).

Tadalafil (Cialis®)

Nový selektivní inhibitor cyklického guanosinmonofosfátu c(GMP), specificky fosfodiesterázy typu 5. V chemické struktuře i v podtypu selektivního profilu výrazně se liší od sildenafilu i vardenafilu. Zatím ve stadiu klinických zkoušek. Testuje se dávka 20 mg. Má obdobné indikační spektrum, účinnost i nežádoucí účinky jako sildenafil. Delší doba vylučování, a tím snad i prodloužený účinek, odbourává mnohými muži neoblíbené plánování sexuální aktivity. Muži trpící ED mají signifikantně vyšší úspěšnost sexuálních styků za 24 až 36 hodin po užití tadalafilu ve srovnání s placebem (9). Jeho plazmatická koncentrace není ovlivněna.

Nežádoucí účinky: nejčastěji se objevuje cefalea (13%), dyspepsie (10%), mylagie (5%). Při podávání tohoto preparátu nedochází k významným změnám systolického či diastolického tlaku.

Kontraindikace: tadalafil stejně jako ostatní inhibitory PDE-5 se nesmí užívat současně s nitráty.

Apomorfín (Uprima®)

Apomorfín byl prvním specifickým lékem ED s centrálním mechanismem účinku. Jako dopaminergní agonista (D2 receptory) působí především na úrovni hypotalamu, který se podílí na zprostředkování erekce. Na náš trh byl uveden počátkem roku 2001 ve formě sublingválních tablet. Jeho účinnost je udávána mezi 28 a 55%. Jelikož je rychle absorbován, 71% erekcí vznikne již do 20 minut po podání léku. Nejčastější nežádoucí účinky jsou nauzea, cefalgie a závratě (do 7%). Srovnávací studie ukázaly jeho signifikantně nižší efekt než sildenafilu. Apomorfín je určen především pro léčbu lehké a středně těžké a psychogenní erektilní dysfunkce, používá se též k léčbě pacientů s kontraindikací k podání PDE-5 inhibitorů.

Přípravek Uprima® je stále registrován v ČR, avšak výrobcem v současné době na náš trh nedodáván.

Alfa-2 adrenergní antagonisté (Yohimbin)

Hlavním polem působnosti je centrální a periferní alfa adrenolytický efekt. Zvyšuje hladinu katecholaminů v CNS presynaptickou bloádou. Má

účinek i antidepressivní, neboť zvyšuje hladinu serotoninu v CNS. Lze jej označit za sexuální tonikum. Úplná účinnost nastává po přibližně 4–8 týdnech, při denní dávce 3×5 až 3×10 mg. Alternativně může být podána dávka hodinu před pohlavním stykem. Poněvadž jsou vedlejší účinky yohimbinu relativně nízké, je vhodný jako primární terapie nejen pro pacienty i s menšími organickými poruchami, ale také pro ty, kteří odmítnou více invazivní způsob léčby.

Kontraindikací jeho podání je hypotenze a zvýšené opatrnosti je třeba dbát u pacientů s rizikem náhlého poklesu tlaku či vzniku tachykardie. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří agitovanost, nespavost, návaly krve do hlavy, závratě, pocení.

Afrodor 2000 (drg)

Preparát obsahuje extrakt z kořene jihoamerické rostliny quebracho (yohimbin jako hlavní účinná látka), acekarbromal a vitamín E. Dávkování je první týden 3×1 dražé po jídle, poté 1–2 dražé denně dle potřeby. Kontraindikace nejsou známy žádné, nežádoucích účinků je popsáno minimální množství. Patří mezi ně především vegetativní příznaky (pocení, pocit chladu, tlak v epigastriu).

Intrauretrální aplikace prostagladinu E1 (PGE-1)

Používá se jednorázový aplikátor 500–1000 µg, který se vsune do penilní uretry. MUSE® (Medicated Urethral System for Erection), obsahuje účinnou látku alprostadil, což je PGE-1, který je na trhu od roku 1998, má výhodu jednoduché bezjehelné aplikace. Navzdory dávce 500–1000 µg je jeho účinnost významně nižší ve srovnání s intrakavernózní aplikací vazodilátorů. Hlavním nežádoucím účinkem je pocit pálení v uretře. Pokud je partnerka těhotná, je nutné použít kondom. U nás, ač registrován, není dostupný.

Dle doporučení EAU 2006 (Guidelines on erectile dysfunction) je zařazena jako „second-line therapy“.

Intrakavernózní injekční farmakoterapie

Alternativní léčbou (druhé volby) při neúspěchu perorální léčby ED je lokální léčba injekční. Její celková úspěšnost je asi 85%. Jedná se o aplikaci účinné látky přímo do kavernózních těles.

Alprostadil (Karon 100 µg, Caverject 10, 20 µg)

V současnosti se používá nejvíce účinná látka alprostadil. Jde o synteticky připravený prostaglandin E1 (PGE-1). Účinkuje prostřednictvím aktivace enzymu adenylátcyklázy, který štěpí adenosintrifosfát na cyklický adenosinmonofosfát. Ten vede

k relaxaci helicinných tepen a sinusoid kavernózních těles, a tím k erekcí. Intrakavernózní aplikace PGE1 vyvolá při dobré funkci cévního řečiště penisu erekcí do 5–15 minut, její trvání je závislé na aplikované dávce (20–60 minut). Dávkování alprostadilu je individuální. Doporučení zahajovací dávka je 1,25–2,5 µg, terapeutická dávka je většinou 10–20 µg, maximální jednotlivá dávka je 60 µg. Lék se smí používat maximálně 1krát denně, 3krát týdně. Návlek aplikace léku spolu s titrací jeho dávky provádí s pacientem indikující lékař, poté co ji zvládne sám si aplikuje preparát pacient (nebo partner) samostatně.

Redukce dávky je potřeba u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, u nichž by neměla jednotlivá dávka pokud možno přesáhnout 20 µg. Velké opatrnosti je potřeba u pacientů s neurogení ED (např. transversální léze míšní, roztroušená skleróza). Roztok karonu musí být po naředění fyziologickým roztokem skladován v lednici při teplotě 1–5 °C, a to maximálně po dobu jednoho měsíce. Účinnost alprostadilu je udávána kolem 70 %, ale sexuální aktivita následuje po injekci až u 94 % jedinců. Erekcí vzniká bez závislosti na sexuální stimulaci.

Kontraindikací jeho podání jsou hypersenzitivita na alprostadil v anamnéze, těžší hemoragické diatézy, m. Peyroni, sklon k priapizmu (srpkovitá anémie, mnohočetný myelom, leukémie...), kardiopulmonální dekompenzace, také nespouprávací nebo nedostatečně zručný pacient, výrazná obezita či slabozrakost, významné psychické onemocnění či pacienti, u nichž hrozí zneužití či abúzus účinné látky.

Celkovou komplikací intrakavernózního podání alprostadilu může být systémová reakce (závislá na dávce a reaktivitě pacienta). Jde o systémovou vazodilataci způsobený erytém, pocení, návaly horka, závratě, tachykardie, hypotenze. Lokálními komplikacemi jsou bolestivá erekcí (50 % pacientů), krvácení z místa vpichu, riziko fibrózy kavernózních těles, priapismus. Posledně jmenovaná komplikace je nejvzácnější (1 %), ale klinicky nejvýznamnější. Pacient musí být před léčbou poučen o nutnosti navštívit lékaře při erekcí trvajících déle než 4 hodiny.

Intrakavernózní léčbu přeruší 40–68 % pacientů, většinou v prvních 2–3 měsících. Toto množství je nejnižší u alprostadilu, u nějž od léčby ustoupí asi 27 % pacientů. Nejčastějším důvodem je přání stálého způsobu léčby či chybění vhodného partnera. Ztráta spontaneity, strach z komplikací či z jehel jsou naproti tomu nejméně časté důvody přerušování léčby.

Další látky používané k intrakavernózní injekční léčbě

Papaverin jako první lék v historii užívaný k intrakavernózní léčbě se dnes již v monoterapii neužívá. Fentolamin samotný má malý efekt, ale využívá se v kombinaci léčbě. Kombinace papaverin (8–16 mg) + fentolamin (0,2–0,4 mg) + alprostadil (10–20 µg) byla v minulosti hojně a s lepšími výsledky využívána, ačkoli nikdy nebyla pro léčbu ED schválena. Byla spojena s nejvyšší účinností (92 %) bez zvýšení nežádoucích účinků oproti alprostadilu. Asi 5–10 % pacientů však nereaguje ani na tuto kombinaci léčby. Asi třetina z nich reaguje na kombinaci sildenafilu s trojkombinací intrakavernózních léků. Tato kombinace je však spojena s nežádoucími účinky (nejčastěji závratěmi) v 33 %.

Závěr

Perorální farmakoterapie je léčbou první volby. PDE-5 inhibitory jsou léky poměrně velmi

účinné s malým množstvím nežádoucích účinků. Apomorfín se v léčbě ED u nás v současnosti používá již minimálně. Alfa-2 adrenerní agonista yohimbin se vyznačuje nižší účinností, avšak také menším množstvím nežádoucích účinků. Intrakavernózní injekční léčba je metodou druhé volby při selhání perorální farmakoterapie. Má poměrně vysokou účinnost, ale i vyšší množství nežádoucích účinků a přerušení léčby pacientem než perorální léčba. Její nevýhodou je však dyskomfort pro pacienta spojení s autoaplikací. Preskripce léků používaných k léčbě erektilní dysfunkce není omezena odborností.

doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.
Urologická klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: studentv@seznam.cz

Literatura

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: result of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994;151:54–61.
2. Študent V, Fiala R. První výsledky studie KAPROS v Olomouckém kraji, Česká urologie 2006;1:19–22.
3. Wespes E. a kol. EAU Guidelines on erectile dysfunction. 2006 edition.
4. Študent V. a kol. Základy urologické andrologie. Praha: Galén 2003.
5. Bukofzer S, Livesey N. Safety and tolerability of apomorphine SL (Uprima®). *Int J Impot Res* 2001; 13(3):40–44.
6. Castro RM, Curado FJ, López JC. et al. Treatment with sildenafil citrate in renal transplant patients with erectile dysfunction. *B.J.U. International* 2001;88:241–243.
7. Conti CR, Pepine CJ, Sweeney M. Efficacy and safety of Sildenafil Citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1999;83:29–34.
8. Guliano F, Hultling C, Wagih S. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Ann Neurol* 1999; 46:15–21.
9. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J. Neurol. Neurosurg.* Psychiatry 2001;71:371–374.
10. Chen J, Majeed NJ, Greenstein A. Clinical Efficacy of Sildenafil in patients on chronic dialysis. *J. Urol.* 2001; 165:819–821.
11. Jackson G. Sildenafil (Viagra): new data, new confidence in treating erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; 56(2):75.
12. Kloner RA, Mitchell MI, Bedding A, Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. *J. Urol.* 2002; 167(4):176–177.
13. Kloner RA, Watkins VS, Costigan TM, Bedding A, Mitchell MI, Emmick J. Cardiovascular profile of tadalafil, a new PDE-5 inhibitor. *J. Urol.* 2002; 167(4):176.
14. Kloner RA, Brown M, Prisant LM. Effect of Sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *AM. J. Hypertens* 2001; 14: 70–73.
15. La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F. Peyronie's Disease: Prevalence and Association with Cigarette Smoking. *Eur. Urol.* 2001;40:525–530.
16. Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J, Collins M. Incidence of myocardial infarction and death in 53 clinical trials of Viagra® (sildenafil citrate). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35(Suppl A):806–807.
17. Patterson B, Bedding A, Jewell H, Payne C, Mitchell M. Dose-normalized pharmacokinetics of tadalafil (IC351) administered as a single oral dose to healthy volunteers. *Eur. Urol.* 2002; Suppl 1(1):152 [abstract 600].
18. Rendell MS, Rajfer J, Wicker P, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281(5):421–466.
19. Stark S, Sachse R, Liedl T, Hensen J, Rohde G, Wensing G, Horstmann R, Schrott KM. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction after a single dose. *Eur. Urol.* 2001; 40:181–190.
20. Virag R, Becher E, Carrier F. et al. Local pharmacological treatment modalities. In: Jardin A, Wagner G., Khoury S et al. eds. *Erectile Dysfunction. Health Publication Ltd* 2000; 305–3054.
21. Zippe CD, Kedia AW, Kedia K, Nelson DR, Agarwal A. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with Sildenafil Citrate (Viagra). *Urology* 1998; 52:963–966.
22. Zámečník L. Medikamentózní terapie erektilní dysfunkce. *Urolog. pro Praxi*, 2006; 2:80.