

Medikamentózní terapie erektilní dysfunkce

MUDr. Libor Zámečník, FEBU

Autor shrnuje aktuální poznatky o epidemiologii, patofyziologii, dělení a moderní léčbě erektilní dysfunkce. Ta spočívá hlavně v perorální medikamentózní léčbě či intrakavernózní aplikaci vazoaktivních látek. Další možností je implantace penilních protéz či cévní operace revaskularizující topořivou tkáň penisu. Klíčová slova: erektilní dysfunkce, inhibitory fosfodiesterázy 5, erekce, penilní protéza.

Definice

Porucha erekce – erektilní dysfunkce (ED) je trvalá neschopnost muže (trvajícím minimálně 6 měsíců) dosáhnout nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý sexuální styk.

Jednorázové selhání není erektilní dysfunkcí. Muž by měl navštívit lékaře, pokud dochází k neschopnosti uskutečnit pohlavní styk ve více než v jedné čtvrtině pokusů o koitus.

Ačkoliv pravděpodobnost ED sice závisí do značné míry na věku a častěji se vyskytuje u starších mužů, ve většině případech se nejedná o neodvratný proces stárnutí. Může se totiž jednat o první projev dosud skrytého a mnohdy i závažného celkového onemocnění. Podle nejznámější epidemiologické studie, která proběhla v USA (Massachusetts Male Aging Study) je postiženo některou z forem ED 52 % mužů ve věku 40–70 let. Ve čtvrté dekádě života trpí ED až 39 % mužů, v páté dekádě je to již 48 %, mezi 60 a 69 lety dosahuje toto číslo 57 % a po sedmdesátce je to 67 % mužů. V České republice se jedná o 500–800 mužů a každý rok jich okolo 40 000 přibývá.

Příčiny erektilní dysfunkce

Až donedávna se ED u pacientů bez zjevných příčin pokládala za psychogenní (způsobenou psychicky), a to i u pacientů bez psychologických či psychiatrických příčin. Ukazuje se však, že i když je psychogenní příčina ED jen ve 20 %, hraje psychologická nadstavba roli i u jasně organické příčiny ED. Častou psychogenní příčinou bývají stres, přepracování a deprese. Bohužel, většina antidepressiv – léků proti depresím – má vedlejší účinek ve smyslu selhání erekce.

Onemocnění cév představují jednu z nejčastějších organických příčin ED. Mezi nejčastější rizikové faktory patří vysoký krevní tlak – hypertenze, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, kouření a diabetes. K lokálnímu postižení cév může docházet tehdy, je-li pacient po rozsáhlém chirurgickém výkonu v malé pánvi – např. pro nádory močového měchýře, prostaty a nebo konečníku. Poruchu erekce mohou také způsobit poranění, různá onemocnění nebo změny funkce mozku, míchy, jemných nervů v malé pánvi. Souhrnně mluvíme o tzv. neurogenních příčinách ED. Trpí jimi pacienti po úrazech pánevní či rozsáhlých operacích v této oblasti a nebo pacienti s neurologickými onemocněními, např. roztroušenou sklerózou mozku. Až čtvrtina případů erektilní dysfunkce může být způsobena poruchami hormonálními. Z klinických výzkumů vyplývá, že androgeny zlepšují kvalitu erekce, ale nejsou nevyhnutelné pro erektilní funkci penisu. Dalšími onemocněními, které se podílejí na vzniku ED, mohou být porušená funkce štítné žlázy, nadledvin, příštítných tělísek. Bylo také prokázáno, že větší výskyt ED byl u mužů, kteří dlouhodobě užívali určité léky – k léčbě diabetu, hypertenze, aj. Do této kategorie spadá zhruba 200 známých léků. Za hlavní vlivy na erektilní funkci se považuje působení těchto typů léků na nervový systém, depresivní nebo sedativní účinek, vliv na hormonální rovnováhu v organismu. Také kouření

může mít negativní vliv na erekci vlivem nikotinu na cévy v penisu. Závažnost přímo závisí na dávce nikotinu, tj. na počtu vykouřených cigaret. Dočasné nebo trvalé poruchy erektilní funkce mohou být dány také stavbou nebo odchylkami zevního genitálu, konkrétně penisu. Zde je na místě uvést například vrožené nebo získané zakřivení penisu. Další příčinou poruchy erekce může být léčba zvětšené prostaty nebo také zánět prostaty.

Mechanismus erekce

Něco, co se zdá tak přirozené a jednoduché jako je erekce, je děj velmi komplikovaný. Ve zkratce lze změny při erekci popsat takto:

1. dojde ke zvýšení přítoku krve do penisu
2. uvolněním topořivých těles dojde k jejich naplnění krví
3. omezí se odtok krve z topořivých těles a tím dojde k jejich přeplnění a erekci.

Celý děj je závislý na koordinaci několika centrálních a periferních center a nervových drah. Hlavním mediátorem, který se v tomto mechanismu uplatňuje je oxid dusnatý (NO). Uvolňuje se v buňkách endotelu v cévách a sinusech kavernózních těles a v nervových zakončeních non-adrenergních non-cholinergních neuronů, které NO produkují. Difúzí přestupuje do buněk hladké svaloviny, vede ke zvýšení cyklického guanozinmonofosfátu (cGMP) a ten spustí celou kaskádu reakcí, které vedou k relaxaci hladké svaloviny a tím k erekci (obrázek 1). Důležitým krokem ve výzkumu, diagnostice a léčbě pacientů s ED bylo tedy objevení nových inhibitorů izoenzymů fosfodiesterázy 5, látek, které blokují degradaci cGMP.

Moderní léčba erektilní dysfunkce

A. Léčbou první volby je konzervativní léčba:

1. farmakologická
2. fyzikální

Farmakoterapie využívá nejmodernějších poznatků o patofyziologii erekce. Dostupné preparáty (kromě apomorfínu) blokují aktivitu enzymu 5-fosfodiesterázy, podporují tak nor-

Moderní léčba erektilní dysfunkce

Léčba první volby	Léčba druhé volby	Léčba třetí volby
Perorální léčba	Intrakavernózní injekce	Penilní protézy
Podtlakový erektor	Intrauretrální léčba	Cévní rekonstrukční operace
Psychosexuální terapie		



mální fyziologický mechanismus vazodilatace relaxací kavernózního hladkého svalstva nahromaděním cGMP (tabulka 1).

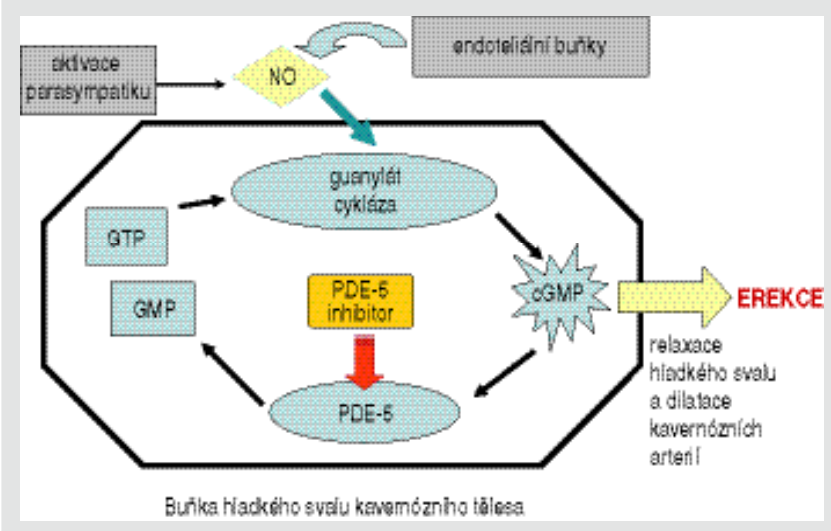
Farmakoterapie inhibitory PDE- 5

Blokáda fosfodiesterázy ve svalovině cév kavernózních těles byla již v minulosti užívána. Neselektivním inhibitorem fosfodiesteráz je např. papaverin hydrochlorid, který sehrál svou úlohu v léčbě ED ve formě intrakavernózních injekcí. Až nástup sildenafilu na trh přinesl novou možnost v terapii perorálními selektivními inhibitory PDE-5, které jsou dnes zastoupeny celou skupinou léků 1. volby v ED. S prvním z nich, sildenafilem (Viagra), máme již sedmileté zkušenosti. Jemu velmi podobný je vardenafil (Levitra). Výrazně se od této dvojice odlišuje tadalafil (Cialis), a to jak chemickou strukturou, tak ve farmakokinetice (obrázek 2). Všechny tři preparáty – jak je patrné z velkého množství dostupných studií – mají vynikající léčebný profil (ve dvojité slepých studiích vykazují až 80% účinnosti ve zlepšení erekce, bez ohledu na komorbiditu či užívanou medikaci, léčba jimi je dostatečně bezpečná a dobře snášena).

Farmakokinetické poznámky

Sildenafil se rychle vstřebává. Maximálních pozorovaných plazmatických koncentrací se dosahuje za 30–120 minut (průměr 60 minut) po podání perorální dávky ve stavu nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorální dávce je 41 % (rozmezí 25–63%). Po perorálním podání se hodnoty plochy pod křivkou (AUC) a maximální dosažené koncentrace (Cmax) zvyšují úměrně s dávkou v celém rozsahu doporučených dávek (25–100 mg). Při podání spolu s jídlem se rychlost absorpce snižuje s průměrným zpožděním maximální plazmatické koncentrace (tmax) o 60 minut a průměrným snížením Cmax o 29%.

Obrázek 1. Mechanismus erekce – působení PDE-5 inhibitorů



traci se dosahuje za 30–120 minut (průměr 60 minut) po podání perorální dávky ve stavu nalačno. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorální dávce je 41 % (rozmezí 25–63%). Po perorálním podání se hodnoty plochy pod křivkou (AUC) a maximální dosažené koncentrace (Cmax) zvyšují úměrně s dávkou v celém rozsahu doporučených dávek (25–100 mg). Při podání spolu s jídlem se rychlost absorpce snižuje s průměrným zpožděním maximální plazmatické koncentrace (tmax) o 60 minut a průměrným snížením Cmax o 29%.

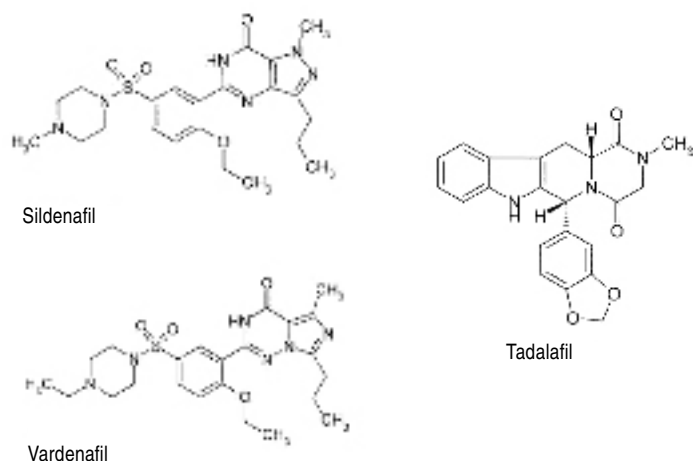
Sildenafil je metabolizován v játrech zejména CYP3A4 a v menší míře CYP2C9. Inhibitory těchto izoenzymů mohou snižovat clearance sildenafilu. Při souběžném užití s inhibitory CYP3A4 (jako jsou ketokonazol, erythromycin, cimetidin) by měla být jako úvodní podána dávka 25 mg. Nedoporučuje se současné užívání s ritonavirem.

Zdůrazněme některé farmakokinetické parametry tadalafilu. Ten je po perorálním užití dobře vstřebáván, distribuován do tkání a játry metabolizován cytochromem P450 (CYP3A4). Rychlost nástupu účinku určuje čas dosažení

Tabulka 1. Perorální preparáty k léčbě ED

Název preparátu	Sildenafil <i>Viagra</i>	Vardenafil <i>Levitra</i>	Tadalafil <i>Cialis</i>	Apomorfín <i>Uprima</i>
mechanismus účinku	inhibice PDE5 a PDE6 – lokální	inhibice PDE5 a PDE6 – lokální	inhibice PDE5 a PDE11 – lokální	stimulace CNS, centrální účinek
podání	p. o.	p. o.	p. o.	sublinguální
účinnost – závislá na příčině a komorbiditách	okolo 90%	okolo 90%	okolo 90%	45%
doba nástupu účinku	12–37 minut stř. doba 25 min.	15–30 minut	30 min.–2 hod.	již od 18. minuty
doba trvání účinku	3,5–5 hodin (až 8 hod.)	4–5 hodin	24–36 hod.	do 2 hod.
nežádoucí účinky	bolest hlavy zčervenání dyspepsie kongesce nosní sliznice změny barevného vidění	bolest hlavy zčervenání dyspepsie kongesce nosní sliznice změny barevného vidění	bolest hlavy zčervenání dyspepsie kongesce nosní sliznice bolesti v zádech	pocit na zvracení zvracení
kontraindikace	léčba nitráty – viz níže retinitis pigmentosa	léčba nitráty – viz níže stav po cévní mozkové příhodě či infarktu myokardu v posledních 6 měsících	léčba nitráty – viz níže stav po cévní mozkové příhodě v posledních 6 měsících	těžká forma ICHS, opatrnost při léčbě nitráty
interval mezi dávkami	1x/24 hod.	1x/4 hod.	ne každých 24 hod. – nedoporučuje se denní podávání	á 8 hod.
dávka	25, 50 a 100 mg	10 a 20 mg	10 a 20 mg	2 a 3 mg
dostupná balení	1x25 mg, 1x50 mg, 1x100 mg, 4x50 mg, 4x100 mg	2x10 mg, 4x10 mg, 2x20 mg, 4x20 mg	4x10 mg, 2x0 mg, 4x20 mg	1x2 mg, 2x3 mg, 4x3 mg
upozornění	možnost zpoždění nástupu účinku při podání současně se stravou			řízení motorových vozidel 2 hodiny po požití

Obrázek 2. Chemická struktura dostupných PDE-5 inhibitorů



(tmax) – 2 hodiny. Nástup účinku by tedy měl být pomalejší než u zbývajících PDE-5 inhibitorů, což ovšem nemusí odpovídat klinickým údajům. Maximální dosažená koncentrace (Cmax) je 378 µg/l. Biologický poločas eliminace (t1/2) je hodnota, která určuje u daného preparátu dobu trvání účinku – u tadalafilu je 17,5 hodiny. Právě tato hodnota činí tadalafil tak výjimečným ve skupině inhibitorů PDE-5. Doba účinnosti se výrazně odlišuje, trvá až 36 hodin, oproti 4 resp. 5 hodinám u zbylých dvou preparátů.

Vardenafil se po p.o. podání rychle vstřebává, u 90 % mužů dosahuje max. plazmatických koncentrací za 30–120 minut po podání nalačno. Biologická dostupnost je 15 %. Hodnoty AUC a Cmax se zvyšují téměř úměrně s dávkou v doporučeném dávkovacím rozmezí 5–20 mg. Vardenafil je metabolizován převážně v játrech pomocí CYP3A4 a v menší míře také CYP3A5 a CYP2C. Inhibitory těchto izoenzymů mohou snižovat clearance vardenafilu. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (ritonavir, indinavir, itraconazol a ketokonazol) se nedoporučuje. Úprava dávkování vardenafilu je doporučena při současném užívání s erythromycinem. Je vhodné se vyhnout kombinaci s grapefruitovou šťávou. Současné užívání s alfa-blokátory může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi. Současná léčba by měla být zahájena pouze v případě, že je pacient na léčbě alfa-blokátory stabilizován. Maximální dávka vardenafilu nesmí překročit 5 mg. Vardenafil by navíc neměl být užit v průběhu 6 hodin po užití alfa-blokátoru (s výjimkou tamsulosinu).

Jde o preparáty s dostatečnou bezpečností a účinností pro široké spektrum pacientů léčených pro ED v běžné lékařské praxi – jsou-li dodržena bezpečnostní pravidla:

- absolutní kontraindikací je podávání nitratů či donorů oxidu dusnatého (NO)
- relativní kontraindikací je
 1. akutní koronární ischemie
 2. hraničně nízký stav srdečního objemu
 3. hraniční krevní tlak a kongestivní srdeční selhání
 (nasazení terapie je doporučeno konzultovat s kardiologem).

Důležité upozornění pro pacienty

- Všechny tyto léky účinkují pouze při sexuální stimulaci.
 - Přípravky nejsou určeny k užití u žen.
 - Žádný z těchto léků, které jsou dosud k dispozici, ať pro injekční aplikaci či ve formě tablet, neodstraní příčinu erektilní dysfunkce (s výjimkou psychogenních poruch).
 - Tyto léky se ale vzájemně významně liší v době trvání účinku.
- Poznámka: Je třeba zdůraznit, že se samozřejmě nejedná o dobu trvání erekce, nýbrž o interval, ve kterém příslušný lék erekci potencie.
- U některých mužů se nemusí účinek těchto léků projevit hned napoprvé v plném rozsahu jak z důvodů farmakologických, tak psychogenních. Objektivně hodnotit účinnost inhibitorů PDE5 lze teprve po 6 až 8 aplikacích.
 - Frekvence užití těchto léků se doporučuje maximálně jednou za 24 hodin.

B. Léčba druhé volby

1. Aplikace vazoaktivní látky intrakavernózně (injekčně do topořivých těles – individuálně titrovaná dávka) – Karon (100 µg), Caverject (10, 20 µg).

Aplikace samotného prostaglandinu E1 (PGE1) či v kombinaci (s fentolaminem, papaverinem, vazointestinálním peptidem).

2. V České republice nedostupná aplikace PGE1 ve formě drobné pelety do močové trubice (MUSE).

Intrakavernózní dávka musí být předem určena po konzultaci s lékařem, neboť hrozí priapismus (bolestivá a dlouhotrvající erekce), pro který by měl být pacient ošetřen na specializovaném pracovišti.

C. Hormonální terapie

- Nedostatek testosteronu, který může být jednou z možných příčin ED, je potenciálně reverzibilní a je výsledkem buď primárního testikulárního selhání nebo sekundárně poruchou hypotalamo-hypofyzární osy.
- Substituční terapie testosteronem je velmi efektivní a lze ji použít po konzultaci s endokrinologem, či tam, kde byly vyloučeny jiné endokrinologické příčiny testikulárního selhání.
- Tato substituce má smysl jen v případech, kdy je kromě klinické manifestace také hladina testosteronu objektivně snižována.
- Před zahájením terapie musí být pacienti vyšetřeni rektálně a musí mít odebrán prostatický specifický antigen – PSA – vzhledem k hormonální dependenci karcinomu prostaty. V průběhu léčby kontrola PSA, testosteronu, krevního obrazu.
- V praxi je možno použít perorální preparát Undestor cps. (40 mg) (dávkování – počátku 2×2 kapsle, později snižování dávky – přednostně večerní tak, aby dávkování kopírovalo přirozené vylučování hormonu do krve muže) a depotní injekce Sustanon 250 či Nebido inj. (4 ml = 1 000 mg) – podání je intramuskulární.

Převzato z *Urolog. pro Praxi*, 2006; 2: 80–82.

MUDr. Libor Zámečník, FEBU
Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2
e-mail: libor.zamecnik@lf1.cuni.cz

Literatura u autora

