

TADALAFIL (CIALIS™) – NOVÝ INHIBITOR PDE-5 V LÉČBĚ EREKTILNÍ DYSFUNKCE

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče České Budějovice, Praha – GEST

Novým blokátorem 5. izoenzymu fosfodiesterázy pro léčbu erektilní dysfunkce (ED) po sildenafilu a vardenafilu je tadalafil (Cialis). Jde o periferní kondicionér kavernózní svaloviny penisu, u něž je ve studiích uváděna unikátní farmakokinetika. Lék je po perorálním podání absorbován relativně rychle, nástup účinnosti u většiny mužů je do 30 minut. Zajímavá je zejména doba účinnosti – až 36 hodin.

Lék je pacienty dobře tolerován, přerušení léčby pro nežádoucí účinky bylo zaznamenáno u 1,7% pacientů (placebo 1,1%). Kontraindikací je jako u sildenafilu kombinace s nitráty a donory NO₂, a těžké, nestabilní kardiovaskulární onemocnění, které je samo o sobě rizikem při sexuální aktivitě. Poznatky získané při studiích s novým blokátorem PDE-5 posouvají významným způsobem kupředu léčbu sexuálních dysfunkcí.

Klíčová slova: tadalafil, erektilní dysfunkce, inhibice PDE-5, nové možnosti léčby.

TADALAFIL (CIALIS™) – A NEW INHIBITOR OF PDE-5 IN THERAPY OF ERECTILE DYSFUNCTION

Tadalafil (Cialis), following sildenafil and vardenafil, is a new blocker of the 5th isoenzyme of phosphodiesterase (PDE-5) and is used for the treatment of erectile dysfunction. It is a peripheral conditioner of the cavernous muscles of the penis and is characterized, according to reported studies, by unique pharmacokinetics. The drug, which is absorbed relatively quickly after oral use, has a pharmacological efficacy within 30 minutes in the majority of men. This efficacy time is very interestingly, 36 hours. The drug is very well tolerated, with only 1.7 % of patients (placebo 1.1%) discontinuing use due to side effects. As in sildenafil, the contraindications are combination therapy with nitrates and nitric oxide donors, and severe forms of unstable cardiovascular disease, which, by themselves, represent a high risk during sexual activity. The knowledge obtained from the studies with the new PDE-5 blocker contributes significantly to the therapy options for sexual dysfunction.

Key words: tadalafil, erectile dysfunction, inhibition of PDE-5, new therapeutic options.

Blokáda fosfodiesterázy v kavernózní svalovině penisu byla k léčbě erektilní dysfunkce využívána již dříve. Neselektivním blokátorem fosfodiesteráz je papaverin hydrochlorid, který sehrál svoji úlohu v historii léčby erektilní dysfunkce ve formě intrakavernózních injekcí. Vzhledem k jeho neselektivitě bylo však značné riziko prolongované erekce, při dlouhodobém užívání se u některých pacientů vyvíjela fibróza kavernózních těles, a proto byl v intrakavernózní terapii nahrazen prostaglandinem E-1, případně v kombinaci s fentolaminem (Trimix=papaverin, fentolamin, PGE-1) či ještě s atropinem (Trimix+atropin).

Prostaglandin E-1 představuje velmi účinnou a bezpečnou formu terapie erektilní dysfunkce, ale má stejně jako všechny výše zmíněné preparáty jednu nevýhodu – nelze jej užít perorálně, lze jej podat jen formou intrakavernózní injekce či intrauretrální pelety (miničípku).

Dostupné perorální preparáty před zrozením sildenafilu měly účinek alfaadrenergní (indolové alkaloidy – yohimbin) a působily zejména v oblasti centrálního nervového systému (antidepresivum trazodon).

Výsledky léčby při perorálním podávání fentolaminu (Vasomax, alfalytický periferní efekt) a apomorfinu hydrochloridu (Uprima, dopaminergní centrální efekt) trochu zklamaly očekávání, neboť byly srovnávány s účinnějším blokátorem PDE-5 – sildenafilem (Viagra).

Sildenafil změnil přístup k terapii erektilní dysfunkce, upozornil na možné souvislosti poruch erekce s onemocněním myokardu a koronárních cév (kardiovaskulárních

onemocnění obecně) a umožnil léčbu poruch erekce již lékařům primární péče. Byla také stanovena určitá pravidla, která je nutno zachovávat, aby lék prospěl, a přitom bylo zachováno hippokratovské „primum non nocere“.

Princip účinku blokátorů 5. izoenzymu fosfodiesterázy

Nyní jsou ve světě dostupné tři blokátory PDE-5: *sildenafil* (Viagra), *tadalafil* (Cialis) a *vardenafil* (Nuviva).

Vardenafil u nás v dohledné době nebude dostupný, dle publikovaných informací má efekt srovnatelný se sildenafilem.

Inhibitory PDE-5 jsou „periferní kondicionéry“. Působí na kavernózní svalovinu topořivých tělísek penisu. Aby mohly projevit svoji účinnost, je nutná sexuální stimulace. Jsou prvními léky, které v oblasti léčby erektilní dysfunkce přinesly nejsnadněji akceptovatelnou formu podání (per os) při relativně rychlém efektu v řádu desítek minut a účinnost od 4–5 hodin (Viagra) až do 36 hodin (Cialis) po podání. Nežádoucí účinky způsobené zejména periferní vazodilatací jsou obvykle tolerovatelné a málokdy jsou důvodem k přerušení užívání.

Současně se v souvislosti s blokátory PDE-5 začalo velmi intenzivně diskutovat o bezpečnosti terapie erektilní dysfunkce. Sildenafil byl původně vyvíjen jako preparát k léčbě ischemické choroby srdeční (ICHS) a byla zjištěna možnost závažných interakcí s některými kardiologickými léky.

Ve snaze o stanovení poměru prospěch/riziko léčby („benefit/risk ratio“) bylo získáno velké množství nových

poznatků, které posouvají terapii ED a celou andrologii výrazně kupředu.

Byly stanoveny **absolutní kontraindikace** terapie inhibitory PDE-5: léčba nitráty a donory NO₂. Pozornost je nutno věnovat i komerčně dostupným preparátům typu „poppers“, které lze zakoupit volně v obchodech s erotickými pomůckami a obsahují amylnitrit.

Z hlediska predikce pozitivního efektu léku ukazují výsledky účinnosti sildenafilu rozptýl 43 % – např. po rozsáhlé operaci v pánvi (radikální prostatektomii) až 84 % (psychogenní etiologie ED). (Zdroj: Souhrn údajů o přípravku, schválený českým SÚKL a americkým FDA.) U ostatních blokátorů PDE-5 ještě chybí dlouhodobá data.

Z analýz etiopatogenetického nálezu u pacientů vyplývá, že s výraznějším organickým nálezem klesá účinnost preparátu. Týká se to postižení arteriogenního, kavernózního i hormonálního.

Pátý izoenzym fosfodiesterázy (PDE-5) fyziologicky metabolizuje cyklický guanozinmonofosfát (cGMP). Blokádou PDE-5 se prodlouží biologický poločas cGMP, tím se zvýší relaxační kapacita kavernózní hladké svaloviny alepší se podmínky pro erekci. Proto se tedy blokátory PDE-5 nazývají periferními kondicionéry.

U poruchy arteriální perfuze a kavernózní inkompetence je nedostatečný efekt podmíněn hemodynamickými zákonitostmi. Cyklický GMP je terminálním neurotransmitérem („second messenger“) vedoucím k relaxaci kavernózní svalové buňky, zapojeným v jejím energetickém guanozintrifosfátovém řetězci. Kavernózní insuficience je často způsobena chronickou ischemií kavernózní svaloviny při arteriální okluzi, kdy dochází k negativní změně poměru zastoupení aktivních kavernózních svalových buněk vůči fibroblastům v kavernózních tělesech. Dochází také k lézím endoteliálních buněk jemných sinusoideálních arteriol, které produkují významné periferní neurotransmitery. Je-li nedostatek svalových a endoteliálních buněk a nedostatek neurotransmiterů (NO₂), nemůže se efekt hromadění cGMP po blokáde PDE-5 klinicky uplatnit.

Snížení efektu blokátorů PDE-5 koreluje také se sníženou hladinou androgenů. Nedostatek testosteronu prokazatelně snižuje aktivitu nitric oxid syntetázy (nitric oxid = „first messenger“) v NANC nervových zakončeních – tedy na začátku neurotransmiterového řetězce v kavernózní tkáni.

U pacientů s výraznou androgenní deficiencí je nižší efekt léku dán pravděpodobně také nesprávným očekáváním pacienta. Blokátory PDE-5 neovlivňují sexuální apetenci, touhu, libido, „sexuální náboj“ pacienta. Neovlivňují chuť do sexuálních aktivit a sexuální apetenci, jejichž absence je subjektivně pocíťována v komplexu příznaků parciálního androgenního deficitu u mužů staršího věku (PADAM), ale i u mladších mužů s andropenií. Svým selektivním efektem zvyšujícím rigiditu kavernózních těles při sexuální aktivitě nemusí pak splnit očekávání pacienta. Tuto skutečnost

je třeba pacientovi předem vysvětlit, ale neodrazovat jej od vyzkoušení léku. Část mužů se pak může cítit ochuzena o „šanci“ vyzkoušet lék. Je však třeba racionálně vysvětlit, z čeho vychází naše úvahy, objasnit možnosti a reálná očekávání efektu léku. Součástí vyšetření pacienta a preskripce by mělo být i poučení o správném užívání léku.

Cílem terapie mužské sexuální dysfunkce a erektilní dysfunkce je dosažení co nejlepšího zdravotního stavu muže po stránce organické i psychické, obnovení **kvality sexuálního života** a celkově dobrého pocitu ze života („well being“). Blokátory PDE-5 se velmi dobře zařazují do spektra medikací směřujících k dosažení tohoto cíle.

Tadalafil (Cialis) je novým blokátorem PDE-5 s unikátní farmakokinetikou. Z dosavadních studií, jichž se účastnilo více než 4000 pacientů (Segal, S., AUA Congress, Orlando, USA, květen 2002) vyplývají tyto údaje:

- Absorpce tadalafilu je relativně rychlá, $t_{max.} = 2$ hodiny, nástup účinnosti je tudíž zaznamatelný již po 16 minutách, u většiny mužů pak do 30 minut.
- $t_{1/2} = 17,5$ hodiny, perioda účinnosti je až **36 hodin** (s erekcí jen při sexuální stimulaci).
- Nebyla zaznamenána signifikantní interakce s příjmem potravy (nebyl opožděn nástup účinku při polknutí po jídle).
- Byly podávány dávky 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 20 mg tadalafilu. - Cialis zlepšil erekci u **81 %** mužů s ED. Nejvyšší procento úspěšnosti pokusů o pohlavní styk bylo po 10 mg tadalafilu (61 %) a po 20 mg tadalafilu (75 %) /versus placebo (32 %).
- Tadalafil byl dobře tolerován. Dyspepsie se vyskytla u 12,6 % pacientů (placebo 1,1 %), bolest hlavy u 10,9 % pacientů (placebo 4,8 %), bolesti v zádech a myalgie u 6 % pacientů (placebo 1,6 %). Přerušení léčby pro nežádoucí účinky bylo zaznamenáno u 1,7 % pacientů (placebo 1,1 %). Bolest hlavy odeznívala v prvních dvou hodinách od podání léku. Asi 90 % pacientů považovalo délku trvání účinku léku (až 36 hodin) za velmi důležitou.
- Kontraindikací je jako u sildenafilu kombinace s nitráty a donory NO₂, kdy dochází k signifikantnímu poklesu TK. Kontraindikací je těžké, nestabilní kardiovaskulární onemocnění, které je samo o sobě rizikem při sexuální aktivitě.

Jako instrukce pro pacienta jsou doporučeny informace o tom, že není nutné přesné „načasování“ sexuální aktivity, neboť lék má dobu účinnosti až 36 hodin, není nutná regulace jídla a pití (včetně rozumného malého množství alkoholu), maximální frekvence podání léku je 1 × za 24 hodin.

Patterson et al. se zabýval působením zevních i vnitřních faktorů („intrinsic and extrinsic factors“) v souvislosti s užitím tadalafilu zejména u starší populace (ES-SIR 2001). Kromě již uvedené nezávislosti na současném

příjmu potravy nebyly zjištěny signifikantní farmakokineticke rozdíly při srovnání užití léku v ranních a večerních hodinách, u pacientů s diabetem a nediabetiků. Nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly v clearance tadalafilu u mladší a starší věkové skupiny, které by ovlivňovaly profil bezpečnosti léku.

Sexuální aktivita je spojena s reprodukčními funkcemi organismu. Byl sledován efekt tadalafilu na sperma a hladiny pohlavních hormonů při denním podávání 20 mg tadalafilu po dobu šesti měsíců. Ve srovnání s kontrolní placebo skupinou nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v koncentraci spermií, morfologii a pohyblivosti spermií. Tadalafil neměl žádný efekt na hormony řídící spermiogenezi: testosteron, LH, FSH.

Na 5. kongresu ESSIR (European Society for Sexual and Impotence Research) (1.–4. 12. 2002, Hamburg, SRN) byly nové možnosti terapie sexuálních dysfunkcí široce diskutovány. Je patrný posun od „mechanického“ pojetí léčby sexuálních dysfunkcí (cíl = rigidní erekce) k senzitivnějšímu partnerskému a psychologickému přístupu (cíl = spokojený sexuální život partnerské dvojice).

Podle studie Chiarry Simonelli (Sapienza University, Roma, Italy) s 973 účastníky z 12 zemí, ve věku 40–70 let udává 81 % mužů s erektilní dysfunkcí zhoršení pocitu radosti ze života (hypo až ahedonii). Celkem 80 % z nich neví jak stav zlepšit a 81 % z nich by si přálo opět návrat k normálnímu sexuálnímu životu. 75 % z nich nechce sexuální život plánovat, ale navrátit jeho spontánnost a přirozenost. S tím souvisí i návrat ztraceného pocitu sebedůvěry a pocitu svobodné volby.

Zajímavé jsou závěry zkoumající postoje mužů z různých zemí (Německo, Belgie, Anglie, Itálie, Švédsko, Mexiko, Rusko). Při dosavadní léčbě své erektilní dysfunkce by 65 % mužů mělo velký zájem o nový lék, 29 % mužů by jej rádo vyzkoušelo (celkem tedy 94 % mužů). Z toho vyplývá, že s dosavadními formami terapie nejsou zcela spokojeni.

Lék, který by umožnil více než jeden styk denně, by uvítali zejména Mexičané, více času na předehru, romantiku a intimní atmosféru při sexuální aktivitě preferují Švédové, možnost styku kdykoli během dne a zejména ráno vítají Rusové, návrat k normálnímu spontánnímu partnerskému sexuálnímu životu bez plánování hlavně Angličané, návrat sebedůvěry a spontaneity Italové, možnost uvolnění a opakování styku Němci.

S příchodem blokátorů PDE-5 se změnila všude ve světě koncepce léčby mužské sexuální dysfunkce. Účinný perorální lék umožňuje léčit „impotenci“ již lékařům prvního kontaktu a lékařům jiných oborů, často dosti vzdálených. Je proto vhodné rozdělit péči do dvou stupňů:

1. **základní péče** (basic treatment)
2. **specializovaná péče** (advanced treatment).

Základní péči poskytují všude ve světě zejména praktičtí, rodinní lékaři a perorální léky se k tomuto využití nabízejí. V souvislosti s tím je třeba důrazně upozornit na dva hlavní problémy:

- I. Kromě rizika komplikací plynoucích z účinku léku (které jsou relativně velmi dobře předpověditelné) je zde **velké riziko poddiagnostikování** („underdiagnosis“) příčiny erektilní dysfunkce.

U řady pacientů s ED je přítomno cévní onemocnění genitálu a pánve – arterioskleróza. Ta je často generalizovaná, postihující současně i myokard a cerebrovaskulární systém. Řada pacientů staršího věku trpí sexuální dysfunkcí v rámci komplexu parciální deficeience androgenů starších mužů – „PADAM“ s celkovými zdravotními následky.

U některých pacientů může být erektilní dysfunkce prvním příznakem choroby, která ohrožuje jejich život. Jde zejména o karcinom prostaty a diabetes mellitus. Klinicky signifikantní karcinom prostaty (objemu 0,2–0,5 cm) se vyskytuje u 5–10 % mužů ve věku 50–60 let a s každou dekádou stejné procento přibývá (Tanagho, Mc Aninch 1995).

Diabetes mellitus postihuje více než 5 % populace, erektilní dysfunkce se u diabetiků objevuje podstatně častěji než v ostatní populaci (odhad výskytu ED u diabetiků: 25 % ve věku do 40 let, 75 % ve věku do 70 let).

Symptomatická terapie, kdy léčíme **následek** závažného onemocnění (erektilní dysfunkce), aniž bychom diagnostikovali jeho **příčinu**, je zde nesprávná a často také neúčinná. Tady se objevuje druhé riziko:

- II. **Nedostaví-li se účinek základní terapie, lékař i pacient** na další diagnostiku a léčbu **rezignují**. Nejčastěji proto, že o ní nemají dostatek informací, a také proto, že je časově i ekonomicky náročná. Nedostatečný efekt základní terapie je často signálem závažnějšího organického onemocnění, které ovlivňuje nejen erektilní funkce, ale i celkový stav pacienta. Důsledkem může být zkrácení jeho „life expectancy“, tj. věku, jakého se dožije, a snížení kvality jeho života.

Ve výše citované studii z 5. kongresu ESSIR (XII./ 2002) byla také pacientům položena tato otázka: Navštívíte lékaře opět, když zjistíte, že Viagra u Vás neúčinkovala?

47 % pacientů odpovědělo, že ne

Jako zdůvodnění udávali:

- lékař nemá nic jiného k dispozici (19 %)
- nechci obtěžovat lékaře (17 %)
- myslím že můj stav není tak závažný (10 %)
- nechci tam již jít (8 %).

Z odpovědi pacientů vyplývá, že nemají dostatek informací, nebo že se nesetkali s optimálním přístupem lékaře.

Specializovaná péče má výhody v možnostech podrobné diagnostiky. V tom je zároveň její úskalí: možnost diagnostiky až na molekulární úrovni někdy postrádá lidský rozměr a kontakt s pacientem. Proto by součástí andrologického vyšetření mělo být vyšetření psychosexuální. Specializovaná péče na úrovni organické hrozí extrémem „penisologizace“,

a na úrovni psychosexuální extrémem „psychologizace“ potíží. Renomovaní psychologové říkají, že až 87 % jejich pacientů má potíže převážně psychogenní etiologie, renomovaní andrologové mají více než 90 % pacientů s organickými nálezy. Pravda bude asi taková, že i u pacientů s organickou příčinou potíží může pomoci psychoterapie. U pacientů s výraznými psychickými potížemi zlepšení organických funkcí ovlivňuje výrazně pozitivně psychiku. Většina pacientů má totiž potíže kombinované etiologie.

Perspektivou bude vyvážená („balanced“) terapie, ke které bychom měli dospět.

Nakonec tedy zbývá zdůraznit, že **neléčíme jen penis** pacienta (proto raději volíme termín sexuální namísto erektilní dysfunkce), ale celého pacienta s jeho organickými a psy-

chickými potížemi v souvislosti s jeho partnerským a socioekonomickým zázemím. Redukce našeho zájmu na penis může být v rozporu se zájmem na dobrém efektu léčby, kterým by měla být **kvalita života** (quality of life = **QOL**).

Na závěr si dovoluji podotknout, že v roce 1998 byla při České urologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně založena Andrologická sekce ČUS. Tato sekce se stala v roce 2001 součástí největší světové andrologické organizace – International Society of Andrology (ISA). Každý člen Andrologické sekce ČUS je tedy také členem ISA. Přihlášku lze zaslat na adresu autora článku (sekretář Andrologické sekce České urologické společnosti ČLS JEP). Registrace je bezplatná.

Literatura

1. 5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, December Hamburg Germany 2002: 1–4.
2. Hellstrom JGW. Male Infertility and Sexual Dysfunction. Springer – Verlag New York 1997.
3. Chaloupka V. Ischemická choroba srdeční a sexuální dysfunkce. Prakt Lék 1999; 10: 584–587.
4. Kubiček V. Bezpečnost a účinnost terapie mužské sexuální dysfunkce. Andrologie 2000: 1.
5. Kubiček V, Kočí K. Péče o pacienty s erektilní dysfunkcí. Guidelines Andrologické sekce ČUS 1999.
6. Kubiček V. Mužská infertility a erektilní dysfunkce. Galén Praha 1996.
7. Nieschlag E, Behre HM. Andrology – Male reproductive Health and Dysfunction. 2nd edition. Springer – Verlag Berlin 2001.
8. Porst H. Prostaglandin E-1 symposium 1st International Consultation on Erectile Dysfunction Paris July 1999.
9. Tanagho EA, Mc Aninch J. Smith's General Urology. San Francisco Lange Medical Book 1995.