

EREKILNÍ DYSFUNKCE A SOUČASNÉ MOŽNOSTI JEJÍ PERORÁLNÍ TERAPIE

MUDr. Karel Kočí, CSc.

Privátní andrologická ordinace Andromeda®

Eretilní dysfunkce (ED) je neschopnost dosáhnout, ale také udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk. ED může být prvním klinickým projevem dosud latentního onemocnění. Včasné zjištění příčiny poruchy erekce může odhalit závažné kardiovaskulární onemocnění, diabetes nebo třeba v krajním případě i karcinom prostaty. Podle studie provedené v ČR v r. 2001 trpí ED 54% mužů ve věku 35–65 let, přičemž středně těžkou a těžkou poruchou je postiženo 26% těchto mužů. V 80% případů se jedná o organickou etiologii – nejčastěji jsou vyvolávající příčinou kardiovaskulární choroby, diabetes mellitus či hypertenze.

V současné době dominuje v léčbě ED perorální farmakoterapie léky užívanými jednorázově před koitem – inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Ostatní léčebné metody zůstávají vyhrazeny pro relativně malý počet pacientů. Inhibitory PDE5 jsou registrovány v současné době tři – sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) a vardenafil (Levitra). Vzájemně se některými svými vlastnostmi liší, takže volbou vhodného přípravku lze léčbu individuálně přizpůsobit potřebám každého jednotlivého pacienta.

Klíčová slova: eretilní dysfunkce, perorální léčba, inhibitory PDE5, sildenafil, tadalafil, vardenafil.

ERECTILE DYSFUNCTION AND ITS CURRENT PERORAL TREATMENT

Erectile dysfunction (ED) is the inability to achieve and/or maintain erection sufficient for the satisfactory coitus. ED can be the first symptom of the latent disease so far. The early recognition of the cause of erection failure can discover serious cardiovascular disease, diabetes mellitus or (in the extreme case) even prostate cancer. 54 % of men in the age 35–65 are suffering ED, whereas 26 % of these men are involved with moderate and severe malfunction by the study conducted in Czech Republic in the year 2001. In 80 % of cases the etiology is organic – the most frequent causes are cardiovascular diseases, diabetes mellitus or hypertension.

Peroral pharmacotherapy using single dose tablets before the coitus – phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5) – is currently dominating in ED treatment. Other therapeutical methods are reserved for relatively small number of patients. There are three PDE5 inhibitors currently registered – sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) and vardenafil (Levitra). They differ in some features, so that the treatment can be individually optimised to every single patient by the choice of the proper drug.

Key words: erectile dysfunction, peroral treatment, PDE5 inhibitors, sildenafil, tadalafil – vardenafil.

Erekce je komplexní cévní reakce, která je spouštěna zrakovými, sluchovými, hmatovými, čichovými či imaginativními podněty a která je řízena nervovým systémem – mozkem a míšními centry. Eretilní dysfunkce (ED) je neschopnost dosáhnout, ale také udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk. Vzniká poruchou některé složky tohoto složitého mechanismu – cévní, nervové či psychické. Negativně zde mohou působit také hormonální nebo metabolické vlivy. Podle studie provedené před několika lety v USA postihuje ED značnou část mužů – ve věku 40–70 let trpí mírnou, středně závažnou či těžkou formou těchto poruch 52% mužů (3). Rozsáhlý průzkum provedený v r. 2001 v ČR výsledky této americké studie potvrdil – ED je postiženo 54 % mužů ve věku 35–65 let, přičemž středně těžkou a těžkou poruchou trpí 26% těchto mužů. Důsledky ED mohou být pro postiženého velmi závažné – porucha erekce může způsobit nejen ztrátu sebevědomí a negativní jevy s tím související, ale i rozpad partnerského vztahu, ztrátu zaměstnání, depresi nebo suicidální tendence.

ED sama o sobě není onemocnění, je to symptom – porucha erekce může být prvním projevem dosud skryté a mnohdy i závažné choroby. Montorsi provedl v r. 2002 studii 127

mužů s anginou pectoris. V tomto souboru nemocných ve věku 37–83 let činila incidence ED plných 54 %. U třetiny této podskupiny pacientů předcházely projevy ED v průměru o 53 měsíců (rozmezí 1–168 m.) před symptomy ICHS (5). Studie 50 mužů, kteří neměli žádné zjevné příznaky kardiovaskulárního onemocnění a vyhledali lékaře pouze kvůli předpisu léku na ED, prokázala při zátěžovém EKG u 56 % z nich známky koronárního postižení (deprese ST o > 1 mV) a u 40 % z nich byly zjištěny signifikantní stenózy nejméně jedné z hlavních koronárních arterií (7). Podle studie z Velké Británie má 5 % zdánlivě zdravých mužů s ED nediagnostikovaný diabetes mellitus a dalších 12 % trpí skrytou poruchou glukózové tolerance (8). **ED funguje jako velmi cenný prediktor vznikající či již dokonce vzniklé, ale dosud latentní závažné choroby!**

Kvalita erekce je tedy do značné míry jakýsi indikátor zdraví. Příčin vzniku ED je celá řada a mnohdy se i vzájemně kombinují, nejčastěji však bývá vyvolávající příčinou ateroskleróza nebo diabetes mellitus. Muž postižený ED by proto měl vyhledat lékaře, který jej vyšetří a navrhne mu vhodný způsob léčby. Problém je v tom, že v povědomí lidí vládne velmi rozšířený omyl, že ED je způsobena

věkem a že se stejně nedá nijak léčit. Kromě toho zde negativně působí i desítky let trvající tabuizace všeho, co se sexuálním životem souvisí. Naprostá většina pacientů v důsledku toho preferuje podle provedených studií aktivní přístup lékaře, neboť ze studu nejsou obvykle schopni o této otázce spontánně hovořit. Lékař se však na sexuální život pacienta zeptá pouze ve 20 % případů! Musíme se proto naučit, jak pacientovi klást cílené, ale přitom taktické otázky týkající se jeho sexuálního života.

Snaha o léčbu ED má již několikatisíciletou historii. V současné době máme k dispozici řadu léčebných metod, které umožňují postiženým mužům dosáhnout obnovení ztracené či narušené eretilní funkce v 95 % případů. Postupujeme vždy od metod neinvazivních (perorální farmakoterapie, podtlakové erektory), přes mini-invazivní (injekční farmakoterapie, transuretrální farmakoterapie) k invazivním (cévní operace, implantace endoprotéz). Ty však lze použít teprve tehdy, když ostatní, méně agresivní postupy selhaly. Vzhledem k tomu, že s výjimkou perorální farmakoterapie vyžadují všechny tyto metody specifické znalosti a zkušenosti, budeme se v tomto textu zabývat pouze perorálními léky užívanými jednorázově před koitem, které může pacientovi předepsat každý lékař. Nemocné je při tom

nutno upozornit, že tyto léky nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami.

V ČR jsou aktuálně registrovány tři specificky působící perorální přípravky – sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) a vardenafil (Levitra), což jsou inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Jejich účinnost, bezpečnost a snášenlivost byla ověřena velkým počtem studií. Žádný z těchto tří léků nijak neovlivňuje apetenci pacienta nebo orgasmický prožitek. Zjednodušeně řečeno jde „pouze“ o specifická penilní vasodilatancia. Mechanismus účinku spočívá (opět zjednodušeně) v indukci vyšších hladin cyklického guanozinmonofosfátu, který způsobuje relaxaci hladké svaloviny přírodních arterií a kaveren penisu. Vzniklou relaxaci dojde k rozšíření těchto cév a kaveren a tedy ke zvýšení přítoku krve. Vyšší přítok krve vyvolává zvýšení intrakavernózního tlaku a tím zlepšení kvality erekce.

Tyto tři léky se vzájemně liší některými svými vlastnostmi. Jejich účinnost je přitom srovnatelná – pohybuje se kolem 80 %. U specifických skupin pacientů sice působí podle provedených studií vždy některý z těchto léků o něco lépe než druhé dva, rozdíl však nejsou tak zásadní, aby bylo možno říci, že ten či onen inhibitor PDE5 je při té či oné komorbiditě jednoznačně lékem volby. Při nedostatečném efektu jednoho přípravku se v praxi osvědčuje vyzkoušet jiný, přestože mechanismus účinku všech tří inhibitorů PDE5 je shodný. Tyto léky mají poněkud odlišný průběh absorpce v závislosti na tom, zda jsou užity nalačno či po jídle. Účinek sildenafilu a vardenafilu je nalačno významně rychlejší než po požití tučné potraviny, kdy může být naopak dosti opožděn. Na tuto skutečnost je třeba nemocného výslovně upozornit. U tadalafilu není průběh absorpce požitím potraviny ovlivněn, v tomto směru nemá pacient žádná omezení. Proti přiměřenému množství alkoholu nemusíme mít výhrady u žádného z těchto léků. Otázka přiměřenosti je samozřejmě pojímána značně individuálně, proto bych upřesnil, že za přiměřené množství se považuje sklenka vína či sklenička destilátu. Větší dávka alkoholu již může působit kontraproduktivně. Pivo v této souvislosti naopak rozhodně doporučit nelze.

První známky účinku těchto léků lze sice pozorovat poměrně brzy, v některých případech již po cca čtvrt hodině, přesto je výhodnější vyčkat alespoň půl hodiny nebo i hodinu, aby se využilo maximum jejich potenciálu. Z praxe je známo, že asi 10 % mužů reaguje na tyto přípravky ještě později. Ukvapeně započatou sexuální aktivitou před nástupem maxima účinku se pak mohou dočkat zbytečného nemilého překvapení. Dále je třeba pacienta upozornit na to, že tyto léky působí pouze při sexuální stimulaci, kdy dochází ke spuštění

výše uvedené biochemické reakce, bez níž se jejich potencující efekt nemůže uplatnit. Nelze je tedy zkoušet tzv. „nanečisto“, protože prostě nemohou účinkovat. Třetí důležitou informací je skutečnost, že je nutno aplikovat vždy nejméně 4–6 dávek těchto přípravků, než je možno objektivně posoudit jejich účinnost. Je to dáno jak psychogenními, tak farmakologickými faktory. Žádost o předepsání jedné či dvou tablet „na vyzkoušení“ je proto třeba odmítnout, nechceme-li zcela zbytečně ztratit pacienta jako non-respondera.

Patrně nejvýrazněji se jednotlivé léky liší dobou trvání účinku. U sildenafilu a vardenafilu je výrobcem deklarován interval 4–5 hodin, z výzkumů i z praxe však víme, že přibližně u 3/4 pacientů trvá účinek až 12 hodin. Deklarovaná doba účinku tadalafilu je 24 hodin, podle provedených studií však u 79 % nemocných trvá až 36 hodin (1). Tento údaj se samozřejmě nevztahuje k době trvání erekce, ale k intervalu, ve kterém lze využít potencujícího účinku těchto léků.

Obecně není terapie ED indikována v těch případech, kdy by sexuální aktivita nebyla u konkrétního pacienta s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním vhodná. Absolutní kontraindikací použití všech tří výše zmíněných léků je současná aplikace nitrátů, z relativních kontraindikací jsou nejdůležitější infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v nedávné anamnéze, závažná kardiovaskulární porucha a hypotenze.

Od údobí prvních úspěšných kroků v léčbě ED, kdy jediným cílem bylo dosažení erekce, se změnila požadavky pacientů na výsledek léčby. Dnešní pacient požaduje nejen účinný a bezpečný lék. Podle názoru 95 % mužů s ED je důležitým cílem léčby zejména zlepšení jejich sexuálního vztahu s partnerkou. Optimální léčba ED by měla nabídnout přirozený sexuální život – dostatečný časový prostor pro spontánní milování bez nutnosti jeho plánování a navrácení ztraceného sebevědomí (4).

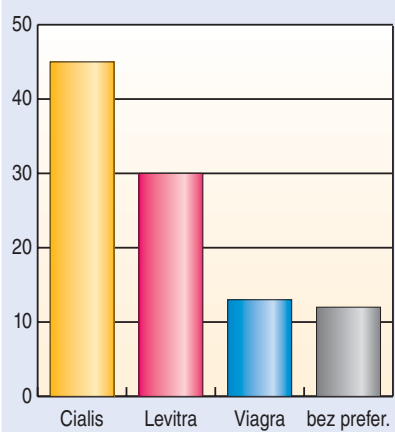
Tento nový aspekt léčby ED se stal předmětem zájmu několika výzkumných týmů, které sledovaly, jak dostupné perorální léky naplňují očekávání pacientů, co se týče kvality života a zlepšení jejich sexuálního zdraví. V loňském roce bylo provedeno několik srovnávacích studií, které se zaměřily na to, který lék nemocní preferují a jaký je důvod jejich volby. Vybral jsem z nich dvě, které jsou podle mého názoru nejobektivnější.

Von Keitz a spol. publikovali multicentrickou, randomizovanou, dvojitě slepou a překříženou studii mužů s nejméně tříměsíční anamnézou ED, která sledovala jednak preference mezi fixní dávkou tadalafilu 20 mg a sildenafilem v dávce 50 mg (s možností případné titrace dávky směrem nahoru), jednak

preference tadalafilových resp. sildenafilových instrukcí při léčbě tadalafilem (9). Nemocní byli po vstupní fázi randomizování k léčbě do 4 ramen studie. Preference léčby byla hodnocena v prvních dvou ramenech studie na souboru celkem 219 pacientů starších 18 let: 1. skupina – muži užívající tadalafil v dávce 20 mg se specifickými instrukcemi, 2. skupina – muži užívající sildenafil v dávce 50 mg se specifickými instrukcemi. Po 12 týdnech léčby a 1–2 týdnech vymývací fáze byla obě ramena překřížena. Tvrdým oříškem bylo vyřešení formy instrukcí pro pacienta ke způsobu užívání léků. Vzhledem k tomu, že neposkytnutí adekvátní informace by mohlo významně ovlivnit účinnost použitého léku, bylo nutno vybavit nemocné korespondujícími pokyny. Specifické instrukce by však rozkryly použitou medikaci, proto byl použit zastírací manévř v podobě informace poskytnuté investigátorům i pacientům, že nemocní mohli být při randomizaci rovněž zařazeni do skupiny léčené placebem s instrukcemi pro sildenafil nebo do skupiny léčené placebem s instrukcemi pro tadalafil. Ve skutečnosti však žádný pacient nedostal placebo. Implikace těchto možností však zajistila, že rozdíly v pokynech neohrozily zaslazení studie.

Preference instrukcí k užívání byla sledována v dalších dvou ramenech studie na souboru celkem 46 pacientů: 3. skupina – muži užívající tadalafil s instrukcemi specifickými pro tadalafil, 4. skupina – muži užívající tadalafil s instrukcemi specifickými pro sildenafil. Také tato dvě ramena byla po stejné době navzájem překřížena. Po skončení druhého dváctitýdenního léčebného období a vymývací fázi v trvání 96 hodin měli pacienti možnost pokračovat v rámci prodloužené fáze studie v léčbě přípravkem podle své volby po dobu dalších 12 týdnů.

Ze 181 mužů, kteří v ramenech 1 a 2 vyjádřili svou preferenci léčby, zvolilo tadalafil 73 % mužů a sildenafil 27 % mužů ($P < 0,001$). Mezi dosavadními uživateli sildenafilu preferovalo tadalafil 71 % mužů oproti 29 % s preferencí sildenafilu. Z dosud neléčených pacientů upřednostnilo tadalafil 76 % mužů, sildenafil zvolilo 24 % mužů. Mezi těmi pacienty, kterým byla v průběhu léčby reálně zvýšena dávka sildenafilu na 100 mg, preferovalo léčbu tadalafillem 69 %, zatímco léčbu sildenafilem zvolilo 31 %. V ramenech 3 a 4 pak celkově 67 % pacientů preferovalo při léčbě tadalafillem poskytování instrukcí specifických pro tadalafil, 33 % mužů dalo přednost instrukcím specifickým pro sildenafil. Průměrná doba od užití léku po uskutečnění pokusu o pohlavní styk byla při léčbě tadalafillem 5,6 hodin a při léčbě sildenafilem 2,7 hodin. Oba léky byly pacienty ve studii dobře snášeny.

Graf 1. Výsledky nezávislého výzkumu preferencí všech tří inhibitorů PDE5

Zcela nezávislou studii preferencí pacientů u všech tří inhibitorů PDE5 provedl bez jakékoli finanční podpory farmaceutických firem v reálných podmínkách své urologické praxe Porst a publikoval ji na 19. kongresu EAU ve Vídni v dubnu 2004 (6). Jde o soubor 149 mužů průměrného věku 58 let, trpících chronickou ED v rozmezí 6 měsíců až 36 let. Dlouhodobých uživatelů sildenafilu bylo 85 %, léčeno dosud nebylo 15 % těchto mužů. Studie byla zaměřena jak na zjištění preference některého z inhibitorů PDE5, tak i na důvod této volby.

Nejvíce pacienti preferovali tadalafil – ve 45% případů (graf 1). Jako hlavní důvody své volby udávali trvání účinku (97 %), nástup účinku (70 %) a spolehlivost účinku (55%). Na druhém místě byl se 30 % preferencí vardenafil, u něhož dotázaní udávali jako hlavní důvody své volby rychlost nástupu účinku (63 %), rigiditu erektce (61 %) a spolehlivost účinku (52 %). Třetí se umístil sildenafil se 13% preferenčních hlasů, hlavními důvody volby tohoto přípravku byla rychlost nástupu účinku (70 %), rigidita erektce (70 %) a trvání účinku (65 %). Zbývajících 12 % mužů nepreferovalo žádný z těchto tří léků, většinu z nich tvořili non-respondenti.

Co se týče výskytu nežádoucích účinků (NÚ), nejlépe ze srovnání vyšel tadalafil, který jich měl nejméně. Vardenafil se pohyboval přibližně uprostřed rozmezí a na opačném pólu se umístil sildenafil s nejvyšším počtem NÚ (tabulka 1).

Eardley a spol. analyzovali výsledky 11 multicentrických, randomizovaných, dvojité

zaslepených studií 2102 mužů v trvání 12 týdnů, které srovnávaly účinek tadalafilu v dávce 10 a 20 mg a placebo při úctyhodném počtu celkem 65 345 pokusů o koitus (2). Léky byly užívány bez jakýchkoli omezení týkajících se intervalu mezi užitím a sexuální aktivitou. Autoři zjistili, že 82 % mužů se spontánně bez jakéhokoli ovlivňování pokusilo o koitus v intervalu 4–36 hodin po užití léku a téměř 60 % pokusů bylo v intervalu 12–36 hodin. Tyto výsledky podle názoru autorů dokazují, že muži plně využili výhod tadalafilu. Toto chování ve spojitosti s účinností tadalafilu až 36 hodin vytvořilo nový model farmakoterapie ED.

Preferenční studie jednoznačně prokázaly, že nabídneme-li pacientům možnost vyzkoušet všechny tři léky, naprostá většina dosavadních uživatelů sildenafilu i dosud neléčených pacientů preferuje léčbu tadalafillem. Jejich motivace je z výsledků těchto studií rovněž zřejmá. Je to především dlouhá doba trvání účinku, která jim umožňuje to, po čem touží především – „přirozený“ spontánní sexuální život bez nutnosti ohlížet se na čas. Další významný argument je menší výskyt nežádoucích účinků. Společným jmenovatelem závěrů studií zůstává skutečnost, že se tadalafil zjevně podstatně více blíží očekávání pacientů, co se týče kvality jejich života.

Ze své vlastní praxe mohou tyto závěry potvrdit. Většina mých pacientů si po vyzkoušení dvou či všech tří léků vybrala k další léčbě tadalafil. Tuto volbu moji nemocní zdůvodňovali tím, že se cítí méně omezeni časem, nejsou tedy stresováni, jsou spontánnější a uvolněnější a jejich sexuální život se tím stává hodnotnějším. Neobávají se toho, že promeškají

Tabulka 1. Výskyt nežádoucích účinků

NÚ	tadalafil	vardenafil	sildenafil
cefalea	15%	18%	24%
dyspepsie	3%	5%	5%
rhinitis	6%	6%	6%
flushing	9%	11%	14%
myalgie	3%	0%	<1%
poruchy visu	0 %	2%	5%

■ nejlepší hodnota ■ nejhorší hodnota

dobu účinku léku při neočekávané změně situace. Další podstatná část pacientů spontánně udávala menší výskyt nežádoucích účinků, zejména cefalea a flushingu, které je při léčbě sildenafilem obtěžovaly. Sexuální život každého z nás je přece jen poněkud odlišný a tuto skutečnost je nutno při volbě terapie konkrétního pacienta respektovat. Každý z uvedených léků si proto vždy najde svoji cílovou skupinu pacientů.

Sexuální zdraví je důležitou součástí života, a proto bychom mu měli věnovat odpovídající pozornost. Muž trpící ED se může objevit nejen v ordinaci praktického lékaře, ale též např. diabetologa, kardiologa, nefrologa či jiného odborného lékaře. Je proto třeba, abychom byli bez ohledu na svou specializaci schopni se svými pacienty o jejich sexuálním zdraví otevřeně hovořit, v případě potřeby je v základním rozsahu vyšetřit a poskytnout jim adekvátní terapii. Současné léčebné metody umožňují efektivní a bezpečnou léčbu téměř ve všech případech ED.

Literatura

1. Brock G, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *Journal of Urology* 2002; 168: 1332–1336.
2. Eardley I, Ahuja S, Denne J, et al. Time distribution of sexual intercourse attempts after taking tadalafil or placebo. *International Journal of Impotence Research* 15. 2003; (suppl. 6): PS-3–5.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and social correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology* 1994; 151: 54–61.
4. Harris Interactive, Health Care News 2001; 1: 14.
5. Montorsi F. American Urological Association Annual Meeting, Orlando, 2002.
6. Porst H, Arnds S, Kleingarn M. The 3 PDE5 inhibitors sildenafil, tadalafil and vardenafil: results of an independent intraindividual comparative study. *European Urology Supplements* 2004; 2: 104.
7. Pritzker MR. American Heart Association Annual Meeting, Atlanta, 1999.
8. Sairam K, Kulinskaya E, Boustead GB, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile dysfunction. *British Journal of Urology Int* 2001; 88: 68–71.
9. von Keitz A, Rajfer J, Segal S, et al. A multicenter, Randomized, Double-blind, Crossover Study to Evaluate Patient Preference between Tadalafil and Sildenafil. *European Urology* 2004; 499–509.