

Medikamentózní léčba poruch erekce a její bezpečnost

doc. MUDr. Michal Pohanka, Ph.D.¹, prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.²

¹Gynekologicko-porodnická klinika FN Brno a Sexuologický ústav 1. LF UK, Praha

²Endokrinologický ústav, Praha

Erektilní dysfunkce je poměrně častou poruchou, jejíž incidence stoupá výrazně s věkem. Vysoká účinnost při léčbě erektilní dysfunkce, kterou vykazují přípravky založené na inhibici fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), svádí někdy k předpisu těchto léků bez dalšího vyšetřování. Je však žádoucí vedle podrobné anamnézy a fyzikálního vyšetření ověřit laboratorně, zda se nejedná o projev onemocnění, jako je diabetes mellitus, hyperprolaktinémie nebo hypogonadismus. V kontraindikacích stojí na předním místě užívání nitrátů. U pacientů na intenzivní antihypertenzní léčbě nebo se závažnějším kardiálním vyšetřením je na místě kardiologické vyšetření. Z nežádoucích účinků by pacient s erektilní dysfunkcí měl být upozorněn na možnost cefalgie, zčervenání, dyspepsie, kongesce nosní sliznice, bolesti v zádech nebo na změny v barevném vidění, ale zejména na poměrně vzácnou, ale přece jenom existující možnost priapismu, který pak vyžaduje urologickou intervenci.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, inhibitory fosfodiesterázy, kontraindikace, nežádoucí účinky vyšetření.

Medication of erectile dysfunction and its security

Erectile dysfunction is a relatively frequent disorder substantially increasing with age. The high effective treatment of erectile dysfunction by drugs based on inhibition of phosphodiesterases type 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) tempt to prescription of these drugs without careful examination. It is demanded to include besides personal history and physical examination also laboratory data for exclusion of diseases associated with erectile dysfunction as diabetes mellitus, hyperprolactinemia or hypogonadismus. Contraindicated for treatment by inhibitors of phosphodiesterases are nitrates. For patients on intensive antihypertension therapy or with severe cardiac diseases cardiovascular examination is a rule. The physician should made the patient acquainted with side-effects as headaches, flush, dyspepsia, nasal mucosal congestion, low-back aches, changes in colour vision, and, especially with the rare but still existent possibility of priapism, which needs an urological intervention.

Key words: erectile dysfunction, inhibitors of phosphodiesterases, contraindications, side-effects, examination.

Interní Med. 2009; 11(11): 515–517

Úvod

Erektilní dysfunkce definovaná jako neschopnost vaginální intromise dostačující k uspokojivému koitu pro ochablost penisu postihuje podle studie z r. 2007 (1) v USA přes 18 % mužů starších 20 let s výraznou věkovou progresí. Podle Massachusetts Aging Study (2) trpí erektilní dysfunkcí 67 % mužů mezi 60. a 70. rokem života. Etiologie a patogeneze erektilní dysfunkce je poměrně pestrá, ale pro terapii není většinou rozhodující, protože bez ohledu na příčinu dobře zabírají ve většině případů přípravky na bázi inhibitorů fosfodiesteráz, které pomáhají venookluznímu mechanismu erekce zpomalením hydrolýzy cyklického GMP. Úspěšnost přes 80 % při léčbě erektilní dysfunkce, kterou inhibitory fosfodiesteráz mají, vede často k tomu, že jsou tyto přípravky předepisovány bez dostatečné diagnostické rozvahy a bez kontroly s ohledem na jejich některé méně vítané účinky. Může tak být opominuto, že erektilní dysfunkce je někdy časným varovným příznakem závažnějších onemocnění, zejména diabetes mellitus, hy-

pogonadizmu nebo hyperprolaktinémie. Proto by ve vyšetřovacím protokolu neměly chybět laboratorní údaje o glykemii nalačno a o hladině prolaktinu a celkového testosteronu.

Inhibitory fosfodiesterázy

Terapie blokátory PDE5 splňuje většinu předpokladů, které by měl mít optimální lék na erektilní dysfunkci. Na prvním místě je snadnost podávání léku, dále vysoká účinnost a proti jiným perorálním preparátům a relativně rychlý nástup účinku. Všechny k terapii dostupné blokátory fosfodiesterázy typu 5, jako je sildenafil, vardenafil a tadalafil, téměř selektivně blokují PDE5, a tím amplifikují cGMP. Inhibice fosfodiesterázy typu 5 brání hydrolýze cyklického GMP na GMP a tím usnadňuje relaxaci trabekul hladkých svalových vláken v kavernózních těleších penisu. Pomocí popsaného mechanismu dochází ke zvýšení přítoku krve a k erekcí. Při sexuální stimulaci dochází k uvolnění oxidu dusnatého v endotelových buňkách penisu a aktivaci enzymu guanylát cyklázy. Tím se

zvýšuje hladina cGMP stimujícího relaxaci hladkých svalových vláken. Z výše uvedeného vyplývá, že PDE5 blokátory samy o sobě erekcí nevyvolávají a jsou neúčinné v případech absence sexuálního vzrušení. K dosažení erekce je nutná sexuální stimulace, PDE5 blokátory erekcí výrazně facilitují. Tento předpoklad potvrzují i studie, které dokumentovaly rychlejší nástup účinku po vizuální sexuální stimulaci bezprostředně po požití farmaka. PDE5 blokátory tedy nezvyšují sexuální apetenci, není je tedy možné doporučit jako afrodiziakum. Sníženou sexuální apetenci nezlepší, i když mohou i za tohoto stavu upravit erektivitu.

Farmakokinetika a léková interakce

PDE5 blokátory jsou metabolizovány pomocí hepatálních izoenzymů, zejména cytochromu P450 3A4 na aktivní metabolity. K vylučování z těla dochází hlavně stolicí (80 % podané dávky), ledvinami se vylučuje pouze 13 % podané dávky. Na základě provedených studií nedochází

k ovlivnění metabolismu PDE5 blokátorů při současném užívání antacid (magnezium, aluminiumhydroxid), antidepresiv (SSRI, TCA), diuretik, ACE inhibitorů, betablokátorů a Ca blokátorů. Velkou pozornost je nutno věnovat inhibitorům cytochromu P450 3A4 (antimykotika: ketokonazol a intrakonazol), které zvyšují působení PDE5 blokátorů stejně jako nespecificky působící inhibitory CYP (cimetidin, erytromycin).

Dostupné a používané inhibitory PDE se liší jednak poněkud svým spektrem inhibice různých izoform enzymu, jednak svou farmakokinetikou, jak je uvedeno v tabulce 1.

Sildenafil

Sildenafil je prvním a jako Viagra nejznámějším inhibitorem fosfodiesteráz. Sildenafil je 4000krát selektivnější pro PDE5 než pro PDE3, 70krát selektivnější pro PDE5 než PDE4, ale jen 10krát selektivnější pro PDE5 než PDE6. Sildenafil je po perorálním podání rychle absorbován (biologická dostupnost 41 %) a má plazmatický poločas 3 až 5 h. Velký počet placebem kontrolovaných, randomizovaných dvojitě zaslepených zkoušek ukázal, že sildenafil může zlepšovat erekci u mužů s ED bez ohledu na to, zda příčina je způsobena psychogenními, organickými nebo smíšenými faktory. Protože PDE není omezena na penis, ale může být zjištěna i v jiných tkáních, mohou se objevit vedlejší účinky jako nazální kongesce, dyspepsie, bolest hlavy, zčervenání obličeje a hrudníku a průjem. Po zavedení sildenafilu do klinické praxe se objevila řada hlášení o negativních účincích sildenafilu na kardiovaskulární systém. Tato skutečnost vyvolala značný zájem o výzkum působení sildenafilu na srdce a cévy. Podle současných poznatků u pacientů s ischemickou chorobou srdeční sildenafil lehce snižuje systémový krevní tlak, lehce zvyšuje koronární rezervu a neovlivňuje minutový srdeční výdej a hodnoty tlaku v pravé síni (u pacientů bez přítomné plicní hypertenze). V poslední době přibývá údajů o příznivých účincích sildenafilu na plicní cirkulaci u pacientů s primární i sekundární plicní hypertenzí. U obou těchto jednotek vedlo podání sildenafilu k významnému snížení plicní vaskulární rezistence, a proto se zvažuje uplatnění sildenafilu pro terapii plicní hypertenze.

Placebem kontrolované studie prokázaly bezpečnost podání sildenafilu u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční a se stabilním chronickým srdečním selháním (u pacientů s třídami NYHA II-III). Sildenafil lze proto z kardiovaskulárního hlediska považovat za bezpečný lék. Je však třeba individuální opatrnosti vzhledem k prokazatelné tendenci sildenafilu

Tabulka 1. Farmakokinetické profily inhibitorů PDE

Inhibitor PDE	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
sildenafil	560	0,8	2,7
vardenafil	209	0,7	3,9
tadalafil	378	2,0	17,5

C_{max} = maximální plazmatická koncentrace léku, T_{max} = doba trvání pro dosažení C_{max}, t_{1/2} = poločas léku

významně zvyšovat sympatickou nervovou aktivitu. Existují data o možné blokaci rychlého draslíkového kanálu sildenafilem v kardiomyocytech s tendencí prodloužovat akční potenciál. Tuto potencionálně proarytmogenní vlastnost potvrdila i dvojitě zkřížená, placebem kontrolovaná studie, kdy po podání sildenafilu došlo u zdravých dobrovolníků k prodloužení QT intervalu. Reakce QT intervalu na podání sildenafilu však byly individuálně značně odlišné. Pro úplný výčet je nutné uvést informaci, že v poslední době přibývá hlášení o možném vlivu sildenafilu na zvýšení rizika cévních mozkových příhod.

Absolutní kontraindikací sildenafilu je užívání nitrátů a některá, ne však všechna úmrtí spojená s užíváním sildenafilu jsou připisována současnému užívání nitrátů. Nicméně až dosud na základě zkušeností by měl být sildenafil považován za bezpečný lék. Sildenafil se jeví být jednou z nejslibnějších perorálně aktivních látek pro léčbu ED. Vysoká míra účinnosti a dobrá snášenlivost z něj činí atraktivní první alternativu pro pacienty, kteří by dříve byli považováni za kandidáty pro injekční terapii. V současné době se zdá sildenafil být lékem první volby pro terapii erektilní dysfunkce. Lékař má na trhu sildenafil dostupný v dávkách 25 mg, 50 mg a 100 mg. Maximální denní dávka byla stanovena na 100 mg. Použití vyšších dávek významně zvyšuje výskyt nežádoucích účinků, nejčastěji bolestí hlavy, návalů horka, zarudnutí v obličeji a dyspepsie. Maximální denní frekvence podání sildenafilu je 1 x denně nezávisle na podané dávce. Rychlost nástupu záleží na intenzitě sexuální stimulace, dále na eventuálním požití alkoholu, který může účinek sildenafilu snižovat. V některých studiích byl uveden nejrychlejší účinek od 30 minut podání nalačno a erekce mohla být vyvolána sexuální stimulací ještě po 4–5 hodinách po požití. Sildenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které nemá ve většině případů klinický efekt. Toto snížení krevního tlaku je ve shodě s vazodilatačním účinkem sildenafilu – pravděpodobně následkem zvýšených hladin cGMP v cévní hladké svalovině. Důležitá pro klinickou praxi je skutečnost, že sildenafil potencuje hypotenzivní účinky nitrátů a je absolutně kontraindikován při současném užívání jakýchkoliv nitrátů vč. amylnitritu a molsidominu (Corvaton, Molsihexal), který sice nepatří

mezi nitráty, ale mechanismus účinku je identický. Vystavení riziku jsou i pacienti, u kterých by byla možnost podání nitrátů (např. po iniciaci anginních bolestí pohlavním stykem). V případě pacientů s nasazenou antihypertenzní terapií a u pacientů s kardiálním rizikem při zvýšené námaze by mělo rozhodnout interní vyšetření. Pro použití sildenafilu u nemocných s rizikem kardiovaskulárních komplikací vydala kardiologická společnost závazné doporučení. Nutno upozornit, že řada pacientů má schopnost své potíže bagatelizovat za účelem získání léku. Další kontraindikací je závažná porucha jaterních funkcí, CMP i infarkt myokardu v nedávné anamnéze, dále závažná hypotenze (TK pod 90/50 mm Hg) a retinitis pigmentosa. Zvýšené opatrnosti je nutno dbát u predispozice k priapizmu (např. u srpkovité anémie či mnohočetného myelomu) a dále při deformacích penisu. Proto by mělo být součástí vyšetření i palpační vyšetření penisu z důvodu vyloučení fibrotických změn (Peyroneova choroba, fibróza kavernózních těles).

Není doporučeno užívat současně se sildenafilem další léky na erektilní dysfunkci, zejména pro zvýšené riziko vzniku priapizmu. Trvalé bolestivé ztopoření může být důsledkem podávání kteréhokoli účinného erektika a je nutno pacienta upozornit, že při trvání priapizmu delším než 12 hodin jde o urgentní stav, který může trvale poškodit stav penisu a který vyžaduje včasné urologické vyšetření. Zvýšená opatrnost je nutná při koagulačních poruchách a chorobách žaludku. Sildenafil nemá negativní vliv na motilitu a počet spermií. Na základě provedených placebem kontrolovaných studií byla prokázána úspěšnost sildenafilu pohybuující se od 60 % při fixní dávce 25 mg pro die, 74 % při dávce 50 mg a 82 % při 100 mg na den. V některých případech se účinnost blíží intrakavernózním injekcím, které překonává jednodušší aplikační formou. Byla prokázána i dlouhodobá účinnost léčby sildenafilem. Uvedené údaje se týkají pouze mužů, k využití sildenafilu pro terapii ženských sexuálních dysfunkcí nejsou zatím k dispozici validní podklady.

Vardenafil

Vardenafil (Levitra) je jeden z dalších inhibitorů PDE5. Studie ukázaly, že vardenafil je jako

selektivní inhibitor PDE5 desetkrát silnější než sildenafil. Vysoká účinnost a selektivita se zdá být dalším přínosem pro terapii erektilní dysfunkce. Vardenafil je k dispozici v dávkách 10 a 20 mg. Doba účinku se pohybuje okolo 4 hodin, podobně jako u sildenafilu. V mechanismu působení vardenafilu se vedle inhibice fosfoesterázy uplatní i aktivace Ca^{2+} -aktivovaných K^{+} kanálů (BK (Ca)) a také ATP-senzitivních K^{+} kanálů (K (ATP)). Vardenafil, na rozdíl od sildenafilu nebo tadalafilu, také blokuje influx vápenatých iontů Ca^{2+} a tím podporuje vazorelaxaci. O vedlejších účincích a kontraindikacích platí totéž co u sildenafilu.

Tadalafil

Tadalafil (Cialis) je dalším z nových blokátorů fosfodiesterázy typu 5. Je dostupný v dávkách 2,5; 5; 10 a 20 mg. Jeho výhodou je však dlouhodobý účinek, který je udáván až 36 hodin po podání. Někteří pacienti dokonce udávají pohotovost k erekci po tadalafilu až několik dní. V literatuře někdy bývá nazýván blokátorem PDE5-typu II. Pro dlouhodobější účinek je tadalafil lékem volby u pacientů s výraznější psychogenní nadstavbou. O vedlejších účincích a kontraindikacích platí totéž co pro sildenafil. O tadalafilu bylo prokázáno, že zlepšuje funkci beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu a tím zmírňuje důsledky metabolického syndromu (3).

Srovnání účinku inhibitorů fosfodiesterázy

Všechny tři osvědčené inhibitory fosfodiesterázy jsou vysoce účinnými přípravky. Preference v jejich užívání je většinou dána individuálními požadavky pacienta na časový nástup a trvání účinku, které jsou dány kinetikou inhibitoru. Srovnání je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2. Srovnání hlavních komerčních perorálních erektilik

Generický název	sildenafil	tadalafil	vardenafil
Firemní přípravek	Viagra	Cialis	Levitra
Mechanismus účinku	inhibice PDE-5 a lokálně PDE-6	inhibice PDE-5 a lokálně PDE-11	inhibice PDE-5 a lokálně PDE-6
Způsob podávání	perorálně	perorálně	perorálně
Doba nástupu účinku	12–37 min.	30–120 min.	15–30 min.
Účinnost	82 %	81 %	80–92 %
Doba trvání účinku	3,5–5 (až 8) h	24–36 h	4–5 h
Kontraindikace	léčba nitráty		
Nežádoucí účinky	cefalgie, zčervenání, dyspepsie, kongesce nosní sliznice		
	změny barevného vidění	bolesti v zádech	změny barevného vidění
Interval mezi dávkami	1 x 24 h	10 a 20 mg podle potřeby, nikoli každodenně, 2,5 a 5 mg každodenně	1 x 24 h
Dávka	25, 50, 100 mg	2,5, 5, 10, 20 mg	10, 20 mg

Literatura

1. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med.* 2007; 120 (2): 151–157.

2. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000; 163 (2): 460–463.

3. Hill KD, Eckhauser AW, Marney A, Brown NJ. Phosphodiesterase 5 inhibition improves beta-cell function in metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32 (5): 857–859.

4. Ferrini MG, Magee TR, Vernet D, et al. Penile neuronal nitric oxide synthase and its regulatory proteins are present in hypothalamic and spinal cord regions involved in the control of penile erection. *J Comp Neurol.* 2003; 458: 46–61.

5. Jarabák J, Zachoval R. Erektilní dysfunkce a metabolický syndrom. *Postgrad. Med.* 2008; 10: 391–393.

6. Kratochvíl S. Sexuální dysfunkce, příčiny a léčba. Praha, Grada Publishing: 2008: 299 s.

7. Kubiček V. Mužská infertility a erektilní dysfunkce, Praha, Galén: 1996: 148 s.

8. Lewis JH, Rosen R, Goldstein I. Consensus Panel on Health Care Clinician Management of Erectile Dysfunction. *Erectile dysfunction.* *Am J Nurs.* 2003; 103(10): 48–57.

9. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the re-

commendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2004; 1 (1): 6–23.

10. Morelli A, Vignozzi L, Filippi S, et al. Erectile dysfunction: molecular biology, pathophysiology and pharmacological treatment. *Minerva Urol Nefrol.* 2005; 57: 85–90.

11. Sánchez A, Villalba N, Martínez AC, et al. Mechanisms of the relaxant effect of vardenafil in rat penile arteries. *Eur J Pharmacol.* 2008; 586 (1–3): 283–287.

12. Toque HA, Teixeira CE, Priviero FB, et al. Vardenafil, but not sildenafil or tadalafil, has calcium-channel blocking activity in rabbit isolated pulmonary artery and human washed platelets. *Br J Pharmacol.* 2008; 154 (4): 787–796.

13. Urban M, Heráček J, Báča V. Chronická pánevní bolest a sexuální funkce pohledem urologa a anatoma. *Postgrad. Med.* 2008; 10: 394–402.

14. Valentová K, Entnerová P, Urbaníková J, Šimánek V. Chemie mužské sexuality. *Chem. Listy* 2004; 98: 1119–1129.

15. Zámečník L. Erektilní dysfunkce. *Postgrad. Med.* 2008; 10: 383–390.

doc. MUDr. Michal Pohanka, Ph.D.
Sexuologický ústav 1. LF UK a VFN
Apolinářská 4, 128 08 Praha 2
lstarka@endo.cz

