

Denní terapie erektilní dysfunkce – pro koho a s jakými riziky?

MUDr. Taťána Šrámková, Ph.D.

Klinika traumatologie LF Masarykovy univerzity, Úrazová nemocnice Brno

Erektilní dysfunkce (ED) je definována jako neschopnost dosáhnout a udržet ztopoření dostatečné k realizaci uspokojivého sexuálního styku. Inhibitory fosfodiesterázy 5 (I-PDE5) jsou prvním krokem v léčbě erektilní dysfunkce. Nízkodávkovaný tadalafil byl v klinických studiích dobře tolerovaný a účinný, představoval alternativu k běžně užívanému tadalafilu jednorázově před stykem. Pacienti i jejich sexuální partnerky preferovali denní užití tadalafilu, oceňovali především vysokou účinnost, bezpečnost a možnost spontánního sexuálního života.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, inhibitory fosfodiesterázy 5, tadalafil.

Daily therapy of erectile dysfunction – who is it for, what are the risks?

Erectile dysfunction (ED) is defined as an inability to achieve and maintain an erection sufficient for satisfactory sexual intercourse. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are first line oral medication for erectile dysfunction (ED). Tadalafil 5 mg was well tolerated and effective in clinical studies, it was alternative to the current on-demand dosing of tadalafil for men with ED. Patients and their sexual partners preferred once daily administration, mainly because longer efficacy, safety allowing a more spontaneous sexual life.

Key words: erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors, tadalafil.

Interní Med. 2011; 13(6): 275–278

Úvod

Tradiční pojetí sexuální výkonnosti klade na muže vyšší požadavky než na ženu (1). Erekcce představuje symbol mužnosti, vitality, přirozené mužské agresivity, síly a dominance. Muž je zaměřený na svou schopnost dosažení erekce a jeho touha zvýšit její kvalitu je známa z dob dávno minulých. Nad použitím řady podpůrných prostředků se můžeme dnes jen usmívat. Základy účinné léčby erektilní dysfunkce byly dány až ve 20. století (2).

Erekce

Z fyziologického hlediska je erekce nervově-cévní děj, jehož klíčovým momentem je relaxace hladkého svalstva. Erekcce neznamená pouze biologické faktory (dobře fungující cévní, nervový a hormonální systém), ale i faktory psychické (přirozené sebevědomí, nepřítomnost deprese) a sociální (funkční partnerský vztah, podporující partnerka). Erekcce je barometr mužského zdraví. Erektilní dysfunkce se objevuje často jako první příznak somatického onemocnění, zejména kardiovaskulárního (3).

Erektilní dysfunkce

Erektilní dysfunkce je definována jako ztráta schopnosti dosáhnout a udržet erekci dostatečnou k realizaci uspokojivého sexuálního styku (2). Příležitostné selhání je běžné. Léčba je indikována, pakliže muž selhává ve více jak 25% pokusů o sexuální styk. Je nutno připomenout,

že s věkem klesá kvalita erekce stejně jako roste výskyt erektilní dysfunkce. Fyziologický pokles kvality erekce se projevuje větší potřebou intenzivní stimulace s převahou reflexní složky, delší dobou potřebnou k nástupu erekce a nižší rigiditou erigovaného penisu. Erektilní dysfunkce znamená ochabnutí erekce před imisí do pochvy nebo kdykoli během sexuálního styku, postižený není schopen v koitu pokračovat, nedosáhne výronu semene.

Klasifikace erektilní dysfunkce

V povědomí odborné veřejnosti stále převládá názor, že častější etiologie erektilní dysfunkce je psychogenní. V 80. letech minulého století se do popředí dostává zájem o organické příčiny ED, který byl podpořený výzkumem v oblasti vaskulární a neurogení etiologie ED (2, 4).

Psychogenní faktory se však spolupodílejí na organické poruše erektilní funkce. Proto by diagnostické i terapeutické snažení mělo respektovat psychosomatickou jednotu problému erektilní dysfunkce.

Nejčastější příčina ED je až v 60% vaskulární, zapříčiněná endoteliální dysfunkcí u mužů trpících ICHS, u hypertoniků, diabetiků, mužů s poruchou lipidového metabolismu. Další organické příčiny ED jsou neurogení (roztroušená skleróza, míšní poranění), hormonální, lokální (m. Peyronii – plastická indurace penisu) a iatrogenní (polékové). Vyzvednout bych chtěla úzký vztah ischemické choroby srdeční

a erektilní dysfunkce. ED a ICHS mají společný patomorfologický podklad, kterým je dysfunkce endotelu jako první stadium aterosklerózy, proto mají i společné rizikové faktory, kterými jsou: hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, obezita, věk, kouření, fyzická inaktivita. ED běžně nacházíme u mužů s ICHS a totéž platí i naopak.

Diagnostika erektilní dysfunkce

Základem je dobře odebraná anamnéza, somatické vyšetření, laboratorní vyšetření. K doplňujícím vyšetřením patří barevná duplexní sonografie penilních tepen, bicyklová ergometrie. Invazivní vyšetřovací metody jsou používány v indikovaných případech (př. kavernozografie).

Léčba

První linií v léčbě ED představuje perorální léčba. V současné době jsou z perorálně podávaných léků nejúčinnější inhibitory fosfodiesterázy 5, zástupci jsou sildenafil, tadalafil, vardenafil. Jejich zavedení do léčby koncem 20. století znamenalo revoluční průlom v léčbě ED. Perorální léky do té doby užívané (yohimbin, dopaminergní farmaka, vazodilatancia) měly pouze 20% efekt. I-PDE5 svým mechanismem účinku zasahují do přirozeného procesu erekce (udržují ve zvýšené nabídce cGMP, který je odpovědný za relaxaci hladké svaloviny topořivých těles), jsou používány u všech etiologií erektilní dysfunkce (nižší efekt léčby je např. u mužů s těž-

kou vaskulární příčinou ED, po radikální prostat-ektomii, u mužů po poranění míchy). Užívají se jednu hodinu před sexuálním stykem, k nástupu účinku je nutná sexuální stimulace a je třeba 6–8 podání léku, aby nedošlo ke vzniku falešných non-respondérů léčby. Sildenafil se od vardenafilu liší minimálně, důležitá je odlišnost sildenafilu a vardenafilu od tadalafilu. Za základní bych vyzvedla vylučovací poločas, který je u prvních dvou léků s kratším poločasem 4–5 hodin, u tadalafilu s delším vylučovacím poločasem je 17,5–18 hodin. Nejčastěji jsou předepisovány sildenafil (tablety 25, 50 nebo 100 mg) a tadalafil (tablety 20 mg, 5 mg). V případě, že perorální preparáty nejsou účinné, je indikována injekční intrakavernózní léčba prostaglandinem E 1. Tuto léčbu indikuje sexuolog nebo urolog, provádí vytestování účinné dávky PG E 1, osvojení způsobu autoaplikace nemocným i dlouhodobé sledování pacienta. Pro zkušeného androloga není problém kombinace intrakavernózní léčby s perorální léčbou I-PDE 5. V terapii ED se mohou uplatnit i jiné perorální léky – Yohimbín (indolový alkaloid získávaný z kůry stromu, podává se v dávce 3x denně 10 mg, do uvedení I-PDE5 na trh byl nejvíce předepisovaným preparátem k léčbě ED), dopaminergní léky (bromokriptin, apomorfín – ten není v České republice distribuován), vazodilatační farmaka, v určených případech i psychofarmaka (4). Před uvedením I-PDE5 na trh byl u nás zaregistrován intrauretrální gel prostaglandinu E1-MUSE – ale nikdy u nás nebyl distribuován. Jeho terapeutický efekt je významně nižší ve srovnání s intrakavernózními injekcemi prostaglandinu E 1 (3). K mechanickým pomůckám k podpoře erekce můžeme zařadit konstriční kroužky (nasazením na kořen penisu redukuje žilní drenáž) a podtlakové erekční přístroje (nemocným nemusí vyhovovat pro nedostatečnou rigiditu erekce, lividní zbarvení penisu a jeho nižší teplotu, která je dána městnáním žilní krve, u disponovaných nemocných mohou vznikat petechie, udávány jsou problémy s dosažením ejakulace) (3). U nemocných s ED, u kterých prokážeme hypogonadismus, je indikována substituční terapie androgeny, která patří do rukou androloga (3).

Další – invazivní způsoby léčby erektilní dysfunkce – revaskularizační operace a implantace penilní protézy – jsou výrazně okrajové a mají svoje přísné indikace.

Léčba ED kontinuálně podávaným nízkodávkovaným tadalafillem

Deset let po zavedení sildenafilu jako prvního I-PDE5 US Food and Drug Administration

schválila jednodenní nízkodávkovaný tadalafil pro léčbu ED. Umožňuje to delší vylučovací poločas tadalafilu (5). Nízkodávkovaný tadalafil 5 mg je našim nemocným k dispozici od poloviny roku 2008. Pacient užívá jednou denně 5 mg nebo 2,5 mg tadalafilu. Z praktického hlediska odpadá pro nemocného nutnost myslet na načasování podání léku před stykem, pacient a jeho sexuální partnerka nemusejí sexuální styk plánovat, a tak se do sexuálního života může vrátit spontánnost. Nízkodávkovaný kontinuálně podávaný tadalafil tak lze doporučit mužům, kteří nechťejí nebo nejsou schopni svoji sexuální aktivitu plánovat, chtějí být v sexu spontánní a nevdí jim pravidelné denní užívání léku. Rovněž nemocným, kteří užívají tadalafil 20 mg dvakrát nebo vícekrát týdně podle potřeby s dobrým efektem, je možno doporučit denní užívání tadalafilu. Tadalafil 5 mg je určený pro muže trpící ED bez ohledu na etiologii, délku trvání ED či její tíži, lepších výsledků v efektivitě je dosaženo u mužů do 65 let věku. Tadalafil 5 mg nasazují i mužům starším 65 let za účelem zjištění individuální tolerance léčby i s ohledem na šetrnou léčbu nízkou dávkou. Nízkodávkovaný tadalafil mohou užívat muži se sníženou renální i hepatální funkcí. Lékové interakce jsou s erytromycinem, ketokonazolem, cimetidinem a inhibitory proteáz, u dávky 5 mg tadalafilu je možná současná léčba alfablokátory. Jasnou kontraindikací podání představuje užívání nitrátů a donorů NO (3). Důležitá je edukace nemocného a možnost výběru – užití léčby na míru. Denní užívání tadalafilu je výhodné i z kardiovaskulárního hlediska – byl studován i publikován protektivní vliv tadalafilu na cévní endotel a krevní destičky (6). Již v roce 2005 na evropském kongresu pro sexuální medicínu německý urolog H. Porst vyhlásil, že „nízkodávkovaný tadalafil je acylpyrin pro bohaté“. Tato skutečnost je aktuální s ohledem na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, která v naší republice zaujímá první místo v příčině úmrtí. Pro nemocné, kteří užívají pravidelně léky (př. antihypertenziva, perorální antidiabetika, hypolipidemika), je užití denního tadalafilu pohodlné – sami říkají, že nemusí myslet na to, že nějaké problémy v sexu mají. Do svých týdenních dávkovačů přidávají pouze další tabletu. U nemocných, kteří neužívají pravidelně žádné léky, narážíme někdy na neochotu denně užívat tabletu, těmto mužům naopak nevadí užití léku načasovat a vzít tabletu sildenafilu, vardenafilu nebo tadalafilu jednorázově hodinu před stykem.

V roce 2004 Chris McMahon (7) publikoval práci o účinnosti a bezpečnosti denního podávání tadalafilu u mužů s ED. Zlepšení erekce po-

pisoval u 69 % mužů souboru se středně těžkou a těžkou ED, primárních non-respondérů léčby aplikované před stykem. U stejného souboru nemocných, kteří užívali tadalafil jednorázově před stykem, bylo zlepšení 42 %. Porst, a kol. (8) ve svojí práci z roku 2006 předložili výsledky multicentrické, dvojité slepé, placebem kontrolované studie s denním podáváním tadalafilu u 268 pacientů a 122 mužů kontrolního souboru. Tadalafil v denní dávce 5 a 10 mg signifikantně ($p = 0,001$) zlepšoval erektilní funkci. Z mojí denní praxe řada nemocných po určité době podávání 5 mg tadalafilu užívá 2,5 mg tadalafilu denně se stejným efektem. Shabsigh, a kol. (9) publikovali v roce 2010 výsledky dvojité slepé, placebem kontrolované studie, ve které hodnotili efekt tadalafilu v denní dávce 2,5 nebo 5,0 mg po prvním podání. Zjistili, že zatímco úspěšná penetrace, realizace uspokojivého sexuálního styku i celková spokojenost byly ve srovnání s placebem signifikantně vyšší u obou skupin užívajících 2,5 a 5 mg tadalafilu, tak spokojenost s rigiditou erekce byla signifikantně vyšší pouze po podání 5 mg tadalafilu ve srovnání s placebem ($p = 0,001$). Tito autoři studovali i vliv věku: signifikantně vyšší spokojenost s kvalitou erekce dostatečné k realizaci uspokojivého sexuálního styku byla nalezena u obou skupin užívajících 2,5 nebo 5 mg tadalafilu mužů do 65 let věku ve srovnání s placebem, avšak u mužů starších 65 let nebyl rozdíl statisticky významný.

Nežádoucí účinky kontinuálního podávání malých dávek tadalafilu se ve sledování Porsta a kol. objevily u méně jak 5 % nemocných, léčbu pro nežádoucí účinky přerušilo 3,4 % nemocných. Nežádoucí účinky měly charakter dyspepsie, dorzalgie, myalgie a cefalee (8, 10, 11). McMahon, a kol. (7) uvedli, že tadalafil je dobře tolerovaný, z nejčastějších vedlejších účinků popsali bolest hlavy, dyspepsii a zarudnutí v obličeji. Zjistili, že frekvence nežádoucích účinků byla vyšší při užívání tadalafilu před stykem ve srovnání s denním užitím (cefalea 16 % vs. 9 %, dyspepsie 10 % vs. 9 %, flush 8 % vs. 6,5 %). Shodně u obou typů užití tadalafilu převažovaly nežádoucí účinky zařazené do skupiny lehkých (80 % a 83 %). Erektilní dysfunkce má párový charakter. V léčbě ED hraje roli podporující, kooperující partnerka. Výsledky dvojité slepé, placebem kontrolované studie amerických autorů z roku 2010 ukázaly, že léčba ED 5 mg tadalafillem signifikantně zvyšovala jak u mužů, tak u jejich sexuálních partnerek oproti placebo schopnost dosažení a udržení erekce (99,0 % a 96,6 %), schopnost vaginální penetrace (98,6 % a 97,4 %) a celkovou spokojenost v sexuálním životě (84,3 % a 82,8 %), $p = 0,001$ (12). Porst,

a kol. ve své práci z roku 2009 zjistili v kontrolované studii souboru s užitím tadalafilu před stykem ve srovnání s denním užíváním tadalafilu, že 72 % nemocných preferovalo denní užití léku hlavně kvůli lepšímu a déle trvajícimu účinku a možnosti realizovat více spontánní sexuální život (11).

Dlouhodobé sledování podávání jednodenního tadalafilu provedl se svými spolupracovníky Porst v roce 2008. V otevřené studii sledovali nemocné 1 a 2 roky. Studii dokončilo 88,9 % (první rok) a 58,4 % mužů (druhý rok). Nebyly popsány žádné závažné nežádoucí účinky. U 5 % nemocných byly hlášeny bolesti hlavy, dyspeptické potíže, bolesti zad a chřipce podobné příznaky. Žádné klinicky závažné změny nebyly pozorovány na ekg či výsledcích laboratorního vyšetření. Zlepšení erektilní funkce popsalo 95,7 % (první rok) a 92,1 % (druhý rok) nemocných (10).

Za zmínku stojí práce brněnských autorů Pohanky, a kol. (13), kteří vyhodnotili spermio-gram u 12 mužů, již užívali tři měsíce 5 mg tadalafilu. Konstatovali zlepšení spermio-logic-kých parametrů ve složce koncentrace spermií i jejich motility. Nepozorovali nežádoucí účinky léčby.

Závěr

Denní léčba 5 mg nebo 2,5 mg tadalafilu představuje doplňující léčebné spektrum ED.

Indikovaná je pro muže, kterým nevádí pravidelné užívání léku a kteří na druhé straně preferují v sexu spontánnost. Je bezpečná, účinná, dlouhodobě dobře tolerovaná, preferovaná pacienty i jejich partnery. Denní léčba tadalafilem je účinná i u non-respondérů léčby aplikované před stykem. Frekvence nežádoucích účinků je menší, dosahuje maximálně 5 %. Při denním užití tadalafilu nebyly popsány změny ekg či laboratorních parametrů. Je popsán a dále studován protektivní vliv tadalafilu na cévní endotel. Denní léčba tadalafilem zlepšuje kvalitu sexuálního života pacientů i jejich partnere.

Literatura

1. Kratochvíl S. Léčení sexuálních dysfunkcí. Praha, Grada Publishing; 1999; 249 s.
2. Breza J. Erektilní poruchy. Osveta, Martin, 1994; 270 s.
3. Zámečník L, a kol. Praktická andrologie dospělých. Praha, Mladá fronta; 2010; 254 s.
4. Zvěřina J. Sexuální dysfunkce. In Weiss P. (ed) Sexuologie. Praha, Grada Publishing, 2010; 339–363.
5. Washington SL 3rd, Shindel AW. A once daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. Drug Devel Ther; 2010; 7(4): 159–171.
6. De Bon E, Bonanni G, Saggiorato G, et al. Effects of tadalafil on platelets and endothelium in patients with erectile dysfunction and cardiovascular risk factors: a pilot study. Angiology 2010; 61(6): 602–606.
7. McMahon Ch. Efficacy and safety of daily tadalafil in men

with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. J Sex Med; 2004; 1: 292–300.

8. Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol; 2006; 50: 351–359.

9. Shabsigh R, Donatucci R, Costabile MA, et al. Reliability of efficacy in men with erectile dysfunction treated with tadalafil once daily after initial success. Int J Impot Res; 2010; 22: 1–8.

10. Porst H, Rajfer J, Casabé A, et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed one daily in men with erectile dysfunction. J Sex Med; 2008; 5(9): 2160–2169.

11. Porst H, Hell-Momeni K, Buttner H. Chronic PDE-5 inhibition in patients with erectile dysfunction: new treatment approach using once daily tadalafil. Urology A; 2009; 48(11): 1320–1329.

12. Althof SE, Rubio-Aurioles E, Kingsberg S, et al. Impact of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction – including a report of the partner's evaluation. Urology 2010; 75(6): 1358–1363.

13. Pohanka M, Sejblová P, Crha I, et al. Účinek tadalafilu na parametry spermio-gramu u mužů s erektilní dysfunkcí. Prakt Gyn; 2010; 14(4): 164–166.

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2011

MUDr. Taťána Šrámková, Ph.D.

Úrazová nemocnice

Ponávka 6, 662 50 Brno

t.sramkova@unbr.cz
