

TADALAFIL – NOVÝ BLOKÁTOR PDE-5 PRO LÉČBU EREKTILNÍ DYSFUNKCE Z HLEDISKA PRAKTICKÉHO UROLOGA

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

Centrum andrologické péče, České Budějovice GEST – Centrum reprodukční medicíny, Praha

V lékárnách České republiky se nyní objevil další lék pro léčbu erektilní dysfunkce. Je jím nový blokátor 5. izoenzymu fosfodiesterázy tadalafil (CIALISTM). Je to periferní kondicionér kavernózní svaloviny penisu (podobně jako sildenafil – VIAGRATM). Ve srovnání s ostatními blokátory PDE-5 jsou uváděna dosud nebývalá farmakokinetická data. Lék je rychle absorbován, nástup účinnosti u většiny mužů je do 30 minut. Doba účinnosti je při dlouhém biologickém poločasu 24 až 36 hodin. Dle údajů ze studií pacienti lék dobře snášejí, pro nežádoucí účinky zanechalo léčby 1,7% pacientů (placebo 1,1%). Zlepšení erekce bylo dosaženo u 81% mužů s erektilní dysfunkcí. Kontraindikace jsou jako u sildenafilu – kombinace s nitráty a donory NO₂ a těžké, nestabilní kardiovaskulární onemocnění, které samo o sobě představuje riziko při sexuální aktivitě. Pro terapii sexuálních dysfunkcí představuje tento lék ve srovnání s minulostí novou možnost léčby, zajímavou pro lékaře mnoha oborů. V rámci urologie se sexuální dysfunkce objevuje v komplexu symptomů řady onemocnění a poruch, hlavně v souvislosti s onemocněním prostaty.

Klíčová slova: tadalafil, erektilní dysfunkce, inhibice PDE-5, urologie, onemocnění prostaty.

TADALAFIL – A NEW PDE-5 INHIBITOR IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION FROM PRACTICAL UROLOGIST'S POINT OF VIEW

Another drug is now available in the pharmacies within Czech Republic. It is new inhibitor of the 5th isoenzyme of phosphodiesterase named tadalafil (CialisTM). It is peripheral conditioner of penile cavernous muscles (similarly to sildenafil – ViagraTM). In comparison to other PDE-5 inhibitors unusual pharmacokinetic data are reported. Drug is rapidly absorbed and in most men is effect onset within 30 minutes. Efficacy duration is 24 to 36 hour owing to long biological half-life. According to surveys reports' is the drug well tolerated and 1,7% of patients (placebo 1,1%) discontinued the treatment due to adverse events. Erection was improved in 81% suffering from erectile dysfunction. Contraindications are the same as in sildenafil – combination with nitrates and NO donors and severe, instable cardiovascular disease, which itself is a risk during sexual activity. When compared to the past, this drug is a new treatment possibility, which is interesting for doctors of many specialities. Sexual dysfunction is a part symptom complex of many diseases and disorders within urology, connected mostly with diseases of prostate.

Key words: tadalafil, erectile dysfunction, PDE-5 inhibition, urology, diseases of prostate

Zastávat práci praktického urologa ať již ve státním, či nestátním zdravotním zařízení není v našich podmínkách jednoduché. Urolog má zpravidla na pacienty méně času než by si on sám i pacienti přáli, a kvalifikovaná odborná práce je fyzicky i psychicky náročná. Rozšíření diagnostického a léčebného spektra samostatně pracujícího urologa či urologického pracoviště přináší práci navíc. Motivací pro rozšíření je hlavně odborný zájem lékaře, neboť úměra – lepší kvalita práce = lepší ekonomický status – u nás neplatí v důsledku nevyhovujícího systému zdravotnictví. Výrazně je to patrné v oblasti léčby sexuálních dysfunkcí, kde urologie jako obor, z nějž u nás „per aspera“ vzniká andrologie, má svoje velmi důležité místo.

Léčba erektilní dysfunkce vyžaduje dostupnost účinných léků, dostupnost informací o jejich terapeutických možnostech, indikacích a kontraindikacích a hlavně dobrou vůli lékaře zabývat se pacienty s erektilní dysfunkcí. Tito pacienti mají většinou kromě organického poškození i problémy psychické. Potřebují více trpělivosti, více času lékaře a znalosti i z jiných oborů než je urologie (interna, psychiatrie, sexuologie, endokrinologie, neurologie).

Urolog by se proto měl rozhodnout, zda se pacienty se sexuální (erektilní) dysfunkcí bude podrobněji zabývat. Pokud se již specializoval na léčbu např. urolitiázy či urologických nádorových onemocnění, je logické, že mu na problémy pacientů s erektilní dysfunkcí nebude stačit ka-

pacita. Pak je vhodné se rozhodnout, zda bude pacientům poskytovat alespoň základní péči symptomatickou, nebo zda je odešle tam, kde ví, že o ně bude postaráno.

Často se pacienti, kteří si stěžují v ordinaci urologa na sexuální potíže, setkávají s reakcí marginalizující („tyto potíže nejsou pro Váš život či při Vašem onemocnění to podstatné, zabýváme se důležitějšími věcmi“). Přitom pacienti jsou někdy dosti informováni prostřednictvím médií a různých publicistických kampaní o existenci léků a léčebných postupů, které by jim mohly pomoci, ale obtížně se k nim dostávají. Sexuální dysfunkce je subjektivně velmi nepříjemný stav. Hlavní roli v tom hraje oboustranný komunikační problém mezi pacientem a lékařem. Pacient se stydí, lékař nemá čas.

Zajímavý je postřeh doc. MUDr. Oldřicha Vinaře, DrSc. (Medica revue, březen 2001), že lidé čím dále tím méně dovedou verbálně popsat svůj psychický stav – trpí alexitýmií. Přestávají číst klasickou literaturu, kde je mnoho prostoru věnováno popisu intrapsychických dějů hrdinů. Zjednodušení masové „kultury“ vede k tomu, že lidé neumí, nebo se bojí prozradit své city, a emocionální projevy považují za známky slabosti.

Důležitým krokem ve výzkumu, diagnostice a léčbě pacientů trpících sexuálními dysfunkcemi jsou nové inhibitory izoenzymů fosfodiesterázy. S prvním perorálním inhibitorem PDE-5 – sildenafilem, máme v České republice zkušenosti od roku 1999.

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 (u nás s touto terapií začínal v 80. letech Kočí, Verner a Zvěřina). Vzhledem k neselektivitě papaverinu bylo značné riziko prolongované erekce, při dlouhodobém užívání se u některých pacientů vyvíjela fibróza kavernózních těles a proto byl v intrakavernózní injekční terapii nahrazen prostaglandinem E-1 (PGE-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 pellety (miničipku MUSE), který u nás není v distribuci. Dostupné perorální preparáty před příchodem sildenafilu měly účinek alfaadrenergní: indolové alkaloidy yohimbin hydrochlorid, a působily zejména v oblasti centrální nervové soustavy (CNS): antidepressivum trazodon. Výsledky léčby při perorálním podávání fentolaminu (VasomaxTM = alfa 2 – lytický periferní efekt) a apomorfin hydrochloridu SL (UprimaTM = dopaminergní D₂ centrální efekt) zklamaly trochu očekávání, neboť byly srovnávány s klinicky účinnějším blokátorem PDE-5 sildenafilem (ViagraTM), který ovlivňuje jinou fyziologickou kaskádu neurotransmiterů. Byly tedy srovnávány látky působící na jiném principu.

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 (ViagraTM), tadalafil (CialisTM) a vardenafil (NuvivaTM). Vardenafil u nás v dohledné době nebude dostupný, dle publikovaných informací má efekt srovnatelný se sildenafilem. Inhibitory PDE-5 jsou „periferními 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 do čtyř až pěti hodin (Viagra) až 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 ICHS a byla zjištěna možnost závažných interakcí s některými kardiologickými léky. Byly stanoveny absolutní kontraindikace terapie inhibitory PDE-5: léčba

nitraty a donory nitric oxidu. Pozornost je nutno věnovat i komerčně dostupným preparátům typu „poppers“, které lze zakoupit volně v obchodech s erotickými pomůckami a obsahují amylnitrit.

Z hlediska předpovědi příznivého účinku léku ukazují výsledky účinnosti sildenafilu rozptýl 43 % – např. po rozsáhlé operaci v páni (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.

PDE-5 fyziologicky metabolizuje cyklický guanozinmonofosfát (cGMP). Blokádou PDE-5 se prodlouží biologický poločas cGMP, tím se zvýší relaxační kapacita kavernózní hladké svaloviny a zlepší se podmínky pro erekci. Proto byly blokátory PDE-5 nazvány periferními kondicionéry. U poruchy arteriální perfuze a kavernózní inkompetence je nedostatečný efekt podmíněn hemodynamicky. Cyklický GMP je terminálním neurotransmiterem („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 sinusoidálních arteriol, které produkují významné periferní neurotransmitery. Je-li nedostatek svalových a endoteliálních buněk, a nedostatek neurotransmiterů (nitric oxid), nemůže se efekt hromadění cGMP po blokádě PDE-5 klinicky uplatnit.

Snížení efektu blokátorů PDE-5 koreluje také se sníženou hladinou androgenů. Nedostatek testosteronu prokazatelně snižuje aktivitu nitric oxid syntázy (nitric oxid = „first messenger“) v nervových zakončeních – tedy na začátku neurotransmiterového řetězce v kavernózní tkáni. U pacientů s výraznou androgenní nedostatečností je nižší účinek léku dán pravděpodobně také nesprávným očekáváním pacienta. Blokátory PDE-5 neovlivňují sexuální apetenci, touhu, libido, „sexuální náboj“ mužů. Neovlivňují chuť do sexuálních aktivit a ke styku, jejichž absence je subjektivně pocíťována v komplexu příznaků parciálního androgenního deficitu u mužů staršího věku („PADAM“), ale i u mladších mužů s andropénií (nedostatkem mužských pohlavních hormonů např. pro maldescensus varlat). Svým účinkem zvyšujícím selektivně 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 možnost vyzkoušet lék, do nějž vkládali naději. Je 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 dobře zařazují do spektra léčebných aktivit směřujících k dosažení tohoto cíle, pokud jsou správně indikovány.

Podobné farmakokinetické vlastnosti a účinek jako sildenafil má další blokátor PDE-5 – vardenafil (NUVI-VA™). Dle dosavadních informací má menší výskyt nežádoucích účinků nežli sildenafil, uvedení léku do České republiky se chystá.

Novým blokátorem PDE-5, který je již u nás v distribuci, je tadalafil (CIALIS™). 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 průkazná interakce s příjmem potravy (nebyl opožděný nástup účinku při podání léku 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 %)/verzum 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. Za velmi důležitou považovalo délku trvání účinku léku (až 36 hodin) 90 % pacientů. Kontraindikací je jako u sildenafilu kombinace s nitráty a donory nitric oxidu, 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 jedenkrát 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 (ESSIR 2001). Kromě již uvedené nezávislosti na současném příjmu potravy nebyly zjištěny signifikantní farmakokinetické 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. Byl sledován efekt tadalafilu na sperma a na 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 pátém kongresu ESSIR – European Society for Sexual and Impotence Research (1.–4. 12. 2002, Hamburg, SRN), byly široce diskutovány nové možnosti terapie sexuálních dysfunkcí. Je patrný posun od „mechanického“ pojetí léčení 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 – ahedonii). Jak stav zlepšit neví 80 % z nich, 81 % z nich by si přálo opět návrat k normálnímu sexuálnímu životu a 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 předeheru, 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 vítají 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 oborů často dosti vzdálených.

Ve výše citované studii z pátého kongresu ESSIR byla také pacientům položena tato otázka: Navštívíte lékaře opět, když zjistíte, že Viagra u Vás neúčinkovala?

Neodpovědělo 47 % pacientů. 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 odpovědí pacientů vyplývá, že buď neměli dostatek informací, nebo se nesetkali s optimálním přístupem lékaře.

Specializovaná péče má výhody v možnostech podrobné organické diagnostiky. V tom je zároveň její úskalí: možnost diagnostiky až na molekulární úrovni někdy postrádá lidský rozměr a kontakt s pacientem. Proto by součástí vyšetření pro sexuální (erektilní) dysfunkci mělo být vyšetření psychosexuální.

Zabývat se specializovanou andrologickou problematikou nebude mít asi čas urolog v klasické urologické ordi-

Obrázek 1. Dotazník pro pacienty s hyperplázií či jiným onemocněním prostaty

Iniciály pacienta: rok narození:
onemocnění prostaty (dg.):
při BHP objem prostaty:
terapie onemocnění prostaty:
Otázky pro pacienta:
Při onemocnění prostaty mohou být někdy současně problémy sexuální (potíže s erekcí). Chcete mluvit o těchto potížích? ☐ ANO ☐ NE
Máte potíže s erekcí? ☐ ANO ☐ NE
Chtěl byste je léčit? ☐ ANO ☐ NE
Pokud ano, jaký je Váš celkový zdravotní stav? (onemocnění srdce, cév, ledvin, jater, jiné vážné nemoci) Jaké berete léky?
.....
.....
.....
Pokud chceme podávat léky zlepšující sexuální funkce, je nutné změřit krevní tlak a pravidelnost pulzů.
TK: P: /min. reg.-irreg.
Indikace dalších vyšetření se řídí podle individuálního nálezu u konkrétního pacienta.
Doporučení, preskripce:
.....
Kontrola s hodnocením účinku léčby:
.....

naci. Jeho pacienty však z velké části tvoří muži ve druhé polovině života, u nichž s věkem stoupá incidence erektilní dysfunkce a také incidence hyperplázie prostaty.

Pro urologa, který chce pacientům s erektilní dysfunkcí nabídnout tzv. „léčbu první linie“ (Burnett, 2001), tj. perorální symptomatickou terapii, by mohl být užitečný jednoduchý dotazník pro pacienty s hyperplázií či jiným onemocněním prostaty (obrázek 1).

Řada mužů navštěvujících urologa má při potížích s prostatou potíže sexuální. Porucha erektility může a nemusí být v kauzální souvislosti s druhem a stupněm onemocnění prostaty. Hledání souvislostí a možností

řešení je důležité pro lékaře i pacienty. Většina mužů se sexuálními potížemi má určitý ostych začít s lékařem hovořit na toto téma. Většinou pacienti uvítají, když se lékař zajímá o to, zda nejsou kromě problémů s močením také potíže sexuální. Pokud lékař nemocného informuje i o možnostech léčby, vytváří základ pro dobrou komunikaci a získává důvěru pacienta. Uvedený postup by měl přiblížit léčbu erektilní dysfunkce pacientům s onemocněním prostaty v urologických ordinacích. Záznam si může každý urolog modifikovat dle svých potřeb a možností, může jej založit do dokumentace a použít i k hodnocení výsledků léčby.

Literatura

1. Chaloupka V. Ischemická choroba srdeční a sexuální dysfunkce. Prakt Lék, 79, 1999, 10: 584–587.
2. Kubiček V. Mužská infertilita a erektilní dysfunkce. Galén, Praha 1996.
3. Kubiček V, Kočí K. Péče o pacienty s erektilní dysfunkcí. Guidelines Andrologické sekce ČUS, 1999.
4. Porst H. Prostaglandin E-1 symposium 1st International Consultation on Erectile Dysfunction, Paris, July 1999.
5. Tanagho EA, Mc Aninch J. Smith's General Urology. San Francisco, Lange Medical Book 1995.
6. Nieschlag E, Behre HM. Andrology – Male reproductive Health and Dysfunction. Springer – Verlag, Berlin 1997.

7. Hellstrom JGW. Male Infertility and Sexual Dysfunction. Springer – Verlag, New York 1997.
8. Kubiček V. Bezpečnost a účinnost terapie mužské sexuální dysfunkce. Andrologie 1/2000, leden 2000.
9. Robaire B, Chemes H, Morales CR. Andrology in the 21th. Century – Proceedings of the VIIth. International Congress of Andrology, Montreal, June 2001.
10. 5th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research, December 1–4, Hamburg, Germany 2002.