

MEDIKAMENTÓZNÍ LÉČBA EREKILNÍ DYSFUNKCE – DRAMATICKÁ ZMĚNA V PŘÍSTUPU K LÉČBĚ

MUDr. Vladimír Kubíček, CSc.

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

Přístup společnosti a medicíny k sexuálnímu dysfunkcím se za poslední léta výrazně změnil. Postupně se vyvíjely (a stále vyvíjí) diagnostické postupy ke zjištění etiologie sexuálních dysfunkcí, které umožňují jejich kauzální léčbu. Tato problematika souvisí hlavně s celkovým zdravotním stavem pacienta, jeho psychosexuálním, partnerským a sociálním prostředím. Současně se rozvíjí velmi intenzivně možnosti účinné léčby symptomatické, která má ve srovnání s léčbou kauzální podstatně rychlejší efekt, který je však časově limitován farmakokinetikou léku. Významně ovlivňuje psychogenní složku sexuálních dysfunkcí, která je v míře individuální přítomna u každého z pacientů. V článku jsou zmíněny aktuální medicínské, farmakologické a sociálně-psychologické relace diagnostiky a terapie sexuálních dysfunkcí, zejména dysfunkce erektile.

Klíčová slova: erektile, sexuální dysfunkce, celkový zdravotní stav, přístup medicíny a společnosti, farmakoterapie, inhibitory PDE-5.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION – DRAMATIC CHANGE IN ATTITUDE TO THE THERAPY

The attitude of a society and medicine towards sexual dysfunction has markedly changed during last years. Diagnostic methods for detection of the etiology of sexual dysfunctions were evolving (and still evolve), which enable their causal treatment. This problem is related mainly to the general health status of patient, its psychosexual, partner and social background. Simultaneously, there are evolving very intensively possibilities of effective symptomatic therapy, which has in comparison to causal therapy significantly faster effect, which is limited by drug's pharmacokinetics. It influences significantly a psychogenic component of sexual dysfunctions, which is present to individual degree in every patient. Present medical, pharmacological and socio-psychogenic aspects of diagnosis and therapy of sexual dysfunctions, mainly an erectile dysfunction, are mentioned in the article.

Key words: erectile, sexual dysfunction, general health status, attitude of society and medicine, pharmacotherapy, PDE-5 inhibitors.

V dobách viktoriánské Anglie nosili muži v nejvyšších společenských vrstvách kovový prstenec propíchnutý žaludem penisu. Sloužil k upínání penisu do pravé či levé nohavice, aby na kalhotách nebyla vidět nežádoucí vyklenutí. Dodnes se piercingu žaludu říká „princ Albert“, podle jména tehdejšího manžela anglické královny Viktorie.

V polovině 15. století, za vlády krále Karla Smělého, se nosila jiná móda. Byly to tzv. braquettes – kalhoty, v nichž se mužské pohlavní orgány ukládaly do zvláštního pytlíčku, aby se zvýraznila mužnost nositele. Tento módní trend je dobře patrný na obrazech lancknechtů od Albrechta Dürera.

Dnes můžeme být rádi, že nemusíme nosit ani jedno, ani druhé. Postoje veřejnosti i medicíny k pohlavním orgánům a k jejich funkcím jsou i dnes nejednoznačné. Většinou relativně liberální, ale málokdy se pohlavní orgány stávají tématem k salonní konverzaci.

I v medicíně jsou potíže s pohlavními orgány považovány za méně noblesní než potíže se srdcem či s klouby. Když už se o nich mluví, tak s určitým stupněm zlehčení a s úsměvem. Nic proti úsměvům, ale bez dobrých funkcí pohlavních orgánů by lidstvo vymřelo, což už není legrace.

O infarktu myokardu mluví lidé zcela bez problémů, a to nejen u lékaře. O svých sexuálních potížích nikoliv. Hlavní příčinou obou onemocnění může být kombinace onemocnění cév, poruchy metabolismu tuků, cholesterolu a hormonální poruchy, často u jednoho člověka. Stejně tak vysoký tlak, obezita, cukrovka, stres a jeho psychické následky působí výrazně negativně na sexuální funkci u mužů i u žen. Porucha erekce může být prvním příznakem nádorového onemocnění, proto by neměla být brána na lehkou váhu.

Ženy mají také své sexuální problémy. Po nástupu modré tablety – Viagry – se také více ozývají, žádají řešení svých potíží. Chtějí, aby se nemyslelo jen „modře“ („think blue“) ale také „růžově“ („think pink“). Aby se při řešení sexuálních potíží nezapomínalo, že sexuální aktivita je většinou záležitostí páru – muže a ženy.

Partnersky ohleduplnější přístup k léčbě sexuálních problémů a možnosti medicíny, která je schopná zjistit jejich příčiny a léčit je, nyní zlepšují podmínky k léčbě a výsledky léčby. Platí zde, že čím lepší celkový zdravotní stav, tím lepší vyhlídky na dobrý výsledek léčby.

Často se pacienti s těmito potížemi odhodlají k návštěvě lékaře až po dlouhé

době zbytečného trápení. Sexuální zdraví je součástí celkového zdraví, proto není zač se stydět. Sexuální potíže může mít v určité etapě svého života každý člověk, starší i mladý, muž i žena. S věkem se sexuální život člověka mění, to však vůbec neznamena, že mizí! Starším lidem se o poruchách sexuálních funkcí hůře mluví, což je pochopitelné.

Nejvýrazněji se projevuje nejčastější ze sexuálních poruch – **porucha erekce**. Muž i jeho partnerka zjistí nedostatečně pevné či příliš krátkou dobu trvající ztopoření penisu. Při vyšetření u lékaře by se pacient neměl stydět říci, že jej trápí sexuální potíže, i když jde třeba jen na pravidelnou kontrolu tlaku či glykémie k praktickému lékaři. Stydět se je lidské, v ordinacích jsou obvykle přítomny sestry. Není ostuda přiznat se ke studu a požádat o kontakt na lékaře, který se sexuálními potížemi zabývá. Pro ty úplně nejstydlivější jsou dostupné informace v telefonním seznamu či na internetu.

Terapie erektile dysfunkce

Léčba erektile dysfunkce zaznamenala rychlý – „dramatický“ vývoj zejména během posledních 25 let.

Hlavní milníky ve vývoji terapie ED:

- průkopnické práce světového významu **doc. MUDr. Václava Michala, CSc.**, který se zabýval revaskularizací kavernózních těles
- intrakavernózní podávání **vazoaktivních látek**, zejm. PGE-1
- **inhibitory 5. izoenzymu fosfodiesterázy** (PDE5) (sildenafil, tadalafil a vardenafil).

Tyto kroky měly význam zejména v tom, že umožnily efektivní terapii dosud těžko zvládnutelných potíží, a i když někdy nebyly optimálním řešením pro většinu pacientů (revaskularizační operace), byly neobyčejně důležité pro získávání informací o příčině potíží a pro změnu přístupu lékařské i laické veřejnosti k sexuálnímu problému.

Všechny léky mají své indikace, vedlejší nežádoucí účinky a procento úspěšnosti léčby. Volba bezpečného a účinného léku pro konkrétního pacienta („the right drug for the right patient“) je základní rozvahou v terapii erektilní dysfunkce.

Efektivní péče o postižené ED (erektilní dysfunkci) musí být založena na vyšetření pacienta z hlediska medicínského tj. z hodnocení jeho organického i psychického stavu. Tento postup je nyní také označován jako „holistický“ – snaží se o postižení všech souvislostí. Termín je výstižnější než nicneříkající slovo „komplexní“. Komunikace mezi pacientem a lékařem je na stejném stupni důležitosti jako objektivní vyšetření. Dotazníky jsou cennou pomůckou, která však nenahrazuje přímou komunikaci s pacientem. Komunikační priority lze dělit na:

- esenciální: lékař – pacient
- doporučené: lékař – partnerka
- očekávané: pacient – partnerka.

Komunikace je důležitá i mezi lékaři různých oborů, neboť řada z nich přichází do styku s pacienty s ED, která etiologicky souvisí s jejich celkovým základním onemocněním.

Vztah lékař – pacient a empatii lékaře nelze nahradit dotazníkem a přístrojovým vyšetřením.

Pocity milostné sebedůvěry, schopnosti navázat citový kontakt s partnerkou, ale i negativní faktory, jako pocit časové tísně a nutnosti „plánování“ milostné a sexuální aktivity, nelze hodnotit exaktně. Komunikace mezi lékařem a pacientem, pokud se na tyto problémy lékař pacienta ptá, nabývá zcela nových kvalit. Je nutno, aby vznikl určitý stupeň vzájemné důvěry.

Pacient od léčby sexuální dysfunkce očekává téměř vždy něco více, než je jen dosažení rigidity penisu dostačující k sexuálnímu styku. Z komerčního výzkumu trhu vyplývá, že 95 %

pacientů s erektilními potížemi kromě zlepšení erektility očekává zlepšení kvality partnerského sexuálního vztahu, obnovení či dosažení pocitu spontánnosti a vnitřního uspokojení.

Současné dotazníky jsou někdy velmi dlouhé a složité. Místo dotazníků o pěti (IIEF = mezinárodní index erektilních funkcí) až třiceti bodech (Sexual Encounter Profile) se nyní často prosazuje hodnocení efektu terapie jedinou otázkou, nazývanou GAQ = Global Assessment Question: „Zlepšila léčba během posledních čtyř týdnů Vaši erekci?“

Uspokojení je evidentně subjektivním pocitem pacienta, které souvisí i s jeho intelektuálním potenciálem, životním stylem, kulturními, sociálními a ekonomickými relacemi. Ovlivnit pocit uspokojení je jistě možné, není to však obvykle snadné.

Všechny diagnostické a terapeutické postupy mají své limity efektivity.

Po delší zkušenosti s léčbou sexuální dysfunkce terapeut zjistí, že pacienti velmi často neumí sami pro sebe formulovat to, co je trápí, natož pak hledat kauzální souvislosti. Orientují se někdy jen podle informací, které jsou jim šikovně „implantovány“ do vědomí (médií) a velmi často prezentují zástupné, simplifikované souvislosti, které mohou a nemusí s kauzalitou souviset (ať je organická, psychogenní, či smíšená – nejčastější).

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 **alexitií**. 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.

Velmi pozitivní je současný vývoj vedoucí ke konvergenci organického a psychogenního přístupu k pacientům. Senzitivnější přístup k pacientům spolu s možnostmi, které nabízí moderní farmakologie a biotechnologie vytváří novou perspektivu. V doporučení 1. mezinárodní konzultace o erektilní dysfunkci (Paříž, červenec 1999) je jednoznačně stanoven požadavek na posílení:

- základního a klinického výzkumu, – respektu ke kulturně, rasově a etnicky specifické epidemiologii ED
- vývoje nových léků ve všech lékových skupinách
- vývoje genové terapie,
- vývoje strategie prevence ED.

Prevalence erektilní dysfunkce je v různých studiích uváděna v rozsahu 19,2–52 % mužské populace. Procenta se liší v různých věkových skupinách a podle selekce

respondentů ve studiích. Ze souhrnu studií vyplývá, že nejméně jeden z pěti mužů má vlastní zkušenosti s erektilní dysfunkcí. Incidence erektilní dysfunkce výrazně stoupá s věkem – od 40. roku života, kdy je asi 10 % („Cologne Male Survey“, SRN, Braun 2000) s vzestupem na 34 % po 60. roce a 50 % po 70. roce života.

Příčiny ED jsou ve většině případů vícečetné. Z medicínského hlediska jsou nejdůležitější kardiovaskulární rizikové faktory. V Braunově „Kolínském studiu“ trpělo 20 % pacientů s ED diabetem, 30 % arteriální hypertenzí, 30 % kuřáctvím a 38 % pravidelně konzumovalo alkohol. Pritzkerova studie z r. 1999 zjistila u 20 % pacientů s ED poddiagnostikovaný diabetes mellitus, u 48 % pacientů hypertenzi, u 70 % pacientů zvýšené hladiny cholesterolu. Také Romeguere et al. (2000) referoval u 20 % pacientů s ED diabetes, u 26 % pacientů hypertenzi a u 76 % pacientů hyperlipémií. V druhé polovině života je velmi častou příčinou ED kombinace vaskulogenních, hormonálních a sekundárních kavernózogenních a psychogenních faktorů. K tomu přistupují faktory partnerské a společenské, přičemž u každého pacienta je jejich kombinace individuální („ED is uniquely“ – D. Hatzichristou, 2003). Ve druhé polovině života prokazatelně převažují v etiologii ED organické příčiny.

Diagnostická a terapeutická strategie erektilní dysfunkce směřuje k primárnímu cíli – určit etiologii ED a na základě příčiny stanovit **kauzální léčbu**, pokud je to možné (Wespes et al., 2002). Léčení organického nálezu samo o sobě nevede často k dostatečně rychlému zlepšení symptomatologie. Erektilní dysfunkce je výrazným stresujícím faktorem pro muže i jeho partnerku („tragédie ložnice“ – L. N. Tolstoj). Proto je tak výrazná poptávka po rychle působících substancích, i když je jejich účinek dočasný a zaměřený na symptomatologii, nikoli kauzalitu erektilní dysfunkce. Terapii kauzální a symptomatickou lze většinou velmi dobře synchronizovat tak, aby pacientovi bylo pomoci brzo, ale s perspektivou dlouhodobého řešení zdravotního stavu.

Diagnostické postupy mají na sebe racionálně navazovat ve službě terapii, podle zdravotního stavu a potřeb konkrétního pacienta.

Terapii lze orientačně rozdělit do tří strategických linií:

- I. linie: psychologicko – sexuologická podpora, symptomatická a kauzálně orientovaná léčba perorální
- II. linie: injekční či intrauretrální terapie, podtlakové erekční přístroje
- III. linie: léčba operační-cévní operace a penilní implantáty (protézy).

V řadě publikací se lze v posledních letech dočíst, že injekční a operační terapie ED nemá perspektivu. Není to pravda, stále je nemalé procento pacientů, jimž perorální terapie nestačí, a stále jsou pacienti s těžkým organickým postižením, kteří vyžadují operační léčbu. Bohužel se stále snižuje počet lékařů, kteří terapeutické postupy II. a III. linie ovládají.

Významným krokem ve výzkumu, diagnostice a léčbě pacientů trpících sexuálními dysfunkcemi jsou nové inhibitory izoenzymů fosfodiesterázy.

Patofyziologie a farmakologické ovlivnění erektilních funkcí

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 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 pro léčbu 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 (miničipku MUSE – u nás není v distribuci).

Dostupné perorální preparáty před uvedením sildenafilu měly účinek alfaadrenergní periferní + centrální (indolové alkaloidy = yohimbin), či působily hlavně v oblasti CNS (antidepresivum trazodon).

Výsledky léčby při perorálním podávání fentolaminu (VasomaxTM: alfa 2-lytický periferní efekt) a apomorfín hydrochloridu SL (UprimaTM: dopaminergní D2 centrální efekt) poněkud zklamaly očekávání, neboť byly srovnávány s klinicky účinnějším inhibitorem PDE-5 sildenafilem (ViagraTM), který ovlivňuje jinou fyziologickou kaskádu neurotransmiterů. Byly tedy srovnávány „hruška a jablka“.

Inhibitory PDE-5 změnily přístup k terapii erektilní dysfunkce, upozornily na možné souvislosti poruch erekce s onemocněním myokardu a koronárních cév (kardiovaskulárních onemocnění obecně) a umožnily léčbu poruch erekce již lékařům primární péče. Byla také stanovena určitá pravidla, která je nutno zachovávat, aby lék prospěl bez závažnějších vedlejších účinků.

Princip účinku inhibitorů

5. izoenzymu fosfodiesterázy:

Nyní jsou ve světě dostupné tři inhibitory PDE-5: sildenafil (ViagraTM), tadalafil (CialisTM) vardenafil (LevitraTM).

Sildenafil je v ČR k dispozici od r. 1999, tadalafil od dubna 2003, vardenafil od září 2003. Inhibitory PDE-5 jsou „periferními kondicionéry“. Působí na kavernózní svalovinu topořivých těles penisu. Aby mohly projevit svoji účinnost, je nutná sexuální stimulace. Jsou prvními léky, které v oblasti léčby erektilní dysfunkce přinesly nejsnadnější formu podání (per os) při relativně rychlém efektu (v řádu desítek minut) a účinnost trvající 3–5 hodin (sildenafil, vardenafil) až 24–36 hodin (tadalafil) po podání. Nežádoucí účinky způsobené zejména periferní vazodilatací jsou obvykle tolerovatelné a málokdy jsou důvodem k přerušení užívání. Současně se v souvislosti s inhibitory 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 nitráty a donory nitric oxidu. Pozornost je nutno věnovat i komerčně dostupným preparátům typu „poppers“, které lze zakoupit volně v obchodech s erotickými pomůckami, obsahujícími amylnitrit.

Účinnost PDE-5 inhibitorů

Z klinického hlediska je pro lékaře i pacienta důležitá možnost předpovědi účinku léku.

Oficiální informace udávají:

- **Sildenafil** – 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.
- **Tadalafil** – rozptýl účinnosti dle stupně závažnosti organické etiologie 72–86%. Zdroj: SPC Cialis 10 mg, 20 mg, 2003. Údaje o účinnosti sildenafilu a tadalafilu vycházejí z hodnocení pomocí GAQ („Global Assessment Question“), která je odpovědí pacienta na otázku: „Zlepšila léčba během posledních 4 týdnů Vaši erekci?“
- U **vardenafilu** je účinnost hodnocena jako procento pacientů, kteří dosáhli penetrace (zavedení penisu do pochvy): u psychogenně podmíněné ED 77–87%, u organicky podmíněné ED 64–75%. Zdroj: SPC Levitra 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Dalším parametrem, který je dostupný u tadalafilu a vardenafilu, ale nikoli u sildenafilu, je procento úspěšně dokončených pokusů

o pohlavní styk: tadalafil 75%, vardenafil 65%.

Je evidentní, že výsledky hodnocení závisí na použitých kritériích. Ta nejsou u všech léků stejná, proto se hůře srovnávají. Z údajů v SPC jednotlivých léků vyplývá, že z klinického hlediska bude pravděpodobně účinnost všech tří výše uvedených inhibitorů PDE-5 podobná.

Výše uvedená statisticky signifikantní data nemusí platit u konkrétního pacienta. Data zachycují většinové jevy, které lze zachytit v podobě známé Gaussovy křivky. Pacient může být zcela „vpravo“ či „vlevo“ na této křivce a jeho odpověď na léčbu nemusí odpovídat většinové reakci.

Z analýz etiopatogenetického nálezu pacientů s ED vyplývá, že s výraznějším organickým nálezem klesá účinnost preparátu. Týká se to postižení vaskulogenního, kavernózního i hormonálního. Fosfodiesteráza PDE-5 (pátý izoenzym) fyziologicky metabolizuje cyklický guanozinmonofosfát (cGMP). Cyklický GMP je produkován guanýlatcyklázou v důsledku působení nitric oxidu, prvního „messengeru“, který je uvolňován z nervového zakončení na kavernózní svalové buňce po sexuální stimulaci. Inhibitory PDE-5 se prodlouží biologický poločas cGMP, tím se zvýší relaxační kapacita kavernózní hladké svaloviny a zlepší se podmínky pro erekci. Proto se tedy inhibitory PDE-5 nazývají periferními kondicionéry. U poruchy arteriální perfuze a kavernózní inkompetence je nedostatečný efekt podmíněn hemodynamickými zákonitostmi. 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 sinusoideálních arteriol, které produkují významné periferní neurotransmitery. Je-li nedostatek svalových a endoteliálních buněk, a nedostatek neurotransmiterů (NO), nemůže se efekt hromadění cGMP po inhibici PDE-5 klinicky uplatnit.

Porovnání účinků inhibitorů PDE-5

Postupný příchod tří inhibitorů PDE-5 vyžaduje srovnání z hlediska účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti. Pacienti jsou stále více zásobováni mediálními marketingovými informacemi a aktivně se na tyto věci začínají ptát. Účinnost, bezpečnost a snášenlivost vyplývá z farmakokinetických a farmakodynamických vlastností léků, zejména z jejich

účinnosti a selektivity v inhibici PDE-5. Máme k dispozici opět údaje Gresserové a Gleitera (2002) – všechna tři farmaka se poměrně rychle vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Vrcholy plazmatických hladin jsou u sildenafilu a vardenafilu dosaženy do jedné hodiny, u tadalafilu do dvou hodin. Vstřebávání se děje hlavně v tenkém střevě, proto vyprazdňování žaludku hraje důležitou roli v čase nástupu účinku léků. Jídlo před požitím léku nezpůsobuje resorpci tadalafilu, redukuje a zpožďuje resorpci sildenafilu a vardenafilu, zejména pokud obsahuje více tuku. Biologická dostupnost léku vykazuje u všech inhibitorů PDE-5 jednotlivé výhody i určité nevýhody – po jedné p. o. dávce je uváděna vrcholná plazmatická koncentrace volného sildenafilu (100 mg) 18 ng/ml, tadalafilu (20 mg) 378 ng/ml, vardenafilu (20 mg) 19 ng/ml. Průměrné uváděné terminální poločasy – sildenafil 3–5 hodin, vardenafil 4–5 hodin, tadalafil 18 hodin.

Selektivita sildenafilu, vardenafilu a tadalafilu k fosfodiesterázám

Selektivita inhibitorů PDE-5 je vyjadřována v IC₅₀, tj. v koncentraci, kdy je inhibováno 50% aktivity enzymu. **Fosfodiesterázy** (PDE) se dělí do 11 skupin, dále do 21 podskupin, v nichž lze rozlišovat 53 variant. Hodnoty IC₅₀ jsou závislé na koncentraci cGMP, na zdroji a extrakčních metodách enzymů, na podmínkách reakce a množství vzorků a na všech dalších faktorech v probíhajícím experimentálním měření. Různé laboratoře se mohou tedy ve svých údajích dosti lišit. Z klinického hlediska je významná selektivita k 5. izoenzymu PDE, který je přítomen v kavernózní svalovině, svalovině cév, ve viscerální svalovině a v krevních destičkách (žádoucí i nežádoucí efekt farmaka), k 6. izoenzymu PDE (sítnice – tyčinky a čípky – nežádoucí efekt farmaka) a k 11. izoenzymu PDE (svalovina kosterní, srdeční, cévní, viscerální, hypofýza, varlata, játra a ledviny) – možná souvislost s nežádoucím efektem farmaka.

Selektivitu tří inhibitorů PDE ukazuje tabulka 1.

Ke klinické signifikantnosti hodnot IC₅₀

Hodnoty IC₅₀ prezentované u sildenafilu ve čtyřech jednotlivých publikacích (Gresserová, Gleiter 2002):

- Ballard et al. 1998 – 3,5 nM

- Turko et al. 1999 – 4 nM
- Saenz de Tejada et al. 2001 – 6,6 nM
- Bischoff et al. 2001 – 8,5 nM.

Je patrné, že měření se velmi liší ve svých výsledcích.

Z údajů o selektivitě vyplývá, že nejúčinnějším inhibitorem PDE-5 je vardenafil, což se projevuje i v dávkování léků pro klinické užití:

- sildenafil 25–50–100 mg
- tadalafil 10–20 mg
- vardenafil 5–10–20 mg.

Při hodnocení efektivity a tolerance léku je pak nutno srovnávat srovnatelné, equipotentní (tj. srovnatelné klinicky účinné) dávky těchto farmak.

Efektivita PDE-5 inhibitorů

Z dostupných přehledů efektivity vyplývá, že všechny tři zmíněné PDE-5 inhibitory jsou klinicky účinné. Jejich účinnost je ve velkých souborech většinou srovnatelná, liší se často v souborech s různými hledisky výběru pacientů. Biologické poločasy a délka účinku jsou u sildenafilu a vardenafilu z klinického hlediska srovnatelné. U tadalafilu, který má ve srovnání s předchozími dvěma substancemi odlišnější molekulu, je poločas a klinický efekt delší.

Tolerance PDE-5 inhibitorů

Typickými vedlejšími účinky PDE-5 inhibitorů jsou bolesti hlavy, návaly krve do hlavy („facial flushing“), kongesce nosu a dyspepsie. U všech tří zmíněných PDE-5 inhibitorů jsou dle stávajících studií přibližně stejně časté, stejně výrazné a stejně závislé na dávce. Velké, srovnávací, randomizované, dvojité zaslepené studie jsou zatím vzácné. Bude zajímavé, jak se projeví různé biologické poločasy, různá selektivita k izoenzymům PDE a různá biologická dostupnost farmak na účinnosti, toleranci a výskytu vedlejších účinků při dlouhodobém hodnocení těchto farmak. Sildenafil i vardenafil slabě inhibují PDE-6. Zrakové změny byly popisovány u obou substancí ve vyšších dávkách. Pacienti s retinitis pigmentosa a proliferativní retinopatií jsou proto z terapie vyloučeni. Tadalafil inhibuje PDE-11 více ve srovnání s ostatními dvěma substancemi. Fyziologický význam této inhibice nebyl ještě v dlouhodobějším hodnocení potvrzen. Bolesti v zádech a svalectech, popisované jako vedlejší účinky léčby inhibitory PDE-5, mohou souviset s inhibicí PDE-11 i PDE-5.

Interakce, kontraindikace a rizikové skupiny pacientů pro léčbu PDE-5 inhibitory

Interakce všech tří PDE-5 inhibitorů s jinými substancemi prostřednictvím kaskády mediátorů NO/cGMP jsou podobné. Potencují hypotenzivní a antikoagulační efekt nitrátů a NO donorů, což bylo opakovaně prokázáno. Proto u všech tří PDE-5 inhibitorů platí, že je nelze podávat současně s nitráty a NO donory. Všechny tři substance jsou metabolizovány cestou cytochromu P 450 CYP 3A4, proto je třeba zvážit snížení dávky při současném užívání inhibitorů tohoto cytochromu, jako jsou inhibitory proteáz (při HIV), erythromycin a ketokonazol.

Kontraindikace podání všech tří PDE-5 inhibitorů jsou podobné:

- Pacienti, u nichž není z medicínského hlediska vhodná sexuální aktivita, tj. nemocní s těžkým kardiovaskulárním onemocněním, stejně jako pacienti po právě proběhlém infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě, by měli být z léčby ED vyloučeni.
- Pacienti se závažnou kardiální příhodou v uplynulých 6 měsících.
- Pacienti, kteří užívají nitráty či donory nitric oxidu.
- Všechny inhibitory PDE-5 mají mírný vazodilatační a hypotenzivní efekt, proto by neměly být podávány při výrazné arteriální či ortostatické hypotenzii, při aortální stenóze a hypertrofické obstrukční kardiomyopatii.
- Pacienti s retinitis pigmentosa a proliferativní retinopatií (sildenafil a vardenafil).
- U pacientů s klinicky závažným onemocněním jater, ledvin, koronárních arterií a poškozením CNS je nutno velmi pečlivě a individuálně vážit indikaci k medikaci PDE-5 inhibitory.

V klinických studiích s jednotlivými PDE-5 inhibitory byly z etických a morálních důvodů postupně vylučovány jednotlivé rizikové skupiny pacientů, takže výsledky studií jsou často obtížně srovnatelné. Statistické závěry, které jsou přijímány při této preselekcii pacientů, pak nemusí odpovídat klinické medicínské praxi.

Rizikové skupiny pacientů

PDE-5 inhibitory mají mírný hypotenzivní účinek, maximálně o 5–10 mmHg. Vyšší věk, poškození renálních a hepatálních funkcí je spojeno s delším biologickým poločasem PDE-5 inhibitorů. Diabetes mellitus a sexuální aktivita sama o sobě jsou spojeny s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. Tyto faktory je nutno vzít v úvahu při indikaci terapie těmito farmaky. Dle údajů FDA nebyla prokázána zvýšená mortalita mezi pacienty, kteří užívali sildenafil, ve srovnání s obecnou populací.

Tabulka 1.

	Sildenafil IC ₅₀	Vardenafil IC ₅₀ , nmol (x selektivita)	Tadalafil IC ₅₀
PDE-5	3,5 (1)	0,14 (1)	6,7 (1)
PDE-6 tyčinky	37 (11)	3,5 (25)	1 260 (187)
čípky	34 (10)	0,6 (4)	1 300 (193)
PDE-11A	2 730 (780)	162 (1160)	37 (5)

Pokud v časové spojitosti s užitím sildenafilu došlo k úmrtí, bylo možno je vysvětlit zcela na základě normální mortality u mužů dané věkové skupiny. Pro ostatní PDE-5 inhibitory zatím takovéto závěry nejsou k dispozici. Sildenafil je nejdéle klinicky užívaným PDE-5 inhibitorem k perorální léčbě erektilní dysfunkce. Řadu dalších údajů (a také farmak) přinese čas a medicínský výzkum.

Pro predikci klinického efektu terapie z hlediska pacienta (lékař hledí na problém očima pacienta) je nutné vysvětlení reálných očekávání výsledků terapie. Snížení efektu inhibitorů PDE-5 koreluje se sníženou hladinou androgenů. Nedostatek testosteronu prokazatelně snižuje aktivitu NO-syntázy 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. Inhibitory PDE-5 neovlivňují sexuální apetenci, touhu, libido, „sexuální náboj“ pacienta. 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 andropenií (nedostatkem mužských pohlavních hormonů např. pro maldescenzus varlat). 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“). Inhibitory PDE-5 se dobře zařazují do spektra medikací směřujících k dosažení tohoto cíle, pokud jsou správně indikovány.

S příchodem inhibitorů 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.

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:

1. Kromě rizik komplikací plynoucích z účinku léků, kterým je možné velmi dobře předejít dodržováním indikace a kontraindikací, je zde **velké riziko poddiagnostikování příčiny erektilní dysfunkce**. Jde hlavně o cévní postižení pohlavních orgánů a pánve. Arterioskleróza je často generalizovaná, může postihnout ve vyšším věku současně myokard a cerebrovaskulární systém s interní a psychiatrickou symptomatologií. Řada pacientů staršího věku trpí sexuální dysfunkcí v rámci komplexu parciální deficiencie androgenů starších mužů – „PADAM“ s celkovými zdravotními následky. Sem patří také negativní změny nálady (dysforie) a depresivně působící pocity únavy, mrzutosti a zbytečnosti.

Karcinom prostaty se vyskytuje u 5–10 % mužů ve věku 50–60 let, a s každou dekádou stejné procento přibývá (Tanagho, Mc Aninch 1995). Příkladem ED a karcinomu prostaty, které nejsou jen časovou shodou na sobě nezávislých postižení, je kazuistika uvedená na závěr tohoto příspěvku.

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).

Erektilní funkce byla Fisherem (1st International Levitra Symposium, květen 2003, Praha) označena za **barometr zdraví muže**.

Mezi muži s ED lze nalézt až 36 % mužů s hypertenzí, 17 % mužů s onemocněním koronárních cév, 29 % mužů se zvýšenou cholesterolemíí, 14 % mužů s diabetem, 25 % mužů s depresí či anxiétou

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

2. **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.

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 vyšetření pro sexuální (erektilní) dysfunkci mělo být vyšetření **psychosexuální**.

Partnerské vztahy trpí sexuální dysfunkcí téměř vždy. Při léčbě potíží je třeba myslet na

partnerské vztahy, komunikaci a zvládat umění kombinace psychoterapie a farmakoterapie při znalosti možností nových léků.

Na 6. kongresu Evropské společnosti pro sexuální medicínu (ESSM) v Istanbulu v říjnu 2003 byly prezentovány výzkumné práce s novými PDE-5 inhibitory – **NCX-911**, který současně s inhibicí PDE-5 uvolňuje ve tkáni penisu NO, a **DA 8159** – jejich účinnost byla popisována zatím jen v pokusech na zvířatech.

Bylo zde prezentováno také mnoho studií, srovnávajících klinickou efektivitu nyní dostupných inhibitorů PDE-5. Často byla zřejmá nejednoznačnost výsledků v sestavách s menším počtem pacientů. Byla také přednesena zajímavá práce popisující kombinaci terapií inhibitorů PDE-5 a androgeny (tadalafilem a testosteronem – Yasassin, Diede, Traish – Německo).

Kazuistika urologicko-onkologicko-andrologická

Muž, věku 62 let, ve velmi dobrém biologickém stavu. Přichází k vyšetření pro potíže s erekcí, trvající asi šest měsíců, s progresí hlavně v posledních třech měsících. Rigidita penisu nedostatečná, na hranici možností vaginální imise, s klesající tendencí během styku. Ranní erekce zřídka, potíže s dosažením erekce i při masturbaci, subjektivně významně hodnocena obava ze selhání při styku. Frekvence styku jednou za 10 až 14 dnů, zaznamenala pokles. Ženatý 37 let, manželka mladší o 4 roky, vztah harmonický, bez konfliktů. Pokles chuti k sexuální aktivitě nezaznamenal, ejakulační potíže a problémy s prožíváním orgazmu také ne. Pacient nemá žádné potíže s močením. Anamnesticky bez závažných onemocnění srdce, cév, ledvin, jater a slinivky. Operační anamnéza – inguinální hernie, fraktura pravého hlezna. Léky trvale neužívá, alergický na léky není. Kouření s přestávkami i několika let, maximálně do 10 cigaret za den. Potíže s varlaty, s plodností nikdy neměl (dcera věku 37 let). Otec zemřel na infarkt myokardu ve věku 82 let, byl operován pro zbytnění prostaty. Matka zemřela na komplikace diabetu ve věku 64 let – postižení ledvin. Dvě sestry bez zdravotních potíží.

Klinický nález: habitus, distribuce tuku a ochlupení maskulinní, prsy palpacně bez rezistencí, bez gynekomastie. Tkáň kavernózních těles, zevní ústí uretry a předkožka klinicky bez patologie. Testes oboustranně se snížením tonu, bez zmnožení tkání a tekutiny v obalech, Valsalvův manévř negativní. Varixy na obou dolních končetinách, více vlevo. TK 161/96, P 64/min. regul., měřeno po ukončení vyšetření.

Per rektum: široká, symetrická, dobře ohraničená prostata, levý lalok tvrdý, hladký, ohraničený.

Sonografie: penis – homogenní kavernózní tkáň, ztlustění stěn kavernózních arterií mírného stupně, bez kalcifikací.

Testes: homogenní, volumetrie – dx. 19,9 ccm, sin. 16 ccm. V obalech malé množství volné tekutiny do 10 mm, vény bez dilatace, bez reakce na Valsalvův manévř, lumen žilní vpravo 2 mm, vlevo do 2,5–3 mm. Epididymis bez patologie.

Transrektální sonografie prostaty: volum prostaty 45 ccm, centrálně patrná expanze tranzitorní zóny s lemem prostatolitů. Posterolaterálně vlevo hypoechogenní ložisko průměru 15 mm, s dobrým ohraničením kapsulou prostaty, lokalizace koresponduje s palpačním nálezem per rektum. Semenné vajíčky bez retence sekretu, bez známek dilatace či infiltrace.

Dopplerovské farmakodynamické vyšetření: po intrakavernózní injekci 10 mikrogramů alprostadilu a AV stimulaci promptní reakce, plná rigidita do 5 minut po podání, pokles počínající po 20 minutách, po 90 minutách ještě subjektivní pocit 50–60 % rigidity. Dopplerovsky bez známek kavernózní inkompetence, bez signifikantní arteriální obstrukce, turbulence arteriální odpovídající arteriosklerotickým změnám kavernózních arterií mírného stupně. Reakce odpovídá neurogennímu poškození, které se nápadně podobá nálezům u mužů po radikální prostatektomii.

Vyšetření hormonálního prostředí a PSA: hladina celkového a biologicky dostupného testosteronu relativně snížena (celkový testosteron 16,6, norma 10,4–45 nmol/l, free

testosteron 42,8, norma 20–150 pmol/l, SHBG 42, norma 10–100 nmol/l, free androgen index 40,2) Hodnota tPSA 15,5 (norma 0–4 ug/l), poměr f/tPSA 10,3 % (norma 19–100 %).

Histologické vyšetření biopsie prostaty provedené pod sonografickou kontrolou: ve vzorcích číslo 5, 6 a 8 nalezeny struktury mikroacinózního a kribiformního adenokarcinomu prostaty, G3+G4=G7. U pacienta byla indikována radikální prostatektomie, byla provedena s dobrou perspektivou kurativního výsledku léčby. Po operaci dosavadní rekonvalescence bez komplikací. Od první návštěvy pacienta do radikální prostatektomie uplynulo 6 týdnů.

Neurogenně podmíněná ED byla v přímé souvislosti s karcinomem prostaty, který se projevil prvním příznakem – poruchou erekce.

Na závěr této kazuistiky opakujeme, že pacient přišel do ordinace „jenom“ pro potíže s erekcí. Neměl dysurie, evakuační mikční problémy, hematurii, žádné „klasické“ močové potíže. Symptomatická terapie bez řádného vyšetření a léčby by mu v tomto případě mohla zkrátit život o mnoho let.

Resumé: vždy je nutné pátrat po příčině potíží.

Ženy mají také své sexuální potíže, ale oproti mužům mají jednu výhodu – dlouhá léta fungující, zavedený samostatný obor medicíny – gynekologii. Obor, pečující o muže – andrologie (andros = řecky muž), se u nás vyvíjí v posledních letech. Výsledky práce českých andrologů jsou zcela srovnatelné s vyspělým světem. Specializovaných lékařů je však u nás dosud málo, současný zdravotnický „systém“ jim nedává dobré podmínky.

Z léků, vyvinutých ve světě k léčbě sexuálních dysfunkcí, jsou u nás dostupné téměř všechny. Jak bylo zmíněno na začátku, jde o to, vybrat správné léky pro určitého pacienta. Lékař se řídí příčinou potíží podle starého latinského přísloví: „felix qui potuit rerum cognoscere causas“ (šťastný ten, kdo je schopen rozpoznat příčiny věcí) a podle Hippokratovského „primum non nocere“ (především neškodit). Aby mohl rozpoznat příčiny, musí provést potřebná vyšetření, kterých se dnes pacient nemusí bát. Léků se také není třeba bát – pokud jsou podávány správně, nemohou uškodit. Je však nutno myslet na individuální zdravotní stav pacienta a individuální odpověď na lék. Určitým problémem může být cena léků, neboť často nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Většinou je možnost volby mezi více či méně nákladnými medicínskými postupy.

Z doby, kdy těchto léků nebylo, citujme pasáž z paměti Giacoma Casanovy: „...krátili jsme si dlouhou chvíli po jídání ústřic, a to tak, že jsme si je podávali z úst do úst. Ona je podávala svým jazykem do mých úst, a já jsem je přinášel svými ústy k jejím rtům. Bylo to přesladké, a věřím, že není smyslnější a rozkošnější hry mezi dvěma zamilovanými...“.

V dnešní uspěchané době bohužel partneři mají málo času jak na sebe navzájem, tak na shánění sladkých ústřic.

Velmi cenné jsou informace – i jejich shánění zabere mnoho času. Podstatně dostupnější než ústřice je dnes internet:

- stránky pro pacienty: www.sexproblemnet.cz
- stránky pro lékaře: www.androjournal.cz.

Literatura u autora.