

Erektilní dysfunkce po operacích v malé pánvi. Současné možnosti léčby – rehabilitace penisu

MUDr. Martin Sutorý, CSc.

Úrazová nemocnice, Klinika traumatologie LF MU v Brně

Poškození neurovaskulárních struktur při pánevních operacích je příčinou okamžité ztráty zejména reflexní noční erekce. To vede k poklesu průměrné tenze pO_2 , rychlému rozvoji ireverzibilních vibroproduktivních pochodů s následným vznikem venózního úniku, který i po reinervaci fixuje erektilní dysfunkci. „Rehabilitace penisu“, pro kterou zatím nejsou stanovena pevná pravidla, má za cíl udržet oxygenaci tkání penisu, než dojde k nástupu spontánní erekce. Za základ terapie je zatím považováno podávání inhibitorů 5-fosfodiesterázy (iPDE5). Intrakavernózně aplikované prostaglandiny E_1 (PGE1) jsou alternativou nebo nutností u pacientů s úplnou denervací. Současné podávání statinů (Atorvastatin) snižuje náklady rehabilitace. Navzdory předpokladům a povzbudivým prvním referencím o rehabilitaci penisu jsou skutečné obecně přijatelné vědecké důkazy o její prospěšnosti zatím nevelké.

Klíčová slova: rehabilitace penisu, erektilní dysfunkce, radikální prostatektomie, nízká přední resekce rekta.

Erectile dysfunction after pelvic floor operation. Current therapy – penile rehabilitation

Because of the damage to the neurovascular pathways after pelvic floor operation, patients lose their natural nocturnal erections. This results in decrease in average pO_2 tension of the penis tissue and in fast development of fibrosis, which is the cause of venous leak that fixates erectile dysfunction. Penile rehabilitation, for which there are no fixed rules yet, is designed to increase pO_2 in the penis so that the penile tissue is maintained until spontaneous erection occurs. Chronic dosing of phosphodiesterase-5 inhibitors (iPDE5) is commonly used as the basis of therapy. Intracavernously applied prostaglandin E_1 (PGE-1) is a possible alternative or a method of choice in patients with complete denervation. Combination with statins (Atorvastatin) decreases the costs of therapy. Despite the enthusiasm about penile rehabilitation therapy, current scientific evidence based on clinical trials is still limited.

Key words: penis rehabilitation, erectile dysfunction, radical prostatectomy, low anterior rectal resection.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(6): 328–331

Úvod

Úkolem článku je poukázat na nové poznatky v patofyziologii erekce a jejich uplatnění v terapii erektilní dysfunkce (ED), zejména v případech náhlé poruchy nervového či cévního zásobení penisu tak, jak k tomu dochází u pánevních operací. I přes rozvoj nových operačních a diagnostických technik je ED stále problémem asi u 20–40 % pacientů po nízkých resekcích rekta či radikálních prostatektomiích (1, 2, 3). Teoretické předpoklady varují, že pozdní zahájení terapie ED u těchto nemocných podstatně snižuje šance na pozdější obnovení erekce.

Patofyziologie erekce

Erekce je neurovaskulární děj, jehož základní podmínkou je kromě normálního nervového a cévního zásobení i zachování struktury tkání penisu, zejména jejich elasticity a roztažnosti. Nervový impuls spouští kaskádu procesů vedoucích k uvolnění hladkých svalových struktur kavernózních těles a neporušené arteriální zásobení umožňuje jejich naplnění krví. Naplněná kavernózní tělesa stlačí žíly penisu probíhající mezi nimi a tunika albuginea, dojde k okluzi odtoku krve a neochabující erekci až do chvíle,

kdy je snížen přívod arteriální krve na podkladě přerušení nervové stimulace.

Na poruše erekce se účastní následující vlivy:

1. psychogenní vlivy
2. poškození nervového zásobení
3. poškození arteriálního zásobení
4. porucha elasticity a kompresibility topořivých těles penisu.

Možnost vlivu psychogenního faktoru je nepochybná. Přítomnost stomatu, změna životních priorit u onkologických pacientů, mutilující jizvy, aplikace adjuvantní onkologické terapie, potíže s kontrolou močení či stolice – to vše jsou faktory, které na psychiku rozhodně vliv mají (4, 5). Psychogenní poruchy však nevedou k poruše reflexní noční erekce a následným strukturálním změnám.

Jako hlavní faktor vzniku ED po pánevních operacích je považováno neurovaskulární poškození. Z hemodynamického hlediska se penis v neztopořeném stavu chová jako velká žíla a parciální tlak kyslíku (pO_2) v něm dosahuje asi 40 mm Hg. Ve ztopořeném stavu se pak výrazně arterializuje a pO_2 stoupá na hodnoty kolem 100 mm Hg. Výsledný „průměrný“ pO_2 ve tkáních penisu je pak dán frekvencí erekcí

během 24 hodin. Největší podíl na arterializaci kavernózní tkáně mají noční reflexní erekce, kterých je za normálních okolností 3–6. Přerušením nervového či cévního zásobení penisu během pánevních operací je prakticky ihned přerušena erektilní funkce. Zejména se snižuje četnost a intenzita „trénujících“ nočních erekcí. Průměrný parciální tlak kyslíku v topořivé tkáni penisu náhle poklesá a tím dochází k jejich relativní hypoxii (6).

Experimentálně bylo prokázáno, že již od 2. dne po **přerušení kavernózních nervů**, dochází k apoptóze buněk hladkého svalstva a endotelu s následnou rychlou vazivovou přeměnou (7). Zvyšuje se tvorba kolagenu typu I, III a tvorba fibrogenických cytokinů, jako je růstový faktor TGF- β (transforming growth factor) (6). V elektronovém mikroskopu je pozorovatelná retrakce endotelií (8). Experimentálně bylo prokázáno, že s poklesem oxygenace poklesá tvorba cAMP a prostaglandinu E_1 (PGE1), stěžejních mediátorů průběhu erekce. PGE1 je přitom hlavní látkou, která tlumí profibrogenní aktivitu TGF- β (9). Nedostatečná produkce PGE1 výrazně odtlumí profibrogenní aktivitu. Laboratorní pokusy na zvířatech v hyperbarické komoře výše uvedené potvrzují (10). Výsledkem

všech procesů je nárůst fibrotizačních pochodů ve tkáních penisu s následnou poruchou elasticity jak topořivých těles, tak snížení kompresibility penilních vén a vznik **ireverzibilního venózního uniku**, který podstatným způsobem ovlivňuje konečnou schopnost erekce (6).

Možnost přerušení nervového zásobení u pánevních operací je na několika úrovních (11), avšak v převážné většině dochází k poškození kavernózních nervů (12). Poškození přitom může být různého rozsahu – od pouhého zhmoždění nervů až po jejich úplné přerušení s možností reinervace až po 24 měsících (13).

Je přitom obecně známou skutečností, že orgány zbavené nervového zásobení podléhají strukturálním změnám – atrofii tkání. Pokud není včas zahájena funkční rehabilitace, změny pokračují a stávají se ireverzibilními. Jako hraniční doba pro úspěšnou reinervaci končetin je udáván jeden rok. Pozdější obnovení nervového nebo cévního zásobení již stav nezlepší. Pravidelné pasivní nebo elektricky stimulované cvičení denervovanou částí těla obvykle těmto změnám zamezí a navíc stimuluje reinervaci jak ve smyslu urychlení tak správného zapojení neuronů.

O důležitosti neporušeného cévního zásobení pro dosažení erekce dnes není pochyb. Poslední dobou se však stále více hovoří i o důležitosti **neporušeného atypického cévního zásobení, které představují akcesorní pudendální arterie (APA)**. Frekvence jejich výskytu je častá (6, 14). V nejdůležitější studii Breza (15) prokázal jejich přítomnost u 7 z 10 kadaverózních preparátů s tím, že ve všech případech byly hlavním zdrojem arteriálního zásobení topořivých těles. APA odstupují variabilně z femorálních, obturatorních, vezikálních nebo ilických arterií a běží nad levátorem (6, 14). Zachování APA při radikální prostatektomii zkrátilo čas do nástupu spontánní erekce a zvýšilo její kvalitu (6, 14).

Stejně jako u reinervace existuje patrně i u cévního zásobení možnost adaptace na nové hemodynamické poměry vyžadující určitý čas, po který jsou tkáně penisu vystaveny relativní hypoxii. Po toto období je třeba zabezpečit správnou oxygenaci tkání penisu tak, aby byly zastaveny fibroproduktivní pochody a penis se „dožil“ obnovení spontánní funkce v uspokojivé kondici. K tomuto cíli spějí postupy, které jsou v současné literatuře označovány jako rehabilitace penisu.

Rehabilitace penisu

Tímto pojmem jsou označovány postupy, které se snaží zabezpečit správnou oxygenaci penisu a zároveň stimulaci funkce facilitovat reinervaci penisu.

Jednotná pravidla pro rehabilitaci erekce dosud neexistují. Její zahájení by mělo být velmi časně, protože první strukturální změny začínají již velmi záhy po poranění (6, 7). Principem rehabilitace je medikamentózní podpora erekce až do doby, než se objeví erekce spontánní tj. po dobu 6–24 měsíců (13). Avšak i v případech, kdy k obnově spontánní erekce nedojde, „rehabilitovaný“ penis vyžaduje k dosažení erekce nižší dávky léků (16).

Za základní prostředek považuje většina autorů podání iPDE5. I když jejich podání v případě úplné denervace často samo nevede k erekcí (12, 17), uplatní se jejich pozitivní vliv na zvýšení pO_2 v kavernózní tkáni a protektivní vliv na svalstvo a endotelie (18). Pod jejich vlivem se zvýší schopnost relaxace hladké svaloviny i za snížené tenze pO_2 a usnadní se i účinek intrakavernózně aplikovaných prostaglandinů (16). Časné podání iPDE5 a/nebo intrakavernózních injekcí PGE1 urychlilo ve všech studiích nástup spontánní erekce, zlepšilo reaktivitu a snížilo dávku nutné medikamentózní podpory v dalším průběhu (6, 16). Současné podávání intrakavernózních injekcí je přitom indikováno zejména tam, kde je efekt iPDE5 na erekcí malý a při primárním podezření z úplné denervace. Studie McCullougha a spol. (19) prokazuje podstatně větší efekt na návrat erektální funkce po každodenním večerním podání 100 mg Sildenafilu oproti 50 mg a potvrzuje korelaci restituce erektální funkce s kvalitou a frekvencí nočních erekcí. Jiné koncepty pracují s podáváním 50–100 mg Sildenafilu 3–4x týdně resp. 2–8 mikrogramů PGE1 samostatně, ale i v kombinaci (6, 16). Ačkoli je zahájení terapie doporučováno co nejdříve, ve studiích byla z metodologických důvodů obvykle zahajována terapie v 2.–4. týdnu od operace nebo současně s propuštěním do domácího léčení (19). Užití vakuumerekce jako samostatné metody k rehabilitaci penisu není doporučováno, protože po její aplikaci dosahuje pO_2 v kavernózních tělesech venózních hodnot (6). V další studii autoři informují o pozitivním vlivu podávání statinů (Atorvastatin 10mg) v prvních 90 dnech od operace na urychlení návratu erektální funkce. Statiny stejně jako iPDE5 zvyšují aktivitu kysličníku dusného na nervových zakončeních a působí protektivně na endotel topořivých těles, přitom jejich cena je nižší. Jako finančně optimální se jeví bazální terapie statiny s příležitostně podáváním iPDE5 (20).

V jednom z posledních souhrnných článků na téma rehabilitace penisu (21) autoři velmi kriticky hodnotí metodologické nedostatky dosud provedených studií a vyzývají k velmi

opatrnému pokračování získávání pacientů k rehabilitačnímu režimu, dokud nebudou k dispozici definitivní výsledky vědeckých výzkumů. Citují Montorziho studii s vardenafillem (22), která neprokázala rozdíl v účinku při rehabilitaci při srovnání podávání placebo, „on demand“ podání a každodenního podávání na noc. Tyto výsledky však nepopírají skutečnost, že efekt inhibitorů je zejména u úplné denervace špatný a jejich podání pouze „připraví půdu“ pro současné užití PGE1, jejichž dávka pak může být nižší a tím lépe subjektivně tolerovaná, jak prokázaly studie jiné (16).

Na základě všech výše uvedených skutečností navrhuje autor tohoto článku následující pravidla:

Zásady rehabilitace penisu

- zahájit terapii co nejdříve (ihned po stabilizaci zaživacího traktu a oběhu pacienta)
- za základ terapie zvolit iPDE5 s takovým dávkováním a farmakokinetikou, aby bylo dosaženo spíše vyšších terapeutických hladin, a to zejména v nočních hodinách
- snažit se o dosažení erekce stimulací ve fázi bdělosti, pokud porucha erekce není úplná
- v případě, že není vůbec odezva na podání iPDE5, přidat intrakavernózně pravidelně aplikovaný PGE1 či přejít na monoterapii
- v případě neúplné odpovědi na chronické podávání iPDE5, přidat PGE1 či malou bolusovou dávku iPDE5 s krátkým poločasem těsně před stykem či stimulovanou erekcí
- kombinaci terapií se statiny nasadit po dohodě s internistou – základem je malá dávka statinu a „on demand“ užívání iPDE5.

V duchu výše uvedeného, dle subjektivního názoru autora i finančních relací v naší republice, se jeví pro rehabilitaci penisu jako optimální denní terapie iPDE5 s dlouhým poločasem eliminace. Ta se prakticky neliší od klasické terapie ED těmito preparáty, pouze by měla být zahájena co nejdříve po operaci. Teoreticky by tato terapie měla zajistit vysokou kontinuální hladinu inhibitoru, umožňující jak stimulovanou, tak reflexní noční erekcí. V případě potřeby umožňuje přidání bolu PGE1 či iPDE5 s krátkým poločasem eliminace před plánovaným stykem či stimulovanou erekcí, pokud bazální hladina inhibitoru k dosažení dostatečného ztopoření nestačí.

Ačkoli **psychogenní faktor** obecně není při vzniku ED po pánevních operacích považován za hlavní, může sehrát významnou roli právě v promeškání včasného zahájení rehabilitační terapie. V tomto směru je třeba zahájit širokou

edukační kampaň u všech lékařů, zejména chirurgů, onkologů, ale i u sexuologů a zejména pacientů samotných. Pacient musí být ihned po zjištění diagnózy, s dostatečnou rezervou před operací či jinou terapií, předán do komplexní péče sexuologa, který by jej měl citlivě informovat o možnostech a současných názorech na rehabilitaci erekce a to i v době, kdy mysl pacienta i všech kolem je upnuta především na řešení život ohrožujícího onkologického onemocnění. Vhodně vedenou psychoterapií tak pacient získá možnost včasného zahájení terapie ED a současně se upevní jeho přesvědčení o úspěchu terapie základního onemocnění.

Závěr

Navzdory teoretickým předpokladům, výsledkům základního výzkumu a četným literárním sdělením není zatím rehabilitace penisu všeobecně přijímanou léčebnou metodou, podloženou jednoznačnými vědeckými důkazy větších klinických studií (21).

Neexistují práce, které by jednoznačně stanovily optimální typ iPDES, jeho dávku, frekvenci podávání, optimální čas k zahájení terapie či jednoznačné pravidlo pro kombinaci se statiny či prostaglandiny.

Žádná z publikovaných studií však neprokázala po rehabilitaci penisu zhoršení ED. V duchu tohoto závěru by měli být naši pacienti včas informováni tak, aby v případě zájmu mohla být tato terapie s dostatečnou rezervou připravena ještě před operačním výkonem.

Literatura

1. Kim NK, Aahn TW, Park JK, et al. Assessment of sexual and voiding function after total mesorectal excision with pelvic

autonomic nerve preservation in males with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(9): 1178–1178.

2. Liang JT, Lai HS, Lee PH. Laparoscopic pelvic autonomic nerve-preserving surgery for patients with lower rectal cancer after chemoradiation therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14(4): 1285–1287.

3. Zippe CD, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin North Am* 2007; 34(4): 601–618.

4. Šrámková T. Sexualita onkologicky nemocných. *Sexuologika – Sexology* 2008; 8(1): 33–38.

5. Šrámková T, Sutory M. Erektální dysfunkce a další sexuální poruchy u nemocných se stomií. *Onkologická péče* 2006; 10: 2–5.

6. Mulhall JP. Penil rehabilitation following radical prostatectomy. *Current Opinion in Urology* 2008; 18: 613–620.

7. User HM, Hairston JH, Zelnar DJ, et al. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 169: 1175–1179.

8. Klein LT, Miller MI, Buttyan R, et al. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol* 1997; 158: 626–630.

9. Moreland RB, Albadawi H, Bratton C, et al. O₂-dependent prostanoid synthesis activates functional PGE receptors on corpus cavernosum smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(2): 552–558.

10. Muller A, Tal R, Donohue JF, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on erectile function recovery in a rat cavernous nerve injury model. *J Sex Med* 2008; 5: 562–570.

11. Sutory M. Sexuální dysfunkce u mužů po operacích kolo-rectálního karcinomu. *Novinky v prevenci a terapii. Rozhl Chir* 2009; 88(6): 319–324.

12. Lindsey I, Mortensen NJ. Iatrogenic impotence and rectal dissection. *Br J Surg* 2002; 89: 1493–1494.

13. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. Early penile rehabilitation following radical prostatectomy: Cleveland clinic experience. *Int J Impot Res* 2008; 20(2): 121–126.

14. Mulhall JP, Secin FP, Guillionneau B. Artery sparing radical prostatectomy – myth or reality? *J Urol* 2008; 179: 827–831.

15. Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, et al. Detailed anatomy of penile neurovascular structures – surgical significance. *J. Urol* 1989; 141: 437–443.

16. Nandipati K, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res* 2006; 18(5): 446–451.

17. Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthetase – containing ner-

ves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol* 1995; 153: 1722–1727.

18. Mulhal JP, Müller A, Donohue JF, et al. The functional and structural consequences of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrat. *J Sex Med* 2008; 5: 1126–1136.

19. McCullough AR, Levine LA, Padma-Nathan H. Return of nocturnal erections and erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy in men treated nightly with sildenafil citrate: subanalysis of a longitudinal randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2008; 5(2): 476–484.

20. Hong SK, Han BK, Jeong SJ, et al. Effect of statin therapy on early return of potency after nerve sparing radical retro-pubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 178(2): 613–616.

21. Brewer ME Jr., Kim ED. Penile rehabilitation therapy with PDE-V inhibitors following radical prostatectomy: proceed with caution. *Advances in Urology Volume 2009, Article ID 852437*, <http://www.hindawi.com/journals/au/2009/852437.html>.

22. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54(4): 924–931.

MUDr. Martin Sutory, CSc.

Úrazová nemocnice v Brně

Ponávka 6, 662 50 Brno

m.sutory@volny.cz

