

Farmakoterapie erektilní dysfunkce inhibitory fosfodiesterázy

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

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

²Endokrinologický ústav, Praha

Erektilní dysfunkce je poměrně častou poruchou a její incidence stoupá výrazně s věkem. Léky první volby v léčbě erektilní dysfunkce jsou přípravky založené na inhibici fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) a pro svou vysokou úspěšnost svádějí někdy k předpisu bez dalšího vyšetřování. Vedle podrobné anamnézy a fyzikálního vyšetření je však často žádoucí ověřit laboratorně, zda se nejedná o příznak onemocnění, jako je diabetes mellitus, hyperprolaktinémie nebo hypogonadismus. V kontraindikacích stojí na předním místě užívání nitrátů. U pacientů na intenzivní antihypertenzní léčbě nebo se závažnějšími kardiálními potížemi je na místě kardiologické vyšetření. Z nežádoucích účinků by pacient s erektilní dysfunkcí měl být upozorněn na možnost cefalgie, zčervenání, dyspepsie, kongesce nosní sliznice, bolesti v zádech nebo na změny v barevném vidění, ale zejména na poměrně vzácnou, ale přece jenom existující možnost priapizmu, který pak vyžaduje urologickou intervenci.

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

Pharmacotherapy of erectile dysfunction with phosphodiesterase inhibitors

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

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

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(3): 131–135

Úvod

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

je někdy časným varovným příznakem onemocnění, jako je zejména diabetes mellitus, metabolický syndrom (3), hypogonadismus nebo hyperprolaktinémie. Proto by ve vyšetřovacím protokolu neměly chybět laboratorní údaje o glykémii nalačno a o hladině prolaktinu a celkového testosteronu.

Inhibitory fosfodiesterázy

Terapie blokátory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) splňuje většinu předpokladů, které by měl mít optimální lék na erektilní dysfunkci (4). Na prvním místě je snadnost podávání léku, dále vysoká účinnost proti jiným perorálním preparátům a relativně rychlý nástup účinku. Všechny k terapii dostupné blokátory fosfodiesterázy typu 5, jako je sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafil (Cialis), udenafil (Zydena), mirodenafil a avanafil selektivně blokují PDE-5, a tím amplifikují cGMP. Inhibice fosfodiesterázy typu 5 brání hydrolýze cyklického GMP na GMP a tím usnadňuje relaxaci trabekul hladkých svalových vláken v kavernózních tělesech penisu. Pomocí

popsaného mechanismu dochází ke zvýšení přítoku krve a k erekci. Při sexuální stimulaci dochází k uvolnění oxidu dusnatého v endotelových buňkách penisu a aktivaci enzymu guanylát cyklázy. Tím se zvyšuje hladina cGMP stimulujícího relaxaci hladkých svalových vláken (5, 6, 7, 8). Z výše uvedeného vyplývá, že PDE-5 blokátory samy o sobě erekci nevyvolávají a jsou neúčinné v případech absence sexuálního vzrušení. K dosažení erekce je nutná sexuální stimulace, PDE-5 blokátory erekci výrazně facilitují. Tento předpoklad potvrzují i studie, které dokumentovaly rychlejší nástup účinku po vizuální sexuální stimulaci bezprostředně po požití farmaka. PDE-5 blokátory tedy nezvyšují sexuální apetenci, není je tedy možné doporučit jako afrodiziakum. Sníženou sexuální apetenci nezlepší, i když mohou i za tohoto stavu upravit erektilitu. Také nedostatečné zásobení testosteronem může být faktorem, který oslabuje účinek inhibitorů fosfodiesteráz.

Vedle klasického pro-erektilního účinku se u inhibitorů fosfodiesterázy objevují klinicky

podložené zkušenosti o příznivém vlivu na vaskulární tonus v plicních, koronárních a jiných cévních systémech a o zlepšení symptomů spojených s benigní hyperplazií prostaty. Vzhledem k rozšířenému použití inhibitorů fosfodiesteráz k léčbě erektilní dysfunkce a k dalším možným klinickým využitím je tedy třeba věnovat pozornost možným lékovým interakcím a zjištění bezpečnostního profilu těchto léčiv.

Farmakokinetika
a léková interakce

PDE-5 blokátory jsou metabolizovány pomocí hepatálních izoenzymů, zejména cytochromu P450 3A4 na aktivní metabolity. K vylučování z těla dochází hlavně stolicí (80 % podané dávky), ledvinami se vylučuje pouze 13 % podané dávky. Na základě provedených studií nedochází k ovlivnění metabolismu PDE-5 blokátorů při současném užívání antacid (magnezium, aluminiumhydroxid), antidepresiv (SSRI, TCA), diuretik, ACE inhibitorů, betablokátorů a Ca blokátorů. Velkou pozornost je nutno věnovat inhibitorům cytochromu P450 3A4 (antimykotika: ketokonazol a itraconazol), které zvyšují působení PDE-5 blokátorů stejně jako nespecificky působící inhibitory CYP (cimetidin, erytromycin).

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

Rozsáhlá inventura publikovaných studií o inhibitech fosfodiesterázy užívaných k terapii erektilní dysfunkce (9) ukazuje, že tyto přípravky jsou pro zlepšení pohlavního aktu mnohem účinnější než placebo (69,0 % vs. 35,0 %). Podíl mužů, kteří měli zlepšenou erekci byl významně vyšší u těch, kteří užívali inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (rozmezí 67,0 % to 89,0 %) než těch, kteří byli na placebo (rozmezí 27,0 % to 35,0 %). Inhibitory PDF-5 byly spojeny s větším rizikem nežádoucích vedlejších účinků ve srovnání s placebem (např. pro sildenafil je relativní riziko 1,72 (95 % CI, 1,53 to 1,93)), ale při srovnání tří nejčastěji předepisovaných inhibitorů PDF-5 sildenafilu, vardenafilu a tadalafilu zlepšení erektilní dysfunkce a výskyt nežádoucích účinků se mezi nimi nelišil. Studie dochází také k nejednotným výsledkům o adjuvantní hormonální terapii testosteronem – není jasno nakolik kombinace inhibitorů PDF-5 s testosteronem je lepší, než inhibitory samotné, ani zda mezi muži s erektilní dysfunkcí je častější výskyt hypogonadizmu a nakolik je účinné laboratorní testování ke zjištění hladin androgenů.

Tabulka 1. Farmakokinetické profily inhibitorů PDE

inhibitor PDE	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
sildenafil	560	0,8	2,7
vardenafil	209	0,7	3,9
tadalafil	378	2,0	17,5
C _{max} – maximální plazmatická koncentrace léku; T _{max} – doba trvání pro dosažení C _{max} ; t _{1/2} – poločas léku			

Tabulka 2. Přehled u nás registrovaných léčivých přípravků, které jsou kontraindikovány pro kombinaci s inhibitory PDE-5, nebo u kterých je doporučována opatrnost v této kombinaci

	účinná látka	u nás registrované léčivé přípravky
kontraindikace		
nitráty	mono- a dinitrát isosorbidu	MonoMac, Monosan, Monosor, Monotab, Olicard, Sorbimon; Cardiket, Dinisan, Iso Mac, Isoket, Isopelet
	trinitrát glycerolu	Nit-Ret, Nito Pohl, Nitroglycerin, Nitromint, Perlinganit
	tetranitrát pentaerytritylu	Pentalong
donory NO	molsidomin	Corvaton, Molsidomina, Molsihexal, Molsiket
	nitroprusid sodný	Nipruss
opatrnost (pro Verdanafil)		
antiarytmika typu 1A	prajmalium	Neo-Gilurytma
	detajmin	Tachmalcor
antiarytmika typu 3A	sotalol	Sotahexal, Sotalex, Sotalol
	amiodaron	Amiodaron, Amiohexal, Amiokordin, Coradron, Ritmoplus, Rivodaron, Sedacoron
opatrnost s menším důrazem – pro všechny inhibitory PDE-5		
azolová antimykotika	ketokonazol	Nizoral
	itraconazol	Cladostat, Itraconazol, Sporanox
alfa-blokátory	prazosin	Adversuten, Deprazolin
	metazosin	Kenosin
	doxazosin	Cardura
	tetrazosin	Hytrin
	alfuzosin	Xatral
	tamsulosin	Omnice

Inhibitory fosfodiesterázy-5 sildenafil, vardenafil, tadalafil, mirodenafil a udenafil jsou považovány za léky první volby pro léčbu pacientů s erektilní dysfunkcí (ED). Jak vzrůstá prevalence erektilní dysfunkce ve vyšších věkových skupinách mužů, tak je u nich také větší pravděpodobnost lékové intervence pro nejrůznější onemocnění. Proto byl vypracován přehled dat z období 1998–2007 na Medline (10) o možných interakcích jiných léčiv s inhibitory fosfodiesterázy. Zatím jedinou kontraindikací pro všechny tři inhibitory fosfodiesterázy zůstávají nitráty (mononitras a dinitras isosorbidi, trinitras glyceroli, a tetranitras pentaerythritoly) a donátory oxidu dusnatého (molsidomin a nitroprusid sodný). O které u nás registrované léčivé přípravky se jedná, je uvedeno v tabulce 2. Vardenafil není doporučován u pacientů léčených antiarytmiky typu 1A (dříve chinidin nebo prokainamid, z nových prajmalium nebo detajmin) nebo typu

3 (jako sotalol nebo amiodaron). Žádné další kontraindikace nejsou uváděny pro tadalafil a sildenafil. Na rozdíl od dřívějších doporučení novější studie doporučují pouze opatrnost ale nikoli kontraindikaci při současném podávání alfa-blokátorů. Opatrnost je také doporučována v přítomnosti účinných inhibitorů CYP3A, jako jsou azolová antifungida, inhibitory antiretrovirových proteáz nebo makrolidová antibiotika. Je tomu tak proto, že inhibitory sildenafil, vardenafil a tadalafil jsou metabolizovány hlavně cestou CYP3A4. Jinou, příznivou stránkou lékové interakce je skutečnost, že statiny a testosteron mají zřejmě synergické účinky s inhibitory PDE-5 na sexuální aktivitu. Nedoporučuje se kombinovat více přípravků pro podpoření erektivity nebo překračovat doporučenou dávku pro existující riziko priapizmu. Trvalé bolestivé ztotonění může být důsledkem

podávání kteréhokoli účinného erektilika a je nutno pacienta upozornit, že při trvání priapizmu delším než 12 hodin jde o urgentní stav, který může trvale poškodit stav penisu a který vyžaduje včasné urologické vyšetření.

Sildenafil

Sildenafil je prvním a jako Viagra nejznámějším inhibitorem fosfodiesteráz. Sildenafil je 4000krát selektivnější pro PDE-5 než pro PDE-3, 70krát selektivnější pro PDE-5 než PDE-4, ale jen 10krát selektivnější pro PDE-5 než PDE-6. Sildenafil je po perorálním podání rychle absorbován (biologická dostupnost 41 %) a má plazmatický poločas 3 až 5 hod. Velký počet placebem kontrolovaných, randomizovaných, dvojitě zaslepených zkoušek ukázal, že sildenafil může zlepšovat erekci u mužů s ED bez ohledu na to, zda příčina je způsobena psychogenními, organickými nebo smíšenými faktory. Protože PDE není omezena na penis, ale může být zjištěna i v jiných tkáních, mohou se objevit vedlejší účinky jako nazální kongesce, dyspepsie, bolest hlavy, zčervenání obličeje a hrudníku a průjem.

Po zavedení sildenafilu do klinické praxe se objevila řada hlášení o účincích sildenafilu na kardiovaskulární systém. Tato skutečnost vyvolala značný zájem o výzkum působení sildenafilu na srdce a cévy. Podle současných poznatků u pacientů s ischemickou chorobou srdeční sildenafil lehce snižuje systémový krevní tlak, lehce zvyšuje koronární rezervu a neovlivňuje minutový srdeční výdej a hodnoty tlaku v pravé síni (u pacientů bez přítomné plicní hypertenze). V poslední době přibývá údajů o příznivých účincích sildenafilu na plicní cirkulaci u pacientů s primární i sekundární plicní hypertenzí. U obou těchto jednotek vedlo podání sildenafilu k významnému snížení plicní vaskulární rezistence, a proto se sildenafil uplatňuje v terapii plicní hypertenze.

Placebem kontrolované studie prokázaly bezpečnost podání sildenafilu u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční a se stabilním chronickým srdečním selháním (u pacientů s třídami NYHA II–III). Sildenafil lze proto z kardiovaskulárního hlediska považovat za bezpečný lék. Je však třeba individuální opatrnosti vzhledem k prokazatelné tendenci sildenafilu významně zvyšovat sympatickou nervovou aktivitu. Existují data o možné blokaci rychlého draslíkového kanálu sildenafilem v kardiomyocytech s tendencí prodlužovat akční potenciál. Tuto potenciálně proarytmogenní vlastnost potvrdila i dvojitě zkřížená, placebem kontrolovaná studie, kdy po podání sildenafilu došlo u zdravých dob-

rovolníků k prodloužení QT intervalu. Reakce QT intervalu na podání sildenafilu však byly individuálně značně odlišné. Pro úplný výčet je nutné uvést informaci, že v poslední době se objevují hlášení o možném vlivu sildenafilu na zvýšení rizika cévních mozkových příhod.

Jako u všech inhibitorů fosfodiesterázy je i u sildenafilu absolutní kontraindikací užívání nitrátů a některá, ne však všechna, úmrtí spojená s užíváním sildenafilu jsou připisována současnému užívání nitrátů. Nicméně až dosud na základě zkušeností by měl být sildenafil, první inhibitor fosfodiesterázy zavedený do terapie erektilní dysfunkce, považován za bezpečný lék. Vysoká míra účinnosti a dobrá snášenlivost z něj činí atraktivní první alternativu pro pacienty, kteří by dříve byli považováni za kandidáty pro injekční terapii. Na trhu je sildenafil dostupný v dávkách 25 mg, 50 mg a 100 mg. Maximální denní dávka byla stanovena na 100 mg. Použití vyšších dávek významně zvyšuje výskyt nežádoucích účinků, nejčastěji bolestí hlavy, návalů horka, zarudnutí v obličeji a dyspepsie. Maximální denní frekvence podání sildenafilu je 1x denně nezávisle na podané dávce. Rychlost nástupu závisí na intenzitě sexuální stimulace, dále na eventuelním požití alkoholu, který může účinek sildenafilu snižovat. V některých studiích byl uveden nejrychlejší účinek od 30 minut podání nalačno a erekce mohla být vyvolána sexuální stimulací ještě po 4–5 hodinách po požití. Sildenafil působí mírné a přechodné snížení krevního tlaku, které nemá ve většině případů klinický efekt. Toto snížení krevního tlaku je ve shodě s vazodilatačním účinkem sildenafilu – pravděpodobně následkem zvýšených hladin cGMP v cévních hladké svalovině.

Důležitá pro klinickou praxi je skutečnost, že sildenafil potencuje hypotenzivní účinky nitrátů a je absolutně kontraindikován při současném užívání jakýchkoliv nitrátů vč. amyl-nitritu a molsidominu, který sice nepatří mezi nitráty, ale mechanismus účinku je identický. Vystavení riziku jsou i pacienti, u kterých by byla možnost podání nitrátů (např. po iniciaci anginních bolestí pohlavním stykem). V případě pacientů s nasazenou antihypertenzní terapií a u pacientů s kardiálním rizikem při zvýšené námaze by mělo rozhodnout interní vyšetření. Pro použití sildenafilu u nemocných s rizikem kardiovaskulárních komplikací vydala kardiologická společnost závazné doporučení. Nutno upozornit, že řada pacientů má schopnost své potíže bagatelizovat, za účelem získání léku. Další kontraindikací je závažná porucha jaterních funkcí, centrální mozková příhoda i infarkt myokardu

v nedávné anamnéze, dále závažná hypotenze (TK pod 90/50 mm Hg) a retinitis pigmentosa. Zvýšené opatrnosti je nutno dbát u predispozice k priapizmu (např. u sprkovité anemie či mnohočetného myelomu) a dále při deformacích penisu. Proto by mělo být součástí vyšetření i palpační vyšetření penisu z důvodu vyloučení fibrotických změn (Peyroneova choroba, fibróza kavernózních těles).

Není doporučeno užívat současně se sildenafilem další léky na erektilní dysfunkci, zejména pro zvýšené riziko vzniku priapizmu. Zvýšená opatrnost je nutná při koagulačních poruchách a chorobách žaludku. Sildenafil nemá negativní vliv na motilitu a počet spermií. Na základě provedených placebem kontrolovaných studií byla prokázána úspěšnost sildenafilu pohybu-jící se od 60 % při fixní dávce 25 mg pro die, 74 % při dávce 50 mg a 82 % při 100 mg na den. V některých případech se účinnost blíží intrakavernózním injekcím, které překonává jednodušší aplikační formou. Byla prokázána i dlouhodobá účinnost léčby sildenafilem. Uvedené údaje se týkají pouze mužů, k využití sildenafilu pro terapii ženských sexuálních dysfunkcí nejsou zatím k dispozici validní podklady.

Vardenafil

Vardenafil (Levitra) je jeden z dalších inhibitorů PDE-5. Studie ukázaly, že vardenafil je jako selektivní inhibitor PDE-5 desetkrát silnější než sildenafil. Vysoká účinnost a selektivita se zdá být dalším přínosem pro terapii erektilní dysfunkce. Vardenafil je k dispozici v dávkách 10 a 20 mg. Doba účinku se pohybuje okolo 4 hodin, podobně jako u sildenafilu. V mechanismu působení vardenafilu se vedle inhibice fosfodiesterázy uplatní i aktivace Ca^{2+} -aktivovaných K^+ kanálů (BK (Ca)) a také ATP-senzitivních K^+ kanálů (K (ATP)). Vardenafil, na rozdíl od sildenafilu nebo tadalafilu, také blokuje influx vápenatých iontů Ca^{2+} a tím podporuje vazorelaxaci (11). O vedlejších účincích a kontraindikacích platí totéž co sildenafil, ale na rozdíl od dalších inhibitorů fosfodiesterázy vardenafil se nedoporučuje u pacientů, kteří berou antiarytmika typu 1A nebo typu 3.

Tadalafil

Tadalafil (Cialis) je dalším z nových blokátorů fosfodiesterázy typu 5. Je dostupný v dávkách 2,5; 5; 10 a 20 mg. Jeho výhodou je však dlouhodobý účinek, který je udáván až 36 hodin po podání. Někteří pacienti dokonce udávají pohotovost k erekci po tadalafilu až několik dní. Malými každodenními dávkami tadalafilu lze

zajistit u mužů s erektilní dysfunkcí schopnost erekce bez přímé časové vazby na aplikaci léku. Dlouhodobý účinek však znamená na druhé straně také delší dobu trvání nežádoucích účinků, takže je v důsledku toho třeba déle počítat s interakcemi s jinými léky (12).

V literatuře někdy bývá nazýván blokátorem PDE-5-typu II. Pro dlouhodobější účinek je tadalafil lékem volby u pacientů s výraznější psychogenní nadstavbou. O vedlejších účincích a kontraindikacích platí totéž co sildenafil. O tadalafilu bylo prokázáno, že zlepšuje funkci beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu a tím zmírňuje důsledky metabolického syndromu (13).

Mirodenafil, udenafil, avanafil

Další inhibitory PDF-5 jsou zkoušeny zejména s určením pro pacienty s komorbiditou, např. diabetem nebo hypertenzí.

Srovnání účinku inhibitorů fosfodiesterázy

Všechny tři osvědčené inhibitory fosfodiesterázy jsou vysoce účinnými přípravky. Preference v jejich užívání je většinou dána individuálními požadavky pacienta na časový nástup a trvání účinku, které jsou dány kinetikou inhibitoru. Srovnání je uvedeno v tabulce 3.

Doporučení

Léky tak hojně používané, jako jsou inhibitory fosfodiesteráz, si zasloužily, aby společností reprezentující obor vydaly svá doporučení k diagnostice erketilní dysfunkce, jejímu léčení a k vystríhání se možným rizikům léčby (14, 15, 16). U nás to byla již v r. 1996 iniciativa vyvolaná prim. Kubíčkem (17) a podpořená Českou urologickou společností ČLS JEP. Jedním z posledních je doporučení společnosti American College of Physicians z r. 2009 (16). Prvým důrazným doporučením je, aby klinici u mužů, kteří je vyhledali pro léčbu erektilní dysfunkce, začínali terapii inhibitory PDE-5, jestliže nevadí některá z kontraindikací inhibitorů PDE-5. Druhým, již slabším a s menšími důkazy podpořeným doporučením je, aby klinici volili specifický inhibitor PDE-5 podle individuálních preferencí mužů s erektilní

Tabulka 3. Srovnání hlavních komerčních perorálních erektilik

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

dysfunkcí na základě snadnosti užívání, ceny medikamentu a nežádoucích vedlejších účinků. Třetí vyjádření se týká hormonálních testů a podpůrné androgenní léčby u mužů s erektilní dysfunkcí. Pro nedostatek důkazů o benefitech hormonální podpůrné terapie se Americká College of Physicians nevyjadřuje ani pro ani proti tomuto způsobu vyšetření a léčby.

Literatura

1. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med.* 2007; 120(2): 151–157.
2. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000; 163(2): 460–463.
3. Jarabák J, Zachoval R. Erektilní dysfunkce a metabolický syndrom. *Postgrad. Med.* 2008; 10: 391–393.
4. Zámečník L. Erektilní dysfunkce. *Postgrad Med.* 2008; 10: 383–390.
5. Valentová K, Entnerová P, Urbaníková J, Šimánek V. Chemie mužské sexuality. *Chem. Listy* 2004; 98: 1119–1129.
6. Ferrini MG, Magee TR, Vernet D, et al. Penile neuronal nitric oxide synthase and its regulatory proteins are present in hypothalamic and spinal cord regions involved in the control of penile erection. *J Comp Neurol.* 2003; 458: 46–61.
7. Sánchez A, Villalba N, Martínez AC, García-Sacristán A, Hernández M, Prieto D. Mechanisms of the relaxant effect of vardenafil in rat penile arteries. *Eur J Pharmacol.* 2008; 586(1–3): 283–287.
8. Morelli A, Vignozzi L, Filippi S, Mancina R, Maggi M. Erectile dysfunction: molecular biology, pathophysiology and pharmacological treatment. *Minerva Urol Nefrol.* 2005; 57: 85–90.

9. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2009; 151(9): 650–661.
10. Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31(9): 799–808.
11. Toque HA, Teixeira CE, Priviero FB, Morganti RP, Antunes E, De Nucci G. Vardenafil, but not sildenafil or tadalafil, has calcium-channel blocking activity in rabbit isolated pulmonary artery and human washed platelets. *Br J Pharmacol.* 2008; 154(4): 787–796.
12. Taylor J, Baldo OB, Storey A, Cartledge J, Eardley I. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. *BJU Int.* 2009; 103(10): 1392–1395.
13. Hill KD, Eckhauser AW, Marney A, Brown NJ. Phosphodiesterase 5 inhibition improves beta-cell function in metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2009; 32(5): 857–859.
14. Lewis JH, Rosen R, Goldstein I, Consensus Panel on Health Care Clinician Management of Erectile Dysfunction. Erectile dysfunction. *Am J Nurs.* 2003; 103(10): 48–57.
15. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2004; 1(1): 6–23.
16. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, et al. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2009; 151(9): 639–649.
17. Kubíček V. Mužská infertilita a erektilní dysfunkce. Praha: Galén, 1996: 148 s.

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
lstarka@endo.cz