

Sildenafil v terapii erektilní dysfunkce

MUDr. Ondřej Trojan

TH Klinika, s. r. o., Praha

Článek v úvodu popisuje historii objevu prvního PDE₅ inhibitoru určeného k léčbě erektilní dysfunkce. Vysvětluje mechanismus erekce a podmínky jejího dobrého fungování. Objasňuje mechanismus působení PDE₅ inhibitorů v léčbě erektilní dysfunkce, shrnuje zkušenosti za 15 let existence sildenafilu, jeho indikační oblast i kontraindikace a upozorňuje na některé chyby, jichž se lékaři při vedení terapie dopouštějí. Erektilní dysfunkce často slouží jako první příznak somatického, zejména kardiovaskulárního onemocnění, i proto je důležitá komunikace o tomto citlivém problému s pacienty a pátrání po něm praktickými lékaři.

Rovněž nastiňuje model optimálního kombinovaného přístupu využívající psychoterapii s farmakoterapií. Takový léčebný postup dále potencuje účinek samotného sildenafilu. Připomíná některá již dříve publikovaná fakta (1) a doplňuje je o nové poznatky (2) pro každodenní diagnosticko-terapeutické využití.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, PDE₅ inhibitory, sildenafil citrát, objev, mechanismus působení, zkušenosti s léčbou, chyby v léčbě, indikace, kontraindikace, psychoterapie, diabetes mellitus, hypertenze, psychologické potíže.

Sildenafil in treating erectile dysfunction

The article initially describes the history of the discovery of the first PDE₅ inhibitor designed to treat erectile dysfunction. It explains the mechanism of erection and the conditions for its proper functioning. It elucidates the mechanism of action of PDE₅ inhibitors in treating erectile dysfunction, summarizes the experience with sildenafil during its 15 years of existence, its indications as well as contraindications, and highlights some mistakes physicians make in the management. Erectile dysfunction often serves as an initial sign of a somatic, particularly cardiovascular, disease; therefore, it is important that this sensitive issue be communicated about with patients and searched for by general practitioners.

The article also outlines the model of an optimal combined approach using psychotherapy with pharmacotherapy. Such therapeutic strategy further potentiates the effect of sildenafil alone. Some previously published facts are presented and updated with new knowledge for everyday diagnostic-therapeutic use.

Key words: erectile dysfunction, PDE₅ inhibitors, sildenafil citrate, discovery, mechanism of action, experience, treatment errors, indication, counter-indications, psychotherapy, diabetes mellitus, hypertension, psychological disorders.

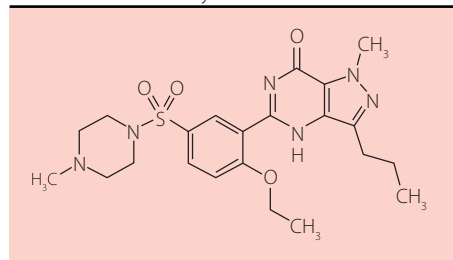
Med. praxi 2013; 10(2): 57–63

Úvod

Historie vývoje molekuly v léčivo (dle 3)

- 1989 – sildenafil citrát byl syntetizován v laboratořích společnosti Pfizer
- 1991 – Nicholas Terrett and Peter Ellis, dva vědci ve Výzkumné laboratoři firmy v Sandwiche podali patent na syntézu látky (obrázek 1) (4)

Obrázek 1. Chemický vzorec – sildenafil citrát



- 1991 – proběhla 1. fáze studie se sildenafil citrátem (single dose study) u zdravých dobrovolníků trpících anginou pectoris – výsledky nebyly statisticky významné, pokud jde o zmírnění symptomů choroby
- 1992 – proběhla 2. fáze studie (a multiple dose study); ta prokázala, že sildenafil má minimální hemodynamický účinek v léčbě

anginy pectoris u zdravých dobrovolníků, zjistilo se nicméně, že vedlejší účinek látky je pozitivní působení na erekci

- 1993 – koncem tohoto roku byla provedena první pilotní studie sledující účinek na erektilní dysfunkci (ED); studie proběhla v Bristolu (Anglie), pacienti užívali sildenafil citrát 3krát denně po dobu jednoho týdne
- 1994 – začátkem tohoto roku byla provedena druhá pilotní studie, kde se ukázalo, že i jedna dávka má pozitivní vliv na erekci
- 1994 – společnost Pfizer začíná intenzivnější výzkumnou práci týkající se vlivu sildenafilu na ED
- 1994 – výzkumní pracovníci laboratoří Pfizer zjišťují, že inhibice enzymu PDE 5 v corpus cavernosum je základ mechanismu účinku sildenafilu citrátu v ED
- 1994–1997 – bylo provedeno 21 klinických studií na 4500 mužů potvrzující účinek látky na léčbu ED
- 1997 – firma Pfizer posílá žádost o registraci na FDA, ta je posuzována s nejvyšší prioritou, která se dává lékům s významným pokrokem v léčbě nějakého onemocnění nebo lékům, které mohou splnit význam-

né terapeutické potřeby (které do té doby dostupná léčba nesplňuje)...

- 1998 březen – US FDA schvaluje Viagra jako první perorální léčbu ED
- Goldstein r. 1998 publikuje (5) jednu z prvních studií sildenafilu v léčbě ED. Sleduje 532 mužů po dobu 24 týdnů. Výsledky potvrzují zlepšení erekce v 56–77–84% dle dávky 25–50–100 mg...
- 1999 únor – Viagra přichází na český trh

Erekce a erektilní dysfunkce

Erektilní dysfunkce je nejčastější z poruch mužských sexuálních funkcí. Dle definice jde o erektilní dysfunkci („Selhání genitální odpovědi“, F 52.2; nebo N484: „Impotence organického původu“ MKN 10) tehdy, když 6 měsíců a déle chybí schopnost dosáhnout a udržet dostatečnou erekci penisu, aby tato stačila k uspokojivému pohlavnímu styku.

Charakterizují ji přetrvávající potíže při do-sahování a udržení erekce dostatečné pro úplný pohlavní styk.

Fakta:

- Ve věku 35–65 let je 54% mužů postiženo alespoň lehkou ED (6)

- Pro muže s ED sex ztrácí na důležitosti (mechanismus popření) (7)
- Komunikace je pro muže s ED bariérou v hledání řešení, až 85 % mužů k lékaři nejde a když už odvahu najdou, obvykle se tak stane po více než roce od počátku obtíží (7)
- 2/3 mužů nemá o ED dostatečné informace (7)
- největší informační deficit je u mužů ve věkové skupině 35–44 let (8)
- mezi preferovanými informačními zdroji dominuje lékař – muž (9)

Mechanismus erekce

Erekcí umožňují topořivá tělesa (corpora cavernosa) penisu. Krevní zásobením penisu zajišťují dva arteriální systémy, z nichž ten hlubší, který se odštěpuje z a. pudendis interna, zásobuje topořivá tělesa převážně prostřednictvím a. penis profunda.

Za normálních okolností přivádějí tepny do penisu jen poměrně malé množství krve, které dokáží žíly bez problémů zase odvést. Důležitými podmínkami erekce je proto zvýšení přítoku a zpomalení odtoku krve. Na dobré funkčnosti se synergicky podílí několik mechanismů. Mezi ty hlavní patří nervová a cévní regulace a působení hormonů.

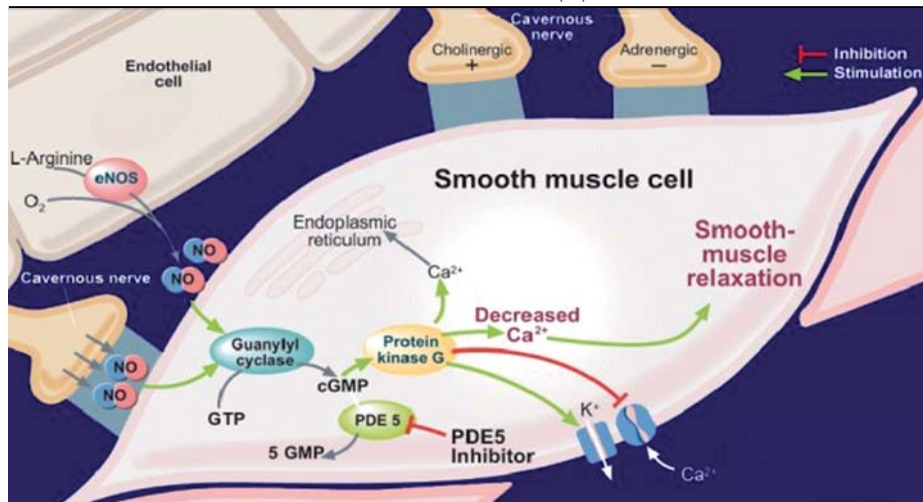
Erekcí penisu nastupuje jako funkce relaxace hladkého svalstva helicinních arteriol a sinusů kavernózních těles, jež je následováno zvýšením přítoku krve. To vede k zvětšení penisu a omezení odtoku krve pomocí tzv. venookluze (stíštění odvodných žil; zde jde o kompresi subtunikálních venul tunica albuginea).

Celý tento děj je závislý na koordinaci několika centrálních a periferních center a nervových drah.

Za změnu primárně sympatické aktivity v parasympatickou je odpovědný oxid dusnatý (NO). Uvolňuje se v endoteliálních buňkách vystylajících cévy a sinusy kavernózních těles a v neadrenergických necholinergních neuronech produkujících NO a VIP. Difúzí pak oxid prostupuje do buněk hladké svaloviny a aktivuje guanylát cyklázu, jejímž působením z GTP (guanozintrifosfátu) vzniká cGMP (cyklický guanozinmonofosfát). Toto zvýšení koncentrace cGMP spouští kaskádu vedoucí cestou Ca kanálu a snížení hladiny kalcia a pravděpodobně i inhibicí Rho-kinázy k relaxaci svaloviny a k erekci.

Detumescence naopak nastává stimulací sympatiku, která předchází ejakulaci. To vede ke kontrakci hladké svaloviny a reverzi děje popsaného výše. Při detumescenci dochází k rozkladu GMP na neúčinný 5-GMP působením fosfodiesterázy 5.

Schéma 1. Schéma erekce na buněčné – biochemické úrovni (10)



Udržení flacidního stavu umožňují hlavně vazokonstrikční látky jako norepinefrin a endothelin. Poslední pak působí přímo v cévní tkáni a jejich účinek umožňují 2 typy receptorů (A a B). Obsazení receptoru A endothelinem-1 působí vazokonstrikci, aktivizace receptoru B má účinek přesně opačný a vede k erekci.

Děj probíhá následovně: po náležité sexuální stimulaci (zejména taktilní) jsou v parasympatických mozkových centrech (limbický systém, nn. paraventriculares, mediální preoptická area) generovány pro-erektilní impulzy a ty se šíří oxytocinergními/dopaminergními neurony do spinálního parasympatického centra erekce na úrovni S2–S4. Odtud vycházejí parasympatická nervová vlákna (nn. erigentes) a pokračují spolu s vlákny sympatiku do hypogastrického inf. plexu a dále jako nn. cavernosi.

Po dosažení kavernózních těles se rozdělují ve dvojí zakončení:

- cholinergní (ACH) nervová zakončení určená pro endoteliální buňky a tam stimuluje NO-syntézu, jež katalyzuje produkci NO z L-argininu a O₂
- neadrenergní, necholinergní (NANC-peptidergí) nervová zakončení inervující buňky hladkého svalstva kavernózních těles. Z nich se do těchto buněk uvolňuje NO a VIP (vazoaktivní intestinální polypeptid). NO aktivizuje guanylát cyklázu, ta katalyzuje štěpení guanosin trifosfát (GTP) na cyklický guanosin monofosfát (cGMP), což je nejdůležitější neurotransmiter v průběhu erekce. Ten je zároveň degradován enzymem PDE₅.

Patofyziologie poruch erekce

Etiologie erektilní dysfunkce je velice pestrá. Nervová etiologie může mít původ centrální (onemocnění CNS), míšní (traumata, degenerativní onemocnění), periferní (poškození ner-

vů traumaty či iatrogeně při operacích malé pánve, zejména urologických nebo koloproktologických). Příčinou může být rovněž neurologické onemocnění (typickou chorobou je např. sclerosis multiplex), poranění, působení tox, ale i např. systémová onemocnění s neurologickými následky, jak je tomu u diabetu.

Na vaskulární etiologii erektilní dysfunkce se podílí endoteliální dysfunkce, která představuje první stádium aterosklerózy a tím otevřené okno k řadě závažných kardiovaskulárních onemocnění včetně ICHS.

Endokrinní příčina erektilní dysfunkce spočívá často ve snížení produkce a působení mužských pohlavních hormonů, případně v konverzi testosteronu na estrogény v tukové tkáni při obezitě.

Jedním ze symptomů hyperprolaktinémie je také ED – zde často se snížením libida. Thyreoidální poruchy ji také často způsobují.

Nicméně dobrou funkci erekce podmiňuje ještě několik dalších faktorů, souvisí se stavem celého organismu. Za problémy v této oblasti mohou tedy stát například psychické potíže, stres nebo i vedlejší účinky farmakoterapie. Celá řada léků na hypertenzi, psychofarmaka a antiandrogeny mají neblahý účinek na erekci.

Ani po 15 letech, kdy instrumentárium lékařů obsahuje inhibitory 5. isoenzymu fosfodiesterázy, nemůžeme říci, že by erektilní dysfunkce (ED) jako problém pro řadu mužů by vyřešen. Stále trvá situace, kdy bariéra na straně pacienta i na straně lékaře brání včasnému zahájení léčení (11).

Izolovaně nacházíme ED nejčastěji u mladých mužů, kde zhusta jde o psychogenní podmíněnost spojenou se situační úzkostí. Vedeme-li pomyslnou věkovou hranici na úrovni 40 roků, pak ve skupině starších můžeme s ohledem na současný stav poznání klást rovnítko mezi

poruchy erekce a poruchy **endotelu**. Erektální dysfunkce se tak stává **cenným symptomem**, který lékaře upozorňuje na možnost systémového či závažnějšího orgánového onemocnění. Prevalence ED stoupá s věkem, v rozvinutých zemích je patrný nárůst problematiky s celkovým stárnutím populace. Představíme-li si to na absolutních číslech, ED se koncem 2. tisíciletí týkala odhadem zhruba 30 mil. mužů v USA, v r. 2025 to již bude 40 mil. (12).

Porucha erekce má zásadní vliv na kvalitu života.

Diagnostika

- Základním krokem při stanovení diagnózy by měla být anamnéza se zaměřením na rizikové faktory (životní styl – stres, kouření, abúzus alkoholu či jiných psychoaktivních látek, psychické poruchy apod.). Důležitý je dotaz na existenci systémových nemocí (hypertenze, dyslipidemie, ICHS, RS, DM), prodělané operace (zejména v pánevní oblasti) a úrazy (především páteře či pánve).
- Nezbytné je i vyhodnocení možných účinků užívaných léků.
- Důležitým vodítkem je doba trvání ED.
- Závažnost ED lze dobře vyhodnotit pomocí jednoduchých dotazníků. Velmi rozšířený je IIEF (International Index of Erectile Function) (13) a EHS (Erection Hardness Score) (14). Zejména druhý z nich je časově nenáročný a vysoce korelující s hloubkou poruchy (15).
- Somatické vyšetření je nezbytné a v základním rozsahu nenárokuje žádné speciální vybavení. Změření TK a pulzu jsou samozřejmostí stejně jako základní dotazy na duševní stav. Obvod pasu jako ukazatel viscerální obezity rovněž patří k jednoduchému vstupnímu vyšetření. Stanovení BMI není nezbytností, nicméně stav výživy je jedním z dobrých vodítek. Obezita představuje jeden z rizikových faktorů pro vznik ED.
- Palpační vyšetření varlat je důležité krom jiného k časné diagnostice tumorů, rigidita varlat dá představu o jejich endokrinní funkci. Při poklesu hladiny testosteronu se turgor varlat snižuje, palpační vyšetření penisu slouží k zjištění případných vazivových změn-plaků. Vhodné je i vyšetření per rectum k zjištění tuhosti/velikosti prostaty respektive urologická kontrola u mužů nad 50 let věku i v rámci běžné prevence.
- Laboratorní vyšetření by standardně dle doporučení WHO (17) mělo zahrnovat stanovení hladiny testosteronu, glykemie, lipidemie, fakultativně PSA. Krevní gonado-

tropiny je možno vyšetřovat při podezření na hypogonadismus.

- Guidelines Evropské urologické asociace doporučují ke stanovení diagnózy: vyšetření TST, glykemie, cholesterol, ale i zhodnocení stavu nemocného z hlediska Princetonského konsenzu (16, 17), zda je pro nemocného sexuální aktivita vhodná – je vhodná pouze u nemocných s tzv. nízkým rizikem.
- Ultrasonografie penilních artérií patří již k speciálnějšímu vyšetřením, které – je-li dostupné – pomůže upřesnit původ obtíží.
- Vyšetření sexuálního vztahu. Hloubka tohoto vyšetření se bude přirozeně odvíjet od terapeutovy profese a s tím souvisejících časových možností. Dotaz na funkčnost vztahu by ale měl vždy padnout, neb v určitých situacích může partnerský nesoulad způsobit kontraproduktivní efekt farmakoterapie.

Zvážení komorbidit: Pravděpodobnost vzniku ED je výrazně zvýšena při některých systémových onemocněních (diabetes mellitus, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění) a při řadě psychiatrických nemocí, zejména pak při různých formách depresí (u 80 % pacientů). Riziko dále zvyšuje řada okolností, např. úrazy či operace (poranění pánve, míchy, stp. radikální prostatektomie), poruchy a choroby neurologické (iktus, roztroušená skleróza, Alzheimerova nemoc, diabet. neuropatie), hormonální (hypogonadismus, hyperprolaktinémie), vaskulogenní (ateroskleróza), lokální (Peyronieho choroba). Rizika vzniku ED můžeme dále dělit na ta, jež lze ovlivnit (např. změnou životosprávy či medicace) a ostatní (např. genetické dispozice vzniku kardiovaskulárního onemocnění, dyslipidemie, hypertenze, ICHS, diabetes mellitus apod.). LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) taktéž častěji vede k ED.

Nejlépe učiní každý terapeut, bude-li problematiku ED vnímat jako vpravdě psychosomatické onemocnění a v terapii tak neopomine žádný z hlavních aspektů poruchy.

Terapie sildenafilem a dalšími PDE₅ inhibitory

Úprava schopnosti dobrého ztopoření je klíčovou součástí komplexního terapeutického přístupu a porozumění mechanismu tohoto složitého jevu může usnadnit volbu správné terapie. Od roku 1998 je **sildenafil** (Viagra[™]) lékem 1. volby v terapii ED, posléze bylo terapeutické spektrum rozšířeno o další

preparáty, nejdůležitějšími z nich jsou tadalafil a vardenafil.

Obecně pak dle guidelines EAU 2009 představují inhibitory PDE₅ první linii v léčbě ED.

Jejich vysoce selektivní působení na snížení aktivity fosfodiesterázy 5. typu umožňuje mužům návrat kvalitní erekce tehdy, když ji potřebují. Mechanismus účinku inhibitorů PDE₅ je detailně vysvětlen výše. Lék nestimuluje tvorbu NO či cGMP, pouze podporuje jejich fyziologický účinek. Pro dosažení účinku je tedy **nezbytná sexuální stimulace**.

Dávkování

Dostupné jsou tablety sildenafilu s 25,50 a 100 mg. Standardní dávka je 50 mg. Platí však, že je třeba individuální titrace účinné látky. U pacientů s poškozením ledvin se začíná dávkou 25 mg s možným zvýšením na 100 mg, u starších nemocných není třeba snižovat dávku.

Dávka úvodní je 50 mg, titrace do 100 mg, zvyšování nad 100 mg není doporučeno, efekt 84 % ve srovnání s 25 % placebo, dostupné: 25,50 a 100 mg tbl., u pacientů s poškozením ledvin se začíná dávkou 25 mg s možným zvýšením na 100 mg, u starších nemocných není třeba snižovat dávku, biologický poločas je 3–5 hodin, za 12 hodin je vyloučeno celé množství účinné látky.

Ne vždy přitom předem lékař spolehlivě účinek odhadne a tak není chyba začít spíše dávkou vyšší (100 mg) a tuto případně snižovat.

Doporučená denní dávka by neměla překročit 100 mg, nicméně i zde lze učinit výjimky.

Důležitá je instrukce o užití léku cca 30 minut před sexuální aktivitou, vyhýbání se současné konzumaci vydatného jídla, jež snižuje vstřebávání a taktéž velkého množství alkoholu, který omezuje účinnost a může vést při intoxikaci nad 1,5 g/l v kombinaci s účinnou látkou k hypotenzii.

Rovněž je nezbytné zdůraznit nutnost stimulace penisu, nejlépe pak taktilní, k dosažení erekce.

Biologický poločas je 3–5 hodin, za 12 hodin je vyloučeno celé množství účinné látky. Proto má pacient vědět, že doba účinku preparátu je 4–8 hodin a že je prokázáno, že praktická účinnost sildenafilu je téměř u poloviny mužů až **12 hod** (18).

Sildenafil by neměl být podán v průběhu prvních 4 hodin po užití alfa-blokátorů, tedy léků užívaných při terapii LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms). Je zde riziko vzniku ortostatické hypotenze.

Riziko kardiálních komplikací

Předtím, než se lékař pokusí o terapii ED u mužů s kardiovaskulárním onemocněním, měl by uvážit

Tabulka 1. Posouzení rizika sexuální aktivity z kardiovaskulárního hlediska

Nízké riziko: sexuální aktivita nezvyšuje riziko kardiálních komplikací, léčba sexuální dysfunkce je doporučena	1. asymptomatický muž s méně než třemi rizikovými faktory ICHS (zvýšený LDL cholesterol, snížený HDL cholesterol, hypertenze, kouření, diabetes mellitus, pozitivní rodinná anamnéza) 2. kontrolovaná hypertenze 3. lehká forma stabilní anginy pectoris 4. stav po úspěšné revaskularizační operaci 5. stav po nekomplikovaném infarktu myokardu 6. lehká chlopenní vada 7. dysfunkce levé komory a/nebo srdeční selhání NYHA I
Střední riziko: pacient je po kardiologickém vyšetření zařazen do skupiny s nízkým či vysokým rizikem	1. více než 3 rizikové faktory ICHS 2. středně těžká angina pectoris 3. nedávný infarkt myokardu (2–6 týdnů) 4. srdeční selhání NYHA II 5. nekardiologické následky aterosklerózy (cévní mozková příhoda, periferní vaskulopatie)
Vysoké riziko: sexuální aktivita zvyšuje riziko kardiálních komplikací, před obnovením sexuální aktivity nebo zahájením léčby sexuální dysfunkce je třeba kardiologické vyšetření a léčba	1. nestabilní nebo refrakterní angina pectoris 2. nekontrolovaná hypertenze 3. srdeční selhání NYHA III–IV 4. akutní infarkt myokardu (< 2 týdny) 5. rizikové arytmie 6. obstrukční kardiomyopatie 7. středně významné a těžké chlopenní vady a/nebo srdeční selhání NYHA I

možná rizika. Nejde přitom o rizika spojená se samotnou farmakoterapií (ať již PDE₅ nebo jinými preparáty), ale o ten fakt, že sexuální aktivita sama o sobě představuje jistou míru kardiální zátěže.

Riziko kardiálních komplikací spojených se sexuální aktivitou a doporučení léčby sexuálních dysfunkcí u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními podle Princetonského konsenzu 1 a 2 (16) uvádí následující tabulka:

Lékové interakce:

Tabulka 2. Nejdůležitější lékové interakce

CYP 3A4 inhibitory (erytromycin, ketokonazol, itraconazol)	Počáteční dávka 25 mg
CYP 3A4 inhibitory (antivirotika ritonavir, indinavir, saquinavir apod.)	Počáteční dávka 25 mg, Max.dávka 25 mg/den
Těžké renální selhání (clearance kreatininu < 30 ml/min.)	Počáteční dávka 25 mg
Lehké až střední hepatální selhávání	Počáteční dávka 25 mg
alfa-blokátory	Doporučený interval 4 h
Antihypertensiva Pokles krevního tlaku syst./diast.	Nejsou klinicky relevantní účinky 8,4/5,5 mmHg
Alkohol (0,5–0,6 g/kg)	Bez výrazného hypotenzního efektu
Kontraindikace	Nitráty a NO donory
Bezpečný interval pro medikaci nitráty v případě nezbytnosti	24 hod. u sildenafilu, vardeafilu, 48 hodin u tadalafilu. Naopak po vysazení nitrátů možno za týden nasadit I-PDE ₅

Kontraindikace:

(týkají se jak sildenafilu, tak chemicky podobného vardenafilu)

- souběžné užívání nitrátů nebo látek schopných uvolňovat NO v jakékoli formě
- závažné jaterní poškození (Child-Pughova klasifikace C)
- hypotenze (TK < 90/50 mmHg)
- kardiovaskulární onemocnění, u nichž není z medicínského hlediska vhodná sexuální aktivita (viz tabulka...)
- přecitlivělost na léčivou látku nebo pomocnou látku přípravku
- hereditární degenerativní poškození sítnice, jako např. retinitis pigmentóza nebo proliferativní retinopatie (sildenafil, vardenafil)
- přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION)
- selhání ledvin vyžadující hemodialýzu (vardenafil)

Chyby v medikaci sildenafilem

Většinou jde o chyby iatrogenní, proto jim věnuji samostatný odstavec. Zhoršují totiž pacientovu compliance a mají často ten důsledek, že muž v rozpacích ze zdánlivé neúčinnosti hledá pomoc jinde, například v neúčinných potravinách doplňcích.

1. **Nedostatečná dávka.** Lékař někdy, veden snahou „nulli nocere“ volí příliš opatrně předepsanou dávku. To může vést k malé či omezené účinnosti. Standardní dávka pro zahájení terapie je 50 mg, není-li v tabulce (3.2.3) uvedeno jinak. Není však chybou zahájit léčbu dávkou 100 mg tam, kde můžeme očekávat sníženou odezvu na preparát, například u diabetiků.
2. **Nedostatečná informace o celkové terapii.** Pacient by měl vědět, že dlouhodobé (2 i ví-

celeté) studie (19) ukázaly, že lék si udržuje svou účinnost a neztrácí svou funkci (absence tachyphylaxe), což platí o všech PDE₅ inhibitech (20). Někdy má pacient či jeho partnerka liché obavy ze vzniku závislosti. Po dobu 15 let nebyl referován skutečný případ závislosti na této látce.

3. **Neúplná či přehnaná informace o odpovědi organismu na terapii.** Pacient by měl vědět, že optimálního účinku bývá dosaženo po 3–8 pokusech (21) (2–8 týdnů), což platí pro všechny inhibitory PDE₅. Naopak při nadměrném zdůraznění možných vedlejších nežádoucích účinků, které jsou ve skutečnosti velmi málo frekventní (viz tabulka 3.4.1), můžeme tyto psychogenně navodit.
4. **Nedostatečná informace o nutné stimulaci.** Nejčastějším důvodem selhání terapie je absence dostatečné stimulace (manuální, orální), která teprve vyvolá efekt erekce, a to jak s medikací, tak bez ní. I proto je vhodné pracovat v terapii s celým párem nebo alespoň náležitě pacienta poučit.
5. **Předčasná terapeutická rezignace.** Mnohdy lékař nevyužije možnosti zvýšení dávky. U některých pacientů (zejména se toto týká diabetiků) jsou mnohdy potřebné dávky i kolem 200 mg¹. Někdy pomůže výměna účinné látky (např. náhrada sildenafilu chemicky odlišným tadalafillem).
6. **Nedostatečná terapie systémových komorbidit.** Pacienti lépe reagují na terapii sildenafilem i dalšími inhibitory, pokud je jejich případný diabetes, případná hypertenze nebo jiná onemocnění pod kontrolou.

1. Zde jde ovšem o "off-label" dávkování.

Například léčení hypercholesterolemie statiny (např. atorvastatin) může zlepšit erektilní funkci per os díky tomu, že statiny vedou k poklesu LDL a negativního efektu oxidovaného LDL na endoteliální funkce, což může zvýšit účinnost farmakoterapie ED.

7. **Korekce mýtů.** Následkem mnohdy nepřesných informací ve sdělovacích prostředcích někteří pacienti předpokládají neexistující rizika (nejčastěji infarkt myokardu nebo vznik hypertenze jako následek medikace). Tyto nepřesné informace je potřeba korigovat jak u pacienta samého, tak možno-li u jeho partnerky, která zhusta ovlivňuje setrvání v léčbě.
8. **Vyhýbání se farmakoterapii u pacientů s výrazným psychogenním/vztahovým původem ED.** Zde je třeba nahlížet na sildenafil jako na vhodnou „berličku“, přinášející pozitivní efekt. Analogicky při úrazu končetiny je indikována ortopedická pomůcka, která se po zhojení a rehabilitaci odloží.
9. Malá pozornost bývá věnována **úpravě životy a zvýšení pohybu.** Těmito opatřeními často dojde ke zlepšení kompenzace hypertenze, DM, dyslipidemie, a to se potažmo projeví na zlepšení erektilní funkce.

Další inhibitory PDE₅

Dnes jsou v ČR k dispozici ještě další léky působící na stejném principu, nejznámější a u nás dostupné jsou ještě **tadalafil** (Cialis[™]) a **vardenafil** (Levitra[™]). Všechny 3 preparáty mají vynikající terapeutický profil (ve dvojítech slepých studiích vykazují zhruba 80% úpravu stavu), liší se dobou nástupu účinku a jeho délkou. Erektce se v době účinnosti PDE₅ inhibitorů dostavuje při sexuální stimulaci (nejlépe taktilní) a po orgasmu odezní.

Doporučené standardní dávkování: Cialis 20 mg., Levitra 10 mg.

Hlavní rozdíly mezi jednotlivými zástupci jsou ve farmakokinetice, jak ukazuje následující tabulka, sestavená dle SPC jednotlivých preparátů.

Tabulka 3. Farmakokinetika inhibitorů PDE₅

	t_{max} (min.)	t_{1/2} (hod.)
Sildenafil	60	4
Vardenafil	45	5,8
Tadalafil	120	17,5

Ve světě jsou k dispozici další PDE₅ inhibitory a je dobré o nich vědět, neb je pacienti mohou na svých cestách zkoušet:

Avanafil (J. Korea + USA), Lodenafil (Argentina + Brazílie), Mirodenafil (J. Korea),

Udenafil (Rusko a některé státy býv. SSSR). Kromě Udenafilu, jde o látky farmakokineticky podobné sildenafilu, tedy s rychlejším dosažením max. koncentrací a nástupem erekce a kratším účinkem.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky PDE₅ inhibitorů ukazuje následující tabulka (22). Jejich frekvence výskytu nejsou vysoké.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky PDE₅ inhibitorů

Léčivo	Nežádoucí účinky (%)
Sildenafil	bolesti hlavy (6–16) návaly, zčervenání v obličeji (2–14) dyspepsie (2–9) nazální kongesce (2–5) poruchy vizu (1–6)
Tadalafil	bolesti hlavy (11–14) návaly (4) dyspepsie (7–10) nazální kongesce (4–5) bolesti zad (4–6) myalgie (4–5)
Vardenafil	bolesti hlavy (8–17) návaly (6–13) dyspepsie (2–6) nazální kongesce (1–8)

Vzhledem k obecně nízkému výskytu nežádoucích účinků lze považovat léčbu sildenafilu citrátem i dalšími PDE₅ inhibitory za velmi bezpečnou a dobře tolerovanou.

Psychoterapie

Přestože je tento článek zaměřen farmakoterapeuticky, nelze se alespoň letmému zmínění psychoterapie vyhnout. Psychické problémy spjaté s ED jsou takřka vždy přítomny, ať už jako příčina nebo následek. Psychoterapie má nezapomenutelnou roli v komplexním řešení problému ED, byť by šlo jen o přístup nesystematický, nabízený nepsychiatrem. Citlivý přístup při získávání anamnézy, budování terapeutického vztahu a snaha motivovat partnerku pacienta k pozitivní angažovanosti a emocionální podpoře jsou postupy, které vhodně potencují farmakoterapii. V řadě případů je psychoterapie metodou 1. volby. Zde však již je vhodná systematická forma pomoci.

Ukazuje se, že není příliš důležité, jakou formu psychoterapie terapeut zvolí, je-li v ní skutečným profesionálem, ale je nezbytná určitá „nadprahová dávka empatie“ k tomu, aby dokázal vyvolat komunikaci a případně zaangažoval partnerku či partnera. Inhibitory PDE₅ i jiná farmakoterapie otevírají dveře k psychoterapii i k párové terapii a snaze po restaurování vztahu v nové rovnováze. Přitom zkušenosti ukazují, že právě takto kombinovaně léčený pacient má největší šanci adaptovat se na no-

vou životní epochu, ve které mnohdy – alespoň po přechodnou dobu – sice lék potřebuje, ale zůstává mu radost, uspokojení a plné sexuální prožívání.

Shrnutí a závěry

Sildenafil spojuje v sobě přednosti „toho prvního“, tedy léku, se kterým je nejvíce zkušeností.

19. 6. 2011 skončila Viagře[™] patentová ochrana. Od této doby jsou na trhu generické preparáty, což vedlo k výraznému poklesu ceny a zvýšení obecné dostupnosti této bezpečné, jednoduché a účinné terapie. V současné době je na trhu 11 generik.

Sildenafil je dnes nejčastěji předepisovanou látkou k léčbě ED. Úspěšnost dokazuje i to, že např. v r. 2011 se celosvětově oficiálně prodalo 45 mil. tablet.

Erektilní dysfunkce je porucha týkající se velké části mužské populace nad 40 let věku. S ohledem na prodlužující se dobu dožití a stárnutí populace bude v následujících letech přibývat pacientů, pro něž bude důležité nejen, aby byli schopni dosahovat erekce, ale též aby mohli žít do značné míry normálním sexuálním životem. Sildenafil relativně rychlým nástupem razantního účinku za cca 30–60 min. (SPC) minimalizuje nutnost plánování koitálních aktivit. V této souvislosti je ovšem jistým negativem možná interakce se stravou bohatou na tuky, která zpomaluje a zhoršuje vstřebávání.

Mnoho mužů zatím zůstává se svými obtížemi „ve stínu“, což je způsobeno nejen nedostatečným povědomím o problematice a možnostech léčby v laické populaci, ale i málo aktivními postoji lékařů, kteří většinou otázku sexuálního zdraví vynechávají. Nabízí se řada možností působení zdravotnických pracovníků v oblasti objasňování problematiky a upozorňování na možnosti terapie, neb v tomto bodě je obecné povědomí populace značně nepřesné. Hlavní efekt spočívá ovšem v tom, že symptomy ED mnohdy vedou k diagnostice závažných systémových chorob.

Moderní trendy zahrnují „léčbu na míru“ podle jedinečnosti muže postiženého dysfunkcí a jeho partnerky. Základní cesta k pochopení pacientovy situace je celostní pohled na něho v kontextu somatickém, psychologickém, interpersonálním a potažmo i sociálním, nikoliv jen snaha o ovlivnění erekce jeho penisu. Dobrý sex nezačíná a nekončí dobrou pilulkou, zahrnuje mnohem širší aspekty, jako je sebedůvěra, tolerance, uspokojení, štěstí, spontaneita nebo

kreativita. Terapeut, který dokáže léčbu zasadit do rámce těchto souvislostí, dokáže bezesporu lépe pomoci než ten, kdo se omezí na předpis medikamentu.

Literatura

1. Trojan O. Možnosti léčby erektilní dysfunkce: kde jsme a kam se ubíráme? Causa Subita 2003.
2. ESSM Syllabus of Sexual Medicine 2012.
3. Katzenstein O. VIAGRA "The Remarkable Story of the Discovery and Launch", Commemorative Edition, Pfizer, 2007.
4. Wikipedie: <http://en.wikipedia.org/wiki/Sildenafil>.
5. Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction, N Engl J Med 1998; 338(20) (pp 1397–1404).
6. Beckman JT, et al. Diagnostika a farmakoterapie erektilní dysfunkce. Medicína po promoci 2006; 30–40.
7. Riley A, Riley E. Int J Clin Pract 2000; 54(4): 220–224.
8. Goldstein I, et al. International Educational Initiative on Erectile Function, 2002.
9. Auld RB, Brock G. Sexuality and erectile dysfunction: results of a national survey, J Sex Repr Med 2002; 2: 50–54.
10. Lue TF. Erectile dysfunction, New England Journal of Medicine 2000; 342(24): (pp 1802–1813).
11. Utiger RD. A pill for impotence. N Engl J Med 1998; 338: 1458–1459.
12. Aytas IA, et al. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. Br J Urol Int 1999; 84: 450–456.
13. Rosen RC, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49: 822–830.
14. Študent V, et al. Systém hodnocení erektilní dysfunkce pomocí stupnice EHS, Urol List 2008; 6(4): 38–39.
15. Goldstein I, et al. The erection hardness score and its relationship to successful sexual intercourse. J Sex Med 2008; 5: 2374–2380.
16. Jackson G, et al. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine, J Sex Med. 2006; 3(1): 28–36.
17. Nehra A, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc 2012; 87(8): 766–778.
18. Gingell, et al. Duration of action of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. J Sex Med 2004; 1: 179–184.
19. Fink HA, Mac Donald R, et al. Sildenafil for male erectile dysfunction. A systematic review and metaanalysis. Arch Intern Med 2002; 162: 1349–1360.
20. Stief C, Porst H, et al. Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability with Vardenafil over 2 years of treatment in men with erectile dysfunction. Int J Clin Pract 2004; 58: 230–239.
21. McCullough AR. Four-year review of Sildenafil citrate. Rev Urol 2002; 4: S26–38.
22. Padma-Nathan H, et al. Urology 2002; 60(Suppl 2B): 67–90; Brock G, et al. J Urol 2002; 167(Suppl 4): 178; Goldfischer E et al. J Urol 2002; 167(Suppl 4): 178.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 25. 2. 2013

MUDr. Ondřej Trojan

TH Klinika, s. r. o.

Ordinace sexuologie

psychiatrie a psychologie

Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2

sexuologie@centrum.cz

