

## Erektilní dysfunkce, etiologie a léčba

Tatána Šrámková

Urologická klinika a Sexuologický ústav

1. LF UK a VFN Praha

Sexuologické oddělení FN Brno

Klinika úrazové chirurgie, TC FNB

## Důležitost erekce

Nejčastější sex. aktivitou českých párů je vaginální soulož (Weiss, Zvěřina 2008).

ED je v 54% nejčastější sex. dysfunkce českých mužů. (Weiss P., Zvěřina J.: Sexuální chování obyvatelstva ČR IV. DEMA, Praha 2008.).

Každý 10. muž ve věku nad 21 let trpí ED. 54% českých mužů ve věku 35 – 65 let trpí ED.

## Erekce a emoce

Muži jsou ochotni pro zlepšení kvality erekce používat:

zdraví škodlivé prostředky  
„poppers“ (amylnitrit)

doplňky stravy deklarované na podporu erekce

kupovat „léky“ z nejasných zdrojů, nejasného složení a původu (padělky)

## Padělky Viagry

Jen 10 % tablet obsahovalo účinnou látku.

Pomocí chromatografie byly nalezeny tyto látky:

- metronidazol
- namísto sildenafilu byl účinnou látkou tadalafil
- většina tablet obsahovala sádrovec, škrob, celulózu
- použité barvivo bylo původu počítačové barvy
- léky zabavené v Maďarsku obsahovaly pouze amfetamin
- zabavené ve VB koffein a laktózu

Webové stránky nabízející sildenafil mají 13 mil. hostů a prodej bez předpisu okolo 2.3 mil tbl /měs

## Autoterapie ED

Muž trpící ED: stydí se za svůj problém  
brání se komunikaci  
snaží se o autoterapii  
je sugestibilní  
snadno podléhá reklamě  
potravinové doplňky  
„anonymní“ léčba

Efekt autoterapie?

Důsledky?

Opatření?

## Důsledek reklamy pro muže s ED

podlehne reklamě (sugestibilní, ED negativní emoce)

koupí si doplněk stravy nebo padělek léku

nedostaví se propagovaný efekt („Mužem hned!“)

zklamání, nedůvěra (compliance klesá s počtem neúspěšných pokusů o odstranění problému)

rezignace!

důsledky: zvýraznění frustrace

dysforie v partnerském vztahu

**nemoc, která vedla k ED, není odhalena, progresse**

## Reklama, postoj EFSA

od 14. 12. 2012 se na obalech a v reklamách nesmějí objevovat tvrzení, která Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) neschválil jako platná.

*Z 2000 jich EFSA zamítnul 97%, nejčastěji pro nejasně definované tvrzení nebo nedostatečně vědecky podložené*

## Erektilní dysfunkce

### Definice:

Neschopnost dosáhnout a udržet ztopoření dostačující k realizaci uspokojivého sexuálního styku

(NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)

## Prevalence ED

Prevalence ED stoupá s věkem: 40% 40ti letých, 48% 50letých, 70% 70letých trpí ED

„Kompletní, těžká“ ED má větší prevalenci u uživatelů léků: AH 14%, PAD 26%, kardiaka 28% a vazodilatační farmaka 36%

90% nemocných s těžkou depresí trpí ED

Kouření zvyšuje riziko ED:

56% kuřáků s KV onemocněním má těžkou ED vs 21% nekuřáků,

20% kuřáků – hypertoniků trpí ED vs 8.5% nekuř.

## ED v číslech

Předpokládaný nárůst prevalence ED ve světě.

|               | Prevalence ED (v milionech) |         |          |
|---------------|-----------------------------|---------|----------|
|               | 1995                        | 2025    | % change |
| World Total   | 152.564                     | 322.497 | 111      |
| Africa        | 11.462                      | 30.788  | 169      |
| Asia          | 86.868                      | 199.858 | 130      |
| Europe        | 30.893                      | 42.792  | 39       |
| South America | 10.470                      | 26.131  | 150      |
| North America | 11.872                      | 20.986  | 77       |
| Oceania       | 0.999                       | 1.942   | 94       |

## Etiologie ED

80% organická

20% psychogenní

Muž s ED trpí úzkostí, strachem, depresí.

Léčit se přijde 10 – 15% postižených, ostatním brání stud, neznalost

## Organická etiologie ED

### Vaskulární etiologie ED (60%):

hypertenze, dyslipidémie, ICHS, IM, CMP, ICHDK, nikotinismus, pánevní poranění

### kombinovaná etiologie ED:

diabetes mellitus

### neurogení etiologie ED:

míšní poranění, sclerosis multiplex, vertebrogenní poruchy, polyneuropatie, pánevní poranění, koloproktologické operace, prostatektomie, alkoholismus

## Organická etiologie ED

**iatrogenní ED** (poléková): antihypertenziva, psychofarmaka – anxiolytika, antidepresiva, neuroleptika, antiepileptika, diuretika, antiandrogeny, gastroenterologika, hypolipidemika (fibráty)

**hormonální:** tyreopatie, hyperprolaktinémie, hypogonadismus...

**lokální:** m. Peyronii, fraktura penisu, fibróza CC

## Farmakoterapie a ED

antihypertenziva: beta-blokátory, diuretika, centrální agonisté alfa 2 receptorů

**bezpečná: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, sartany.**

**bezpečná je kombinace AH s I-PDE 5**

anticholinergika: antiparkinsonika, TCA, antihistaminika, fenothiaziny

kardiotonika, AD a lithium, BZD, hypolipidemika, cytostatika, antiandrogeny

## Erektivní dysfunkce a ICHS

shodný morfologický podklad (dysfunkce endotelu jako první stádium aterosklerózy)

**shodné rizikové faktory:** věk, hypertenze, diabetes mellitus, obezita, hyperlipoproteinémie, kouření, fyzická inaktivita

u nemocných s ICHS je ED častá a totéž platí naopak

65% pacientů s ICHS trpělo ED (Solomon et al. 2003)

u 40% pacientů s ED byla nalezena ICHS

(Pritzker 1999)

## ED a ICHS

U téměř 70% pacientů s angiograficky prokázaným postižením koronárních tepen se

**ED může objevit před anginózními příznaky**

Průměrná doba mezi začátkem ED a objevením se postižení koronárních tepen (40% AIM, v 60% AP) byla u těchto nemocných 38,8

**měsíců (3 roky)**

Montorsi, F.: European urology 44, 2003, 360 - 365, Meluzin J.: Přístup nemocných s KV chorobami trpících ED. In: ED pod lupou, Adéla, Praha, 2005.

## Diabetes mellitus a ED

až 75% diabetiků trpí určitým stupněm poruchy ztopoření (do 34 let 25%, 50 – 54 let 50%, 60 – 64 let 75%)

ED se u diabetiků vyskytuje 2 – 5x častěji než u běžné populace

vzniká o 10 – 15 let dříve než u běžné populace manifestace: ED první projev DM, v období metabol. decomp., po dlouhém čase od dg. DM

ED je častější než retinopatie či nefropatie

## Sexuální funkce u nemocných se stomií

Multifaktoriální etiologie ED u stomiků:

**věk** (nemocní mladší 60 let mají větší šanci na zachování erekce)

**psychický stav** (nepříznivě působí deprese, úzkost, stres, strach, poruchy adaptace na následek změny vnímání tělesného schématu, sebepodceňování, autoakuzace...)

**rozsah a charakter operačního výkonu, adjuvantní radioterapie a chemoterapie**

*Spontánní návrat erekce je asi u třetiny nemocných do roku po operaci...*

## ED po radikální PE

**RAPE** – zlatý standard pro léčbu onemocnění ohraničeného na orgán  
věk sexuálně aktivních mužů s CA prostaty se stále snižuje (screening-PSA, USA 157/100 tis. obyv.)  
**RAPE** – přístup **otevřený, laparoskopický, robotický**  
incidence ED 20 – 100%, negativně spolupůsobí inkontinence močová, anejakulace, zkrácení délky penisu – snížení QOL

## Radioterapie a hormonoterapie

radioterapie: neurogenní etiologie ED  
přetrvávající poruchy močení, inkontinence  
androgenní deprivace: úbytek svalové hmoty, nárůst objemu tuku, gynekomastie, zmenšování penisu, snížení kostní denzity, anémie, až ženský vzhled těla, úbytek ochlupení,  
snížení kvality života, deprese, problémy s pamětí  
roste obvod pasu, obezita, inzulinová rezistence, dyslipidémie, metabolický sy, ICHS

## Sexuální dysfunkce po poranění míchy

erektilní dysfunkce 75%  
anejakulace až 97%

neurogenní etiologie ED a anejakulace  
výskyt ED a anejakulace závisí na výšce léze a rozsahem poranění (transverzální a ne-transverzální)

## Léčba erektilní dysfunkce

Muž přichází k léčbě ED  
po trvání potíží 66 – 88 měsíců

40% mužů trpících ED nikdy  
s lékařem o potížích nehovoří

71% pacientů je nespokojeno  
s diskusí o ED s profesionálem

(Deam 2003)

## Léčba ED, Guidelines EAU 2013

- 1. linie léčby:** perorální medikace  
podtlakové přístroje  
**léčba rázovou vlnou (shockwave therapy)**
- 2. linie léčby:** intrakavernózní či intrauretrální farmakoterapie
- 3. linie léčby:** implantace PP

revaskularizační operace – pánevní poranění  
Pacienta vedeme k racionálnímu očekávání

## Viagra, co předcházelo...

1989 vědci společnosti Pfizer vyvíjejí *sildenafil citrate*  
1991 v Sandwich (Anglie) *Peter Ellis a Nick Terrett* zjistili, že I-PDE5 mohou být nápomocny v léčbě ED  
1991 studie *sildenafil citrate* v léčbě anginy pectoris  
1992 fáze 2 *angina study*- erekce jako vedlejší účinek léčby  
1994 – 1997 21 klinických studií zahrnujících 4500 mužů s ED  
1997 *Viagra* získává prioritní statut pro FDA  
1998 US FDA uvedla *Viagru* jako první perorální lék pro léčbu ED

## Sildenafil

První perorální I-PDE5, jeho užívání podporuje největší množství EBM  
 efekt 45 – 80%, 90% u pts s depresí, 45% radikální PE  
 maxim. koncentrace v plazmě 1 hodina po podání, vylučovací poločas 4 hodiny  
 Zpomalení absorpce zejména při požití masa s vysokým obsahem tuku  
 snížení úvodní dávky u nemocných se závažnou cirhózou jater a starších 65 let  
 NÚ: návaly horka, cefalea, dyspepsie, poruchy vidění (inhibice PDE6)

## Moderní perorální léčba I-PDE5

|                           |      |
|---------------------------|------|
| sildenafil (Viagra)       | 1999 |
| tadalafil (Cialis)        | 2003 |
| vardenafil (Levitra)      | 2003 |
| generika sildenafilu (12) | 2011 |
| avanafil                  | 2012 |

## Inhibitory PDE 5

|                             | sildenafil            | tadalafil           | vardenafil          |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| forma                       | tbl<br>25, 50, 100 mg | tbl<br>5, 10, 20 mg | tbl<br>5, 10, 20 mg |
| indikace                    | ED                    | ED                  | ED                  |
| nástup účinku               | 12 – 27 min           | 16 – 30 min         | 15 – 25 min         |
| vliv jídla na nástup účinku | je                    | <b>není</b>         | je                  |
| T <sub>max</sub>            | < 1 hod               | 2 hod               | 1 hod               |
| T <sub>1/2</sub>            | 3 – 5 hod             | <b>17,5 hod</b>     | 4 – 5 hod           |

SMPC Viagra, Cialis, Levitra

## Terapie ED, 1. linie léčby

### Inhibitory PD E5

metoda první volby

bezpečné

účinné

snadné podání

**podmínka: nepřítomnost ischemie myokardu či symptomů srdečního onemocnění do zátěže 6 METs (zátěžový test pac. s ICHS a ED)**

## Moderní léčba ED

inhibitory PDE 5 představují nejúčinnější formu perorální léčby - efekt léčby více jak 80%  
 srovnání: Yohimbin (Afrodor), dopaminergní farmaka, vasodilatancia - efekt léčby 20 - 30%  
 charakteristika: selektivní, kompetitivní inhibitory PDE 5  
 chemická struktura kompetitivních inhibitorů PDE 5 je velmi podobná cGMP  
 sildenafil a vardenafil se liší minimálně  
 tadalafil se liší výrazně - odlišné farmakokinetické vlastnosti (vylučovací poločas...)

## Terapie ED u mužů s ICHS

### Inhibitory PDE5

kontraindikace: léčba nitráty či molsidominem – riziko vzniku hypotenze

užití nitrátů možno za 24 hodin po požití sildenafilu, 48 hodin po požití tadalafilu.

léčba inhibitory PDE5 může být zahájena týden po vysazení nitrátů

## Nitráty na českém trhu

*Inosorbid 5-mononitrát* (Mono-Mack depot, Monotab, Monosan, Olicard)

*Inosorbid 2,4 dinitrát* (Cardiket, Isoket,)

*Nitroglycerin* (Nitromint, Nitroglycerin, Perliganit, Nitro Pohl)

## Léčba inhibitory PDE5

účinná (dle SPC 80%)

bezpečná (většina NÚ je mírná)

účinná a bezpečná u specifických skupin nemocných (paraplegici, diabetici, pacienti po radikální PE, dialyzování, s RS...)

vyjma nitrátů malé riziko lékových interakcí

edukace

trpělivost

reflexní stimulace

důležitost opakovaného podání medikace 6–8krát

## Kardiovaskulární riziko medikamentózní léčby ED u nemocných s ICHS

Léčba ED inhibitory PDE5 nezvyšuje riziko srdečních komplikací u nemocných s:

ICHS (Conti, 1999),

hypertenzí (Kloner, 2001)

stejně jako u ostatní populace (Moreales, 1998, Shakir, 2001).

## Úskalí léčby I-PDE5

„Falešný non-respondéři“

chybí sexuální stimulace

špatné načasování podání I-PDE5

nedostatečná titrace dávky na maximální

nedostatečné vyzkoušení léku – nízký počet opakovaného podání (6-8krát)

pokud není efekt, změnit I-PDE5

## Léčba ED u nemocných s endoteliální dysfunkcí inhibitory PDE5, benefit

Užívání inhibitorů PDE5 má u nemocných s kardiovaskulárními chorobami **protektivní efekt** na zlepšení funkce **cévního endotelu**, má pozitivní vliv na **průtok krve** koronárními tepnami, zlepšuje **koronární rezervu**

Jackson G. Et al.: Update on clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events. J Sex Med 2004, 1, 161 - 167.

## I-PDE5 a endoteliální dysfunkce

sildenafil: zlepšení erektilní funkce a markerů endoteliální funkce u mužů s DM (Aversa et al. 2008)

tadalafil : chronické užívání vedlo k sign. redukci hs-CRP, ET-1, tadalafil zlepšoval jak erektilní funkci, tak funkci cévního endotelu měřenou FMD penilních arterií, zvyšoval dostupnost cEPCs (endoteliální progenitorové buňky) Foresta et al 2006, Aversa et al. 2007

## I-PDE5, další indikace

Benefit kombinované terapie I-PDE5 s testosteronem u hypogonadálních mužů, zlepšení terapeutické odpovědi na I-PDE5 (DM, obezita, spánková apnoe...): snížená hladina testosteronu vede ke snížení aktivity syntáz oxidu dusnatého (NOS) *Alhathal 2012*

Rehabilitace penisu u nemocných s CaP a KRK, prevence deoxygenace topořivých těles a jejich fibrotické přestavby *(Salonia et al 2008, Kendirci et al 2006, Padma-Nathan et al 2008)*

## I-PDE 5, další indikace

sildenafil – léčba arteriální plicní hypertenze (*Revatio*) a současné podání s alfa-blokátory zlepšuje symptomy LUTS *(Tuncel et al. 2010)*.

tadalafil, 2012 zaregistrovaný v ČR pro léčbu LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*): závažný problém mužů nad 50 let, nezávislý rizikový faktor ED, jejíž etiologie je multifaktoriální *(Andersson et al. 2011, Gacci et al 2012)*

## Léčba ED rázovou vlnou

Terapeutické využití rázové vlny nízké intenzity  
LSWT - vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) neovaskularizace

Mechanismus účinku: zlepšení penilní hemodynamiky a funkce endotelu *(Guidelines EAU 2013)*

\* Prof. Yoram Vardi MD (2010)

## Léčba ED, 1. linie

Konzervativní:  
perorální  
intrakavernózní  
podtlakové přístroje



## 2. linie léčby ED

2. linie léčby ED dle EAU-intrakavernózní farmakoterapie PGE1, indikování nemocní: kontraindikace I-PDE 5 nebo non-respondéři (*nemocní s neurogenní etiologií a těžší vaskulární etiologií – ICHS, DM*)  
motivovaný nemocný s dobrou compliance  
manuálně zručný, inteligentní

## 2. linie léčby: intrakavernózní léčba

Do nástupu I-PDE5 představovala „zlatý standard“ léčby ED

Efekt léčby 80 % - 94 % (vaskulární – neurogenní etiologie ED)

93 % *Tang et al 1995*, 89 % *Linnet et al 1996*,  
86 % *Gorilovski 1996*, 91 % *Loran et al 1995*,  
94 % *Šrámková et al 1997*, 93 % *Yiou et al 2011 (RAPE, 5.2 mcg)*

## Intrakavernózní léčba

prostaglandin E 1, Alprostadil (KARON 100mcg)  
bezpečný, účinný, malé riziko komplikací  
dávka 1 – 40mcg, trvání erekce do 60 minut  
alternativa kombinace s:  
I-PDE 5  
papaverin (30-60mg/fentolamin 1-2 mg, priapismus až 10%!  
reflexní stimulace zvyšuje efekt-uvolnění endogenního PG E1 (semenné vajíčky)  
zlepšení hemodynamiky penisu – snížení dávky PG E1

## Léčba ED, 3. linie

Léčba chirurgická:

Implantace penilní endoprotézy



## ED léčba, souhrn

1. **úprava životosprávy:** snížení váhy, pohyb, nekouřit, změna stravovacích stereotypů
2. **léčba komorbidit:** kontrola hypertenze, DM, dyslipidemie
3. **medikamentózní léčba:** PDE 5 inhibitory, injekční léčba PGE1

## Erektilní dysfunkce, závěr

Je běžná, trápí polovinu českých mužů nad 35 let,  
je snadno diagnostikovatelná,  
je velmi dobře léčitelná