

Současné trendy ve farmakoterapii erektilní dysfunkce

David Čapka

Urologická klinika 3. LF UK v Praze a FNKV, Praha

Andrologická klinika, Praha

Erekce penisu je komplexní fyziologický proces, který zahrnuje integraci nervových a cévních pochodů spolu s adekvátním endokrinním prostředím. Erektilní dysfunkce může ovlivnit psychosociální zdraví a mít významný dopad na kvalitu života pacientů a jejich partnera. Článek pojednává o přehledu medikamentózní perorální, intrauretrální a lokální léčby. Přesun k opravdu účinné léčbě přinesla až farmakoterapie konce minulého století – tedy inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5-i). Přizpůsobená léčebná strategie závisí na invazivitě, účinnosti, bezpečnosti a ceně a také na preferencích pacienta. Léčbou můžeme dosáhnout uspokojivého efektu, a tedy i spokojeného sexuálního života pacienta ve více než 95 % případů. Farmakoterapie poruch erekce by se měla řídit doporučenými postupy, které jsou k dispozici na stránkách Evropské urologické asociace (EAU).

Klíčová slova: erekce, erektilní dysfunkce, farmakoterapie.

Current trends in pharmacotherapy of erectile dysfunction

Penile erection is a complex physiological process that involves the integration of neural and vascular processes along with an adequate endocrine environment. Erectile dysfunction can affect psychosocial health and have a significant impact on the quality of life of patients and their partner. The article discusses an overview of medication-induced oral, intraurethral and topical treatments. The shift to really effective treatment was brought about by the pharmacotherapy of the end of the last century – i.e. PDE5-i. The adapted treatment strategy depends on invasiveness, efficacy, safety and price as well as on the patient's preferences. With treatment we can achieve a satisfactory effect and thus a satisfied sex life of the patient in more than 95 % of cases. Pharmacotherapy of erectile dysfunction should follow the recommended procedures available on the EAU website.

Key words: erection, erectile dysfunction, pharmacotherapy.

Úvod

Erekce penisu je komplexní fyziologický proces, který zahrnuje integraci nervových a cévních pochodů spolu s adekvátní endokrinní stimulací. Zahrnuje dilataci tepen, relaxaci trabekulárního hladkého svalstva a aktivaci korporálního venookluzivního mechanismu topořivých těles penisu (1). Díky intenzivnímu výzkumu, který přinesl nové účinné a dostatečně bezpečné léčivé přípravky, lze často dosáhnout takřka dokonalé erekce, takže uspokojivého sexuálního života muže

(a celého páru) lze dosáhnout ve více než 95 % případů. Erektilní dysfunkce (ED) může ovlivnit psychosociální zdraví a mít významný dopad na kvalitu života pacientů a jejich partnerů/partnerek. Ve Spojených státech amerických (USA) je postiženo ED více než 10 milionů mužů. Celosvětově je postiženo ED více než 100 milionů mužů a očekává se, že toto číslo vzroste na 300 milionů do roku 2025 (2). ED je běžně klasifikována do tří skupin podle etiologie: organická, psychogenní a smíšená ED. Tato klasifikace by se však neměla používat

striktně, protože většina případů je ve skutečnosti smíšené etiologie. Bylo proto navrženo používat termíny „primárně organická“ nebo „primárně psychogenní“.

Možnosti léčby

Na základě aktuálně dostupných důkazů a konsenzu doporučených postupů v roce 2023 EAU byl představen nový komplexní terapeutický a rozhodovací algoritmus pro léčbu ED, který bere v úvahu úroveň invazivity každé terapie a její účinnost. ED lze zpravidla

úspěšně léčit současnými možnostmi léčby, nelze ji však vyléčit (3). Jedinými výjimkami jsou psychogenní ED, posttraumatická arteriogenní ED u mladých pacientů a hormonální příčiny (4). Mezi primární organické příčiny patří také stavy po traumatech a operacích v malé pánvi jako např. stav po radikální prostatektomii (RAPE) (5). Většina mužů s ED není léčena terapeutickými možnostmi specifickými pro konkrétní příčinu. To vede k přípůsobené léčebné strategii, která závisí na invazivitě, účinnosti, bezpečnosti a ceně a také na preferencích pacienta (6). Farmakoterapie poruch erekce by se měla řídit doporučenými postupy, které jsou k dispozici na stránkách EAU (www.uroweb.org).

Farmakoterapie perorální

Evropskou lékovou agenturou (EMA) byly schváleny čtyři silné selektivní PDE5-i pro léčbu ED (7). Účinná látka katalyzuje hydrolýzu druhého posla cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v kavernózní tkáni topořivých těles penisu a účastní se intracelulárních signálních drah kavernózního hladkého svalstva. Akumulace cGMP uvádí do pohybu kaskádu dějů na intracelulární úrovni, která indukuje ztrátu kontraktálního tonusu cév penisu snížením intracelulární koncentrace vápenatých iontů Ca^{2+} . Oxid dusnatý (NO) má zásadní roli při podpoře tvorby cGMP a dalších cest vedoucích k relaxaci hladkého svalstva těla a erekci penisu. To je spojeno se zvýšeným arteriálním průtokem krve, což nakonec vede ke kompresi subtunikálního venózního plexu s následnou erekcí. Protože nejsou iniciátory erekce, PDE5-i vyžadují sexuální stimulaci k navození erekce. Účinnost je definována jako erekce s rigiditou, která je dostatečná pro uspokojivý pohlavní styk (8, 9).

Nástup inhibitorů PDE5-i (sildenafil, 1998) do léčby ED byl revolučním průlomem v léčbě, došlo ke zvýšení povědomí o poruchách erekce jak u laiků, tak ve vědeckých a lékařských kruzích. Léčba pomocí inhibitorů PDE5-i je účinná (obecně se udává efekt léčby u 80–85 % mužů s ED). Při dodržení bezpečnostních zásad je to léčba bez zvýšeného počtu závažných nežádoucích účinků, kromě současného podávání nitrátů či zdrojů oxidu dusnatého nemají inhibitory PDE5-i zásadní riziko lékových interakcí a mohou být indi-

kovány v léčbě u polymorbidních pacientů. Muži a jejich partnerky si přejí vysoký léčebný účinek, co největší tvrdost penisu, co nejjednodušší podávání a minimum nežádoucích účinků léků, velká část trvá na co nejrychlejším účinku léků. Existují ale i onemocnění, u kterých je vliv této léčby nedostatečný a pacient může být považován za tzv. non-respondéra léčby. Někteří muži, zejména se závažnými přidruženými onemocněními nebo s malou odpovědí na monoterapii, vyžadují další, někdy již invazivní léčbu. Nové možnosti léčby se specifickými farmakokinetickými a farmakodynamickými parametry prokazují klinicky významné výhody, zvláště pokud jde o načasování podání, bezpečnost a snášenlivost, a tím pomáhají obnovit nejen erektilní funkci, ale také normalizovat sexuální život a zvyklosti páru. Perorálně podávané inhibitory PDE5-i vyžadují rozdílný čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace. Volba konkrétního přípravku závisí na četnosti pohlavního styku a osobní zkušenosti pacienta. Pacient musí být informován o délce působení léčiva, potenciálních nevýhodách a způsobu užívání. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: bolest hlavy, zarudnutí obličeje, dyspepsie, kongesce nosní sliznice, závrať, abnormální vidění, bolesti zad nebo šíje a myalgie.

Sildenafil

Sildenafil byl uveden na trh v roce 1998 a byl prvním PDE5-i dostupným na trhu. Podává se v dávkách 25, 50 a 100 mg a je účinný 30–60 minut po podání. Jeho účinnost je snížena po těžkém, tučném jídle kvůli opožděné absorpci. Účinnost může být zachována až 12 hodin (10, 11). Po 24 týdnech ve studii závislosti odpovědi na dávce bylo u obecné populace s ED užívající 25, 50 a nebo 100 mg sildenafilu hlášeno zlepšení erekce o 56 %, 77 % a 84 % ve srovnání s 25 % mužů užívajících placebo. Významně zlepšil skóre pacientů v dotazníku sexuálního zdraví muže (IIEF; the international index of erectile function). Účinnost sildenafilu u téměř každé podskupiny pacientů s ED byla úspěšně prokázána bez ohledu na věk (12, 13).

Tadalafil

Tadalafil byl licencován pro léčbu ED v únoru 2003 a je účinný od 30 minut po

podání, s maximální účinností přibližně po 2 hodinách. Účinnost je zachována po dobu až 36 hodin a není ovlivněna jídlem. Obvykle se tadalafil podává v dávkách podle potřeby 10 a 20 mg nebo v denní dávce 5 mg jako nízkodávkový. Doporučená počáteční dávka na vyžádání je 10 mg a měla by být upravena podle odpovědi pacienta a výskytu možných nežádoucích účinků. V premarketingových studiích bylo po 12 týdnech léčby ve studii závislosti odpovědi na dávce hlášeno zlepšení erekce u 67 % a 81 % mužů s ED užívajících 10 a 20 mg tadalafilu, ve srovnání s 35 % mužů s placebem v kontrolní skupině (14, 15). Účinnost tadalafilu byla potvrzena v postmarketingových studiích a téměř u každé podskupiny pacientů s ED. Také podskupin včetně pacientů léčených pro diabetes mellitus. Bylo také prokázáno, že tadalafil má krátkodobý klinický přínos pro ejakulační a orgastické funkce u pacientů s ED (16, 17). Nízkodávkový tadalafil v dávce 5 mg byl také schválen a licencován jako monoterapie u mužů se symptomy dolních močových cest (LUTS; lower urinary tract symptoms) souvisejícími s benigní hyperplazií prostaty (BPH; benign prostatic hyperplasia), a to díky své schopnosti významně zlepšit močové symptomy. Proto lze jeho použití zvážit u pacientů s ED, kteří si rovněž stěžují na souběžné LUTS a chtějí mít prospěch z jediné terapie (18).

Vardenafil

Vardenafil se stal komerčně dostupným v březnu 2003 a je účinný od 30 minut po podání, přičemž jeden ze tří pacientů dosáhl uspokojivé erekce do 15 minut po požití. Jeho účinek snižuje těžké, tučné jídlo (19). Pro léčbu ED na vyžádání byly schváleny dávky 5, 10 a 20 mg. Doporučená počáteční dávka je 10 mg a měla by být upravena podle odpovědi pacienta a výskytu možných nežádoucích účinků. Na trhu v České republice (ČR) je jediný obchodovaný přípravek obsahující 20 mg v jedné potahované tabletě, kterou nelze dělit. Po 12 týdnech ve studii závislosti odpovědi na dávce bylo hlášeno zlepšení erekce u 66 %, 76 % a 80 % mužů s ED užívajících 5, 10 a 20 mg vardenafilu, v tomto pořadí, ve srovnání s 30 % mužů užívajících placebo. Vardenafil významně zlepšil skóre pacientů v dotazníku IIEF a spokojenost s léčbou. Účinnost byla potvrzena v postmarketingových studiích (20, 21).

Avanafil

Avanafil je vysoce selektivní PDE5-i, který se stal komerčně dostupným v roce 2013. Má ve srovnání s jinými subtypy fosfodiesterázy (PDE) vysoký poměr inhibice fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), což v ideálním případě umožňuje použití léku na ED při minimalizaci možných nežádoucích účinků. Pro léčbu ED na vyžádání byly schváleny dávky 50, 100 a 200 mg. Doporučená počáteční dávka je 100 mg užívaná podle potřeby 15–30 minut před sexuální aktivitou a dávka může být upravena podle účinnosti a snášenlivosti. V obecné populaci s ED bylo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 47 %, 58 % a 59 % ve skupinách 50, 100 a 200 mg, v tomto pořadí, ve srovnání s 28 % u placebo (22, 23). Nežádoucí účinky jsou obecně mírné povahy. Párová metaanalytická data z dostupných studií naznačují, že avanafil významně zlepšil skóre pacientů v IIEF se zřejmým vztahem mezi dávkou a odezvou. Podání s jídlem může oddálit nástup účinku ve srovnání s podáním nalačno, ale avanafil lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Účinnost avanafilu u mnoha skupin pacientů s ED, taktéž podskupin včetně pacientů léčených pro diabetes mellitus, byla úspěšně prokázána. Nedávná metaanalýza potvrdila, že avanafil má srovnatelnou účinnost se sildenafilem, vardenafillem a tadalafillem (24). Zároveň ale není jeho užívání v takové míře spojováno s rozvojem nežádoucích účinků, jako je tomu u zástupců první generace PDE5-i.

Výběr mezi různými PDE5-i

Na trhu dostupné léčivé přípravky s obsahem PDE5-i se vzájemně významně liší v **době nástupu a trvání účinku**. Pacienta je nutné poučit o době nástupu účinku léku a možném selhání při předčasné snaze o pohlavní styk. Sildenafil a vardenafil mají výrobcem udávanou a klinicky ověřenou dobu účinku 4 až 5 hodin, avanafil až 12 hodin, zatímco tadalafil až 36 hodin. Účinek se také může rozvíjet postupně. Rolí zdravotníků je rovněž poučit pacienta o skutečnosti, že pokud nedojde k dokonalé erekci po prvním podání léku, není racionální léčbu předčasně ukončit a označit ji za neúčinnou. Zodpovědně lze hodnotit účinnost inhibitorů PDE5-i teprve po 5 aplikacích. **Frekvence užívání** se doporučuje maximálně

Tab. 1. Souhrn klíčových farmakokinetických údajů čtyř PDE5-i *

Parametr	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil 200 mg
C_{max}	560 µg/l	378 µg/l	18,7 µg/l	5,2 µg/l
T_{max}	0,8–1 hodina	2 hodiny	0,9 hodiny	0,5–0,75 hodiny

C_{max} = maximální koncentrace; T_{max} = čas do dosažení maximální plazmatické koncentrace

Tab. 2. Časté nežádoucí účinky čtyř PDE5-i *

Nežádoucí účinky	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil 200 mg
Bolest hlavy	12,8 %	14,5 %	16 %	9,3 %
Zarudnutí obličeje	10,4 %	4,1 %	12 %	3,7 %
Dyspepsie	4,6 %	12,3 %	4 %	Vzácné
Nosní kongesce	1,1 %	4,3 %	10 %	1,9 %
Vertigo	1,2 %	2,3 %	2 %	0,6 %
Bolesti zad	Neuvádí se	6,5 %	Neuvádí se	2 %

*Převzato z prohlášení EMA o vlastnostech produktu

jednou za 24 hodin. Zásadní pro dokonalou léčbu je titrace maximální tolerované a doporučené dávky. Doporučuje se vždy 4–5 pokusů s užitím maximální tolerované dávky, která by neměla překročit maximální doporučenou dávku, eventuálně **předepsání jiného inhibitoru PDE5-i** opět se čtyřmi pokusy s maximální dávkou. Výrazné procento tzv. non-respondérů se po důkladném poučení vrací do skupiny těch, kteří ze zahájené léčby mají užitek (25, 26).

Bezpečnost užívání PDE5-i

Současná doporučení EAU pro diagnostiku a léčbu mužů s ED byla upravena z dřívějších publikovaných doporučení z konferencí Princeton Consensus o sexuální dysfunkci a kardiálním riziku (27). Konference Princeton Consensus je věnována optimalizaci sexuálních funkcí a zachování kardiovaskulárního zdraví. V souladu s tím lze pacienty s ED rozdělit do tří kategorií kardiovaskulárního rizika, které lze použít jako základ pro léčebný algoritmus pro zahájení nebo obnovení sexuální aktivity. Je také možné, aby lékař odhadl riziko sexuální aktivity u většiny pacientů z jejich úrovně tolerance zátěže, kterou lze určit při odběru pacientovy anamnézy (28). Vysoce riziková pacienta mají srdeční stav, který je dostatečně závažný i pro sexuální aktivitu, aby nesl významné riziko. Většina vysoce rizikových pacientů má středně těžké až těžké symptomatické srdeční onemocnění. Vysoce riziková jedinci by měli být odesláni k vyšetření srdce a léčbě. Sexuální aktivita by měla být zastavena, dokud se pacientova srdeční situace nestabilizuje léčbou nebo dokud kardiolog nebo internista nerozhodne, že je bezpečné

vrátit se k sexuální aktivitě. Výsledky klinických studií pro všechny čtyři výše uvedené PDE5-i a postmarketingové údaje o sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu neprokázaly žádné zvýšení výskytu infarktu myokardu u pacientů užívajících PDE5-i v rámci otevřených studií ani ve srovnání s očekávaným výskytem ve věkem shodné mužské populaci. Žádný z PDE5-i nemá nepříznivý vliv na celkovou dobu zátěže nebo dobu do ischemie během zátěžového testování u mužů se stabilní anginou pectoris. Pravidelné každodenní užívání nebo užívání na vyžádání je dobře tolerováno s podobným bezpečnostním profilem (7). Absolutní kontraindikací PDE5-i je použití jakékoli formy organického nitrátu (např. glycerol-trinitrát, isosorbidmononitrátu a isosorbiddinitrátu). Taktéž donorů NO, jako jiných nitrátových přípravků používaných k léčbě anginy pectoris, stejně jako amylnitritu jako např. „poppers“ (chemické látky využívající se jako afrodiziakum), které se příležitostně zneužívají. Vedou k akumulaci cGMP a nepředvídatelným poklesům krevního tlaku a symptomům hypotenze. Trvání interakce mezi organickými dusičnany a PDE5-i závisí na použitém PDE5-i a dusičnanech (28, 29).

Farmakoterapie intrauretrální

Alprostadil je syntetický analog prostaglandinu E1 (PGE1). Jeho mechanismus účinku spočívá ve vazbě na G proteiny vázané na PGE1 receptory na povrchu hladkého svalstva buněk, aktivaci cyklické adenosinmonofosfátové (cAMP) dráhy a tím navození relaxace hladkého svalstva cév a erekce. Na rozdíl od inhibitorů PDE5-i, které využívají NO dráhu, působení alprostadilu jako přímého agonisty

znamená, že může vyvolat erekci nezávislou na stimulu (30).

Vasoaktivní látka alprostadil může být podávána intrauretrálně topicky. Používá se ve formě krému (200 a 300 µg), který se vstřebává přes meatus uretry. Významné zlepšení ve srovnání s placebem bylo zaznamenáno u skóre v IIEF dotazníku u širokého spektra pacientů s mírnou až těžkou ED. Nežádoucí účinky zahrnují erytém penisu, pálení penisu a bolest, která obvykle odezní do 2 hodin po aplikaci. Systémové nežádoucí účinky jsou vzácné. V některých evropských zemích je dostupný topický alprostadil v dávce 300 µg. Nedávno publikovaná randomizovaná zkřížená klinická studie prokázala, že ve srovnání se standardním způsobem podávání (nanesení krému na špičku glans penis) může přímé podání do uretry zvýšit účinnost a důvěru mezi pacienty, aniž by došlo ke zvýšení nežádoucích účinků (31). Míra účinnosti je významně nižší než u intrakavernózní farmakoterapie s adherencí k dlouhodobé léčbě. Intrauretrální farmakoterapie poskytuje alternativu k intrakavernózním injekcím u pacientů, kteří preferují méně invazivní, i když méně účinnou léčbu (32, 33). Od 23. 11. 2022 se preparát Vitaros přestal do ČR dovážet a bohužel neexistuje žádná jiná alternativa. Proto je tato metoda léčby v ČR nedostupná od 11/2022.

Farmakoterapie intrakavernózní

Alprostadil byl prvním a jediným lékem schváleným pro intrakavernózní léčbu ED. Intrakavernózní alprostadil je neúčinnější jako monoterapie v dávce 5–40 µg. Erekce je dosaženo po 5–15 minutách po aplikaci s významnou heterogenitou mezi pacienty a trvá v závislosti na podané dávce. U ED vaskulogenní, psychogenní nebo smíšené etiologie je počáteční dávka 2,5 mikrogramů.

Druhá dávka má být 5 mikrogramů v případě částečné odpovědi a 7,5 mikrogramů, pokud nedošlo k žádné odezvě. Následné postupné zvyšování po 5–10ti mikrogramech má pokračovat, dokud nebude dosažena optimální dávka. Nedostaví-li se po podané dávce žádná odpověď, lze podat další vyšší dávku až po 1 hodině. Při dosažení odpovědi je třeba před další dávkou dodržet alespoň jednodenní odstup. Přípravek se obvykle doporučuje aplikovat maximálně 3× týdně, přičemž interval mezi injekcemi má být minimálně 24 hodin. Doporučuje se, aby podávaná dávka vyvolala erekci, jejíž trvání nepřesáhne jednu hodinu. Pokud erekce přetrvává déle, má být dávka snížena. Většina pacientů dosahuje uspokojivé odpovědi při dávkách v rozmezí 5 až 20 mikrogramů. Aby se pacienti naučili injekční technice, je doporučeno nacvičení aplikace v ordinaci lékaře. Muži s omezenou manuální zručností mohou tuto techniku naučit své partnerky. Použití autoinjektoru, které se vyhýbá pohledu na jehlu, může být užitečné k vyřešení strachu z vpichu do penisu a zjednodušuje techniku (34, 30).

Míra účinnosti intrakavernózního alprostadilu je udávána v mužské populaci s ED více jak 70 %, stejně jako v podskupinách pacientů (např. muži s diabetem), s uváděnou velkou mírou spokojenosti. Stejně tak i u jejich partnerů (35). Mezi komplikace intrakavernózního alprostadilu patří bolest penisu (50 % pacientů udávalo bolest pouze po 11 % z celkových injekcí), nadměrně prodloužená nežádoucí erekce – erekce trvající déle než 1 hodinu (5 %), priapismus – erekce trvající déle než 4 hodiny (1 %) a fibróza (2 %). Bolest obvykle po delším používání sama odezní a lze ji zmírnit přidáním hydrogenuhličitanu sodného nebo lokálního anestetika k léčivé látce do injekce (36, 37). Kavernózní fibróza (z malého hematomu) obvykle odezní během několika

měsíců po dočasném přerušení injekčních aplikací. Systémové nežádoucí účinky nejsou časté. Nejčastější je mírná hypotenze, zvláště při použití vyšších dávek. Podání je kontraindikováno u mužů s anamnézou přecitlivělosti na alprostadil, muži s rizikem priapismu a muži s poruchami krvácivosti. Navzdory těmto příznivým údajům byla u intrakavernózní farmakoterapie hlášena míra předčasného ukončení léčby 41–68 %, přičemž ve většině případů dochází k předčasnému ukončení užívání léčivého přípravku během prvních 2–3 měsíců. Ve srovnávací studii měla monoterapie alprostadilem nejnižší míru přerušení (27,5 %) ve srovnání s celkovými kombinacemi léků (37,6 %) (37).

Závěr

Erektivní dysfunkce patří mezi poruchy, které významně poznamenávají kvalitu pacientova života. Přesun k opravdu účinné léčbě přinesla až farmakoterapie konce minulého století – tedy PDE5-i. Porozuměním patofyziologii se můžeme pokusit ovlivnit erektilní dysfunkci, třeba i kombinovanou terapií. Můžeme dosáhnout uspokojivého účinku, a tedy i naplněného sexuálního života pacienta ve více než 95 % případů. Primárním cílem takové léčby zůstává nejen poruchu erekce řešit pomocí dostupných moderních postupů, ale rozpoznat možná rizika kardiovaskulárních či metabolických onemocnění a ve spolupráci s ostatními specialisty řešit problematiku erektilní dysfunkce komplexně.

Další sledování pacienta je důležité pro posouzení účinnosti a bezpečnosti poskytované léčby. Je také nezbytné posoudit spokojenost pacienta, protože úspěšná léčba ED přesahuje nad rámec účinnosti a bezpečnost. Lékaři si musí být vědomi toho, že neexistuje jediná léčba, která by vyhovovala všem pacientům nebo všem situacím.

LITERATURA

1. Gratzke C, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:445.
2. Feldman HA, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54.
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
4. Isidori AM, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review. *Eur Urol.* 2014;65:99.
5. Brouil M, et al. Hodnocení erektilní dysfunkce po robo-

6. Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010;7:3572.
7. Yuan J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;63:902.
8. Hatzimouratidis K, et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex*

9. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;342:1802.
10. Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:1397.
11. Moncada I, et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004;46:357.
12. Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol.* 2002;167:1197.
13. Goldstein I, et al. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2016;13:852.

14. Curran M, et al. Tadalafil. *Drugs*. 2003;63:2203.
15. Bella AJ, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2003;4:472.
16. Zhou Z, et al. Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. *Sexual medicine*. 2019;7:282.
17. Paduch DA, et al. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. *BJU Int*. 2013;111:334.
18. Gacci M, et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2016;70:124.
19. Keating GM, et al. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*. 2003;63:2673.
20. Capogrosso P, et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting – looking beyond randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:339.
21. Chung E, et al. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1341.
22. Wang R, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med*. 2012;9:2122.
23. Goldstein I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012;9:1122.
24. Corona G, et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2 generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15:237.
25. Zámečník L. Moderní léčba poruch erekce – co víme po dvaceti letech. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře*. 2018;10(1):24-27. ISSN 1803-7542.
26. Bittner L. Manažerský dokonalá erekce. *Acta Medicinæ*. 2016;5(11):70. ISSN 1805-398X.
27. Nehra A, et al. Doporučení Princeton III Consensus pro léčbu erektilní dysfunkce a kardiovaskulárních onemocnění. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:766.
28. Vlachopoulos C, a kol. Erektilní dysfunkce u kardiovaskulárního pacienta. *Eur Heart J*. 2013;34:2034.
29. Corona G, et al. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:799.
30. Porst H, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10:130.
31. Cai T, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. *Int J Impot Res*. 2019;31:119.
32. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol*. 2004;27:120.
33. Padma-Nathan H, et al. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology*. 2006;68:386.
34. Shabsigh R, et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology*. 2000;55:109.
35. Eardley I, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7:524.
36. Moriel EZ, et al. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol*. 1993;149:1299.
37. Duncan C, et al. Erectile dysfunction: a global review of intracavernosal injectables. *World J Urol*. 2019;37:1007.