

# Aktuální možnosti a trendy v léčbě erektilní dysfunkce

**MUDr. Otakar Štanc**

Urologická klinika 3. LF UK Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Erektilní dysfunkce (ED) je velmi časté onemocnění. Její léčba zaznamenala v uplynulých dekádách překotný rozvoj, s nímž souvisí i zvýšený zájem o tuto problematiku na straně lékařů i pacientů. Revolucí v léčbě byl příchod PDE5 inhibitorů koncem 90. let 20. století. Od té doby již takto zásadní vývoj nenastal, nicméně evoluce v léčbě pokračuje do současnosti. Tento článek shrnuje aktuální možnosti léčby ED a trendy ve vývoji nových terapií.

**Klíčová slova:** erektilní dysfunkce, léčba.

## Current options and trends in treating erectile dysfunction

Erectile dysfunction (ED) is a very frequent disease. The past decades have witnessed a dramatic development in its treatment, associated with an increased interest in this issue by both doctors and patients. The advent of PDE5 inhibitors in the late 1990s was a revolution in treatment. Since then no such fundamental progress has been made; however, evolution in treatment has continued up to the present day. This article summarizes the current treatment options for ED and trends in the development of new therapies.

**Key words:** erectile dysfunction, treatment.

## Definice a epidemiologie erektilní dysfunkce

Erektilní dysfunkci lze definovat jako neschopnost dosáhnout a udržet ztopoření dostatečné k realizaci uspokojivého sexuálního styku (minimálně po dobu 6 měsíců). Je nejčastější sexuální poruchou českých mužů. V České republice je udáván výskyt erektilní dysfunkce u mužů nad 35 let 54 % (1). To také odpovídá číslům uváděným ve světové literatuře (50 % nad 40 let) (2). Incidence ED stoupá s věkem a v závislosti na různých definicích tohoto onemocnění dosahuje 20–40 % u mužů ve věku 60–69 let a 50–100 % u mužů ve věku 70–80 let (3).

## Etiologie erektilní dysfunkce

Poruchy erekce klasicky dělíme na psychogenní, organické a na smíšené (4). Hranice těchto kategorií však nejsou nijak ostré a ve většině

případů jsou v různém poměru zastoupeny obě (psychogenní i organická) složky. ED jednoznačně koreluje s věkem (5). Onemocněními často spojenými s ED jsou: diabetes mellitus, hypertenze, dyslipidemie, ICHS, neurologické poruchy, endokrinopatie včetně hypogonadismu, benigní hyperplazie prostaty, spánková apnoe, CHOPN a deprese. Samostatnou etiologickou jednotkou je iatrogenní ED po léčbě pro karcinom prostaty ozářením (6) (včetně protonové terapie (7)) či po operační léčbě. ED má společný morfologický podklad s ischemickou chorobou srdeční a tím je dysfunkce endotelu (endoteliální dysfunkce) jako první stadium aterosklerózy. Proto mají tato onemocnění i shodné rizikové faktory.

ED je také častým nežádoucím účinkem řady běžně předepisovaných léků. Jako například beta blokátory (atenolol, metoprolol, propranolol), ACE inhibitory (lisinopril), diuretika (spironolac-

ton, acetazolamid), psychofarmaka (tricyklická antidepresiva, SSRI, MAO inhibitory), regulátory lipidů (klofibrát) a další. Z urologického hlediska jsou důležitým tématem inhibitory 5-alfa-reduktázy (finasterid, dutasterid). Zpočátku byla ED považována za nedílnou součást léčby 5ARi. Poslední souhrnná data (skupina více než 70 000 mužů) však tento dopad vyvrací (8). Podobně není v novějších pracích potvrzen negativní dopad léčby alfa-1 blokátory na erektilní funkci, ačkoliv porucha ejakulace způsobená touto lékovou skupinou může individuálně zhoršovat sexuální prožitek pacienta.

## Fyziologie erekce

K pochopení léčebných možností ED je zcela nezbytné mít alespoň hrubou představu o anatomii penisu a biochemických procesech v průběhu erekce.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Otakar Štanc, otakar.stanc@fnkv.cz

Urologická klinika 3. LF UK Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(3): 127–132

Článek přijat redakcí: 11. 3. 2018

Článek přijat k publikaci: 29. 3. 2018

Na makroanatomické úrovni je penis záso- ben dorzální, bulbouretrální a párovou kaver- nózní tepnou. Tyto jsou větve vnitřní pudend- ální tepny. Dorzální tepna zajišťuje tumescenci glandu při erekci, bulbouretrální tepna zásobuje bulbus uretry a spongiózní těleso a kavernózní tepny zajišťují tumescenci topořivých těles a jsou tak vlastně zodpovědné za erekci penisu. Z kavernózních arterií odstupují drobné heli- cinní arterie topořivých těles, které jsou v klidovém stavu vinuté a kontrahované, při erekci se na- přimují a rozšiřují. Žilní drenáž počíná jemnými venulami vedoucími z periferních sinusoid pod tunica albuginea, pod níž se slévají do venózní- ho plexu. Z něj vedou krev skrz tunica albugi- nea venae emissariae do dorzálních žil.

Nervový systém je další podstatnou součástí mechanismu erekce. Na nejvyšší úrovni jsou centra v mozkové kůře, hypotalamu a limbickém systému. Zdá se, že i na mozkové úrovni má určitý modulační vliv oxid dusnatý. Z vyšších etází vedou signály přes dorzální míšní svazky do thorakolumbálních a sakrálních autonomních center. Penis je inervován větvemi pudendálních nervů. Dorzální penilní nervy zprostředkují sen- zitivní podněty, kavernózní nervy jsou součástí autonomního nervového systému (sympatikus i parasympatikus). Vedou posterolaterálně podél prostaty a vstupují do topořivých těles a spon- giózního těles, kde regulují tonus hladkého svalstva a erekci.

Erekce je nervově-cévní děj, jehož klíčovým momentem je relaxace hladkého svalstva to- pořivých těles penisu. Důsledkem taktilních, čichových a vizuálních stimulů (které můžeme souhrnně označit jako „sexuální dráždivé“) se z konců nadadrenergických a noncholinergních nervových zakončení a z cévního endotelu topořivých těles uvolňuje oxid dusnatý (NO). NO difunduje z místa svého vzniku do buněk hladkého svalstva, kde se váže na enzym gua- nylátcyklázu, která přeměnou guanozintrifosfátu zvyšuje koncentraci cyklického guanozinmo- nofosfátu. Ten aktivuje proteinkinázu G (PKG), která fosforyluje několik intracelulárních proteinů a iontových kanálů. To vede k hyperpolarizaci a poklesu koncentrace cytoplazmatického  $Ca^{2+}$  a relaxaci hladkého svalstva. Následkem relaxace cév dojde ke zvýšenému přítoku krve do penisu cestou kavernózních tepen, zvětšení objemu topořivých těles a kompresi odvodných žilních pletení pod tuhým obalem (tunica albuginea

penis), čímž dojde k dalšímu nahromadění krve v topořivých tělesech. Po vyvrcholení převládne tonus sympatiky a kontrakci penilních arterií a kavernózních trabekul dojde k omezení příto- ku krve do penisu a k detumescenci (9).

Skupina fosfodiesteráz (PDE) katalyzuje hydrolýzu cGMP, a tím způsobuje akumulaci  $Ca^{2+}$  iontů, kontrakci hladkých svalů a detu- mescenci penisu. Ze třinácti typů PDE je nejak- tivnější formou PDE typ 5, který je proto cílovou molekulou léčby erektilní dysfunkce PDE5 in- hibitory. Kromě mechanismů závislých na NO však existují i další nezávislé dráhy podílející se na procesu erekce.

Penis je udržován ve flacidním stavu díky dlouhodobé kontrakci hladkého svalstva, je- hož buněčné receptory (G-protein-coupled re- ceptors – GPCR) váží noradrenalin, entotelin-1 a angiotensin II. Signální kaskáda GPCR vede ke zvýšení koncentrace  $Ca^{2+}$ . Vápníkový kationt se váže s kalmodulinem, ten se po změně své kon- figurace váže na kinázu myozinových lehkých řetězců (MLCK) a aktivuje ji. MLCK fosforyluje lehký řetězec myozinu, čímž je umožněna jeho vazba na aktin a dochází ke kontrakci hladkého svalstva. Kromě těchto molekul je při kontrakci hladkého svalstva penisu popisována také role neuropeptidu-Y, prostanoidů a dalších působků. Naopak v procesu relaxace hladké svaloviny to jsou mimo jiné acetylcholin, vazoaktivní intes- tinální polypeptid a adrenomedulin.

Kromě membránových receptorů se na re- gulaci erekce podílí množství nitrobuněčných signálních a regulačních drah. Významnou dra- hou je systém RoA-Rho kinázy a Rho-asociované proteinkinázy (ROCK) (10). Právě tyto dráhy jsou zkoumány jako klíčové v řadě patofyziologických procesů ED. Prokázána byla zvýšená exprese těch- to kináz u myši s diabetem (11), s poškozením kavernózního nervu (12) a u starých jedinců (13).

## Léčba erektilní dysfunkce

### Léčebná strategie

Poté, co byla provedena nezbytná dia- gnostika, přistupujeme k samotné léčbě ED. Tu zahajujeme diskusí s nemocným o jejích možnostech a omezeních. Velmi vhodné je získat, přímo či nepřímo, také názor pacientovy partnerky (partnera). Naším cílem je zvolit léč- bu adekvátní a s nadějí na dlouhodobý efekt. Dalším krokem je eliminace rizikových faktorů

(uvedených výše), úprava medikace, podpora změny životního stylu, zahájení léčby dyslipi- demie, hypertenze, případně diabetu a dalších souvisejících chorob. Následně či současně po dohodě s pacientem volíme cílenou léčbu ED, která bývá klasicky dělena do 3 linií, z nichž první dvě se mohou překrývat. V první linii po- užíváme perorální farmaka, v současné době v podstatě výlučně PDE5 inhibitory. V druhé linii přistupujeme k intrakavernózní aplikaci vazoaktivních látek (ICI). K třetí linii náleží im- plantace penilní protézy jako definitivní řešení ED. Důvodem pro použití implantátu nemusí být jen selhání ICI, ale především osobní pre- ference nemocného.

## Psychoterapie ED

Psychogenní faktory se vyskytují i při čistě organickém základu ED a velkou mírou přispívají k fixaci poruchy (14). Pod širším pojmem psycho- sexuální terapie míníme spíše citlivý a empatic- ký přístup k pacientovým problémům, aktivní naslouchání a racionální vysvětlení podstaty problému v adekvátním prostředí při dostateč- ném časovém intervalu. Oproti tomu kvalifiko- vaná dlouhodobá psychoterapie (sexoterapie) by měla být prováděna zkušenými odborníky s psychotherapeutickým výcvikem a je indiko- vána u poruch erekce čistě psychogenního cha- rakteru či jako podpůrná terapie u organických příčin ED (15). V sexoterapii se uplatňují různé druhy psychoterapií (racionální, dynamická, pá- rová – např. dle Masterse a Johnsové, hypnote- rapie, autogenní a další). Ve většině případů je vhodná kombinace psychoterapie s inhibitory fosfodiesterázy 5. typu (iPDE5) (15).

## Léčba ED u mužů s kardiovaskulárním onemocněním

Sexuální akt představuje z fyziologického hlediska mírnou až střední fyzickou zátěž (vý- kon odpovídá 130 W = 6METs – metabolický ekvivalent – znamená, kolikrát je vyšetřovaná osoba schopná zvýšit svou klidovou spotře- bu kyslíku při zátěži). Princetonský Konsensus vypracoval doporučení pro muže s ED a kar- diovaskulárním rizikem. Vzniklé 3 kategorie (nízké, střední a vysoké riziko) určují léčebný postup a nutnost kardiologického vyšetření před zahájením léčby, respektive obnovením sexuální aktivity (16). Několik studií prokázalo, že samotná léčba PDE5i nezvyšuje riziko

kardiovaskulárních příhod (17). Riziko vyplývá právě z vyšších hemodynamických nároků při obnovení sexuální aktivity.

## Rehabilitace erektilní funkce po radikální prostatektomii

Platí všeobecný názor, že pro budoucí zachování erektilní funkce je vhodné, aby co nejdříve a co nejčastěji po operaci docházelo k erekci. Použití PDE5 inhibitorů v pooperačním období se nabízí jako schůdné řešení a je často doporučováno. Někdy v kombinaci s dalšími metodami jako vakuová pumpa a intrakavernózní injekční léčba. Zdaleka však neexistuje jednoznačná shoda na léčebné strategii a v případech PDE5i dokonce aktuální data přínos po dlouhodobé zlepšení erekce vyvrací (18, 19).

## Farmakologická léčba erektilní dysfunkce

### Inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE5i)

PDE5i jsou s velkou převahou nejčastěji používanými léky na ED. Inhibicí fosfodiesterázy-5 zvyšují intracelulární koncentraci cGMP, což vede k relaxaci hladkých svalů penilních cév (viz výše). Jsou doporučeny jako léčba první linie pokud nejsou přítomny kontraindikace (například užívání nitrátů a jiných donorů NO). Hlavní nežádoucí účinky této lékové skupiny plynou z možné systémové vazodilatace, která může být zvýrazněna při současném užívání alfa-blokátorů. Léčbu je možné kombinovat s intrakavernózně (případně intrauretrálně) podávanými vazoaktivními léky. Prudký úspěch PDE5i počal povolením léčby sildenafilem FDA v r. 1998, postupně následovaly další molekuly (vardenafil, tadalafil a nejnověji avanafil, udenafil a mirodenafil). Poslední dvě jsou pro léčbu registrovány v některých asijských zemích. Stran účinnosti není mezi jednotlivými léky významný rozdíl. V některých parametrech, zejména v délce trvání účinku, se však liší, což je výhodné pro různé typy pacientů. PDE5i obvykle existují ve 3 dávkách, zjednodušeně podáno: plná, poloviční a čtvrtinová. Strategie pro zahájení léčby se liší. Pokud začínáme nízkou nebo střední dávkou, nemusí být efekt dostatečný a klesá compliance pacienta. Nicméně i přesto se doporučuje dávku postupně titrovat. Pokud zahájíme plnou dávkou, můžeme se setkat s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Před zhodnocením léčby jako neúčinné je nemoc-

**Tab. 1.** Inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE5i)

Lék	C <sub>max</sub> ng/ml	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
Sildenafil 100 mg	450	0,8	3–5
Tadalafil 20 mg	378	2	17,5
Vardenafil 20 mg	20,9	0,7–0,8	4–5
Udenafil 100 mg	416,2	1–1,5	11–13
Avanafil 100 mg	871	0,5–1,5	< 1,5
Mirodenafil 100 mg	373,4	1,25	2,5

C<sub>max</sub> – maximální plazmatická koncentrace; T<sub>max</sub> – čas k C<sub>max</sub>; T<sub>1/2</sub> plazmatický poločas

nému doporučeno učinit alespoň 6–8 pokusů s plnou dávkou léku a různým načasováním užití. Nesprávné užití je totiž nejčastějším důvodem selhání léčby PDE5i (9).

V ČR jsou t.č. (březen 2018) obchodovány: sildenafil (Viagra a generika), tadalafil (Cialis a generika) a avanafil (Spedra). Kratší plazmatický poločas sildenafilu a avanafilu předurčuje jejich použití tzv. „on-demand“ neboli dle potřeby, zejména u mužů majících pohlavní styk méně než 2x týdně. Dlouhý poločas tadalafilu ocení naopak aktivnější pacienti, kteří mohou využít trvání účinku i více než den po užití tablety. 5 mg dávka tadalafilu je také indikována ke každodennímu užívání, kdy je udržována stabilní plazmatická koncentrace léku a uživatel tak není stresován vazbou sex = pilulka. Navíc je prokázán (i když ne zcela objasněn) příznivý efekt PDE5i na LUTS/BHP, který je srovnatelný s alfa-1-blokátory (např. tamsulosin) (20). V této indikaci je tudíž také výhodný dlouhý poločas tadalafilu k zajištění stabilního účinku. Problém delší eliminace tadalafilu nastává v případě nepříjemných nežádoucích účinků (zarudnutí, cefalea, dysalgie), které tím pádem doprovází uživatele déle než u ostatních molekul.

### Androgeny

#### Testosteron

S přibývajícím věkem stoupá prevalence ED i hypogonadismu (nízké hladiny testosteronu). Jaká je přesná souvislost mezi nízkou hladinou testosteronu a ED není zcela jasné, byť se v jistém ohledu překrývají. 2–21 % mužů mají zároveň hypogonadismus a ED (21).

Role substituční léčby testosteronem u pacientů s mírným či středním hypogonadismem zůstává sporná (22). 35–40 % mužů s nízkou hladinou TST zaznamenalo zlepšení erekce na substituční léčbě, avšak zbývajících 65 % zlepšení nepozorovalo (23). Zajímavá metaanalýza přinesla zjištění, že u mužů,

kteří nejsou evidentně hypogonadální, byl pozitivní efekt léčby testosteronem na erektilní funkci a libido zjištěn pouze ve studiích částečně či zcela podporovaných farmaceutickými firmami (24). Je nutné vzít v úvahu i možné nežádoucí účinky léčby, zejména u starších pacientů. Některé studie naznačují, že určitá hladina testosteronu je podmínkou efektivity léčby PDE5i. Jiné naopak uvádí, že nebyl zaznamenán významný rozdíl v kvalitě erekce hypogonadálních mužů léčených kombinací TST+PDE5i oproti PDE5i bez TST (25). Na základě výsledků metaanalýz však lze v současné době doporučit substituční léčbu u hypogonadálních mužů s hladinou testosteronu pod 10,4 nmol/l v kombinaci s PDE5i v případech, že monoterapie PDE5i selhala (26).

Testosteron je v současnosti v ČR dostupný ve formě injekcí s různou frekvencí aplikace (3–14 týdnů), dále ve formě perorální a jako transdermální gel ke každodennímu užití. Perorální forma se zdá být nejméně efektivní v dosahování dostatečných a stabilních plazmatických hladin TST. Injekční forma má výhodu v dlouhém intervalu podání, ale hladiny TST mohou před následující aplikací klesat pod požadovanou mez a nepříjemná může být i intramuskulární forma aplikace. Transdermální gely mají dobrou účinnost, kdy je navíc možné imitovat cirkadiánní rytmus hladin TST, nevýhodou je každodenní aplikace a pro někoho nepříjemné senzorické vlastnosti gelu.

### Další perorální preparáty

#### Yohimbin

Yohimbin je extrakt kůry bujarníku. Byl používán dlouhou dobu pro své sexuální roborující účinky. Má centrální i periferní efekt. Centrálně podporuje sexuální touhu blokádou α2-adrenergických receptorů v locus coeruleus. V dobře designovaných studiích byl prokázán jistý efekt v porovnání s placebem. Přesto není jeho užívání součástí evropských ani amerických doporučení.

### Fytopreparáty a potravinové doplňky

Kromě yohimbinu neexistují přesvědčivé důkazy o účinnosti fytopreparátů a potravinových doplňků (L-arginin, L-citrulin, Ginkgo biloba, ženšen, Tribulus terrestris a další) v léčbě ED ve srovnání s placebem a jejich užívání není odbornými společnostmi doporučeno (27).

### Intrakavernózní injekce vazodilatačních látek (ICI)

Tyto léky působí vazodilataci penilních arterií zcela nezávislou na neurogenní stimulaci. Proto jsou zvláště výhodné, pokud je příčinou ED poškození nervů. Patologické změny penilních cév však efekt léku zeslabují. ICI je možné provádět jako monoterapii či doplnění perorální léčby. Klade určité nároky na zručnost a rozumové schopnosti uživatele či jeho partnerky (partnera). Nepřirozenost a ztráta „romantičnosti“ v intimních chvílích je častým důvodem odstoupení od této léčby, navzdory tomu, že bývá účinná ve více než 90 % případů (28). Dávkování je velmi individuální a je bezpodmínečně nutné začínat malými, byť nedostatečnými dávkami, které se postupně titrují k požadovanému efektu. Při vyšších dávkách je velké riziko priapismu. Jinou nevýhodou je pravidelná traumatizace v místě vpichu, která může vést ke zhoršování efektu léčby. Z dlouhodobého hlediska je však běžné, že se frekvence spontánních erekcí zvyšuje (29).

### Alprostadil (Karon, Caverject)

Alprostadil (syntetický prostaglandin E) je v současnosti standardem ICI v léčbě ED. Je dodáván buď v připravených injekčních setech či jako koncentrát k přípravě roztoku. Existuje i forma intrauretrálního gelu či pelet (MUSE). Spíše sporadické zkušenosti lékařů v ČR však nepotvrzují výrobcem udávanou účinnost.

Dalšími vazoaktivními látkami používanými pro ICI spíše v minulosti jsou fentolamin a papaverin.

**Tab. 2.** Nové možnosti farmakoterapie

Centrálně působící	Agonisté melanokortinových receptorů	Melanotan II (MT-II)	
		Bremelanotid (PT-141)	
	Agonisté dopaminergních receptorů	ABT-724	Ukončeno ve fázi II
Periferně působící		ABT-670	Ukončeno ve fázi I
	Klavulonát	Zoraxel	
	Aktivátory guanylátcyklázy	BAY 60-4552	
	Inhibitory Rho-kinázy	SAR407899	
	Aktivátory maxi-K kanálu	hSlo cDNA	

Zástupci preparátů pro léčbu ED v preklinickém stadiu

### Agonisté dopaminergních a melanokortinových receptorů

Dopamin se váže na D1 a D2 receptory. Aktivace D1 inhibuje sexuální aktivitu, aktivace D2 souvisí s iniciací erekce. Na tomto poli proběhla řada studií na zvířecích modelech. Melanokortinový systém se podílí na regulaci tělesné hmotnosti a stravovacích vzorců, receptor Mc4r má zřejmě také roli v regulaci reprodukčních funkcí a erekce. U člověka byla testována účinnost a bezpečnost agonistů dopaminových receptorů melanotanu II a bremelanotidu. Podkožní aplikace melanotanu vyvolala erekci u 17 z 20 mužů s psychogenní či organickou ED. Významná část probandů však měla nežádoucí účinky jako silnou nevolnost a zívání. Podobně jako intranazální podávání bremelanotidu (30). Pro špatnou snášenlivost se zatím ve vývoji nepokračovalo. Výrazné emetické účinky má též v minulosti používaný apomorfin. Klinické testy u agonistů D4 receptorů byly ukončeny v I. a II. fázi.

### Inhibitory fosfodiesterázy 5 druhé generace

Cílem vývoje dalších generací PDE5i je vytvořit analoga se slabší vazbou na hERG1 kanál se zachovanou aktivitou na jejich hlavní cílové molekule PDE5, často za použití technik in silico (počítačové simulace) (31). Tyto snahy přinesly molekuly avanafil, udenafil a mirodenafil, jejichž vlastnosti a selektivita jsou v některých ohledech výhodnější než u původních PDE5i, zejména v oblasti nežádoucích účinků.

### Inhibitory rho-kinázy

RhoA je malá monomerní GTPáza, která skrze aktivaci Rho-asociované proteinkinázy (ROCK) fosoryluje vazebnou podjednotku myozinu, což vede ke kontrakci hladkého svalstva. Řečeno zjednodušeně systém RhoA/ROCK facilituje aktino-myozinovou kontrakci hladké svaloviny cév kavernózních těles i při nižších intracelulárních hladinách Ca<sup>2+</sup>, čímž napomáhá k udržení flacidního stavu penisu.

ROCK má 2 izoformy a každá se uplatňuje u jiného typu ED. Například ROCK-2 vykazoval u myši větší význam u nervového poranění, kdežto ROCK-1 u diabetického postižení (32). RhoA/ROCK systém tvoří další dráhu ovlivňující tonus cév topořivých těles a je nezávislý na drahách NO (ačkoliv zřejmě existuje jistá provázanost). Inhibitor ROCK (Y-27632) zkoumaný původně pro hypotenzní efekt naznačil možný léčebný potenciál této skupiny. Perorální formou v této lékové skupině je Fasudil (neurologická indikace) či látka SAR407899 (Sanofi-Aventis), která je 8x aktivnější než fasudil. V léčbě ED však nyní studie nepokračují. Přínosné by mohly být i kombinace inhibitorů rho-kinázy a PDE5i.

### Cyklázy solubilního guanylátu (sGC)

sGC je jediným známým receptorem pro oxid dusnatý (NO). Je čistě intracelulární, složen ze dvou podjednotek  $\alpha$  a  $\beta$  a způsobem popsáním v části o fyziologii se podílí na relaxaci hladkého svalstva, zejména v situacích, kdy je nedostatek NO. Vývoj stimulatorů (cykláz) sGC začal v 90. letech 20. století. V současnosti jsou molekuly jako riociguat, a vericiguat s úspěchem uvedeny pro léčbu plicní hypertenze. V indikaci ED byla *in-vitro* na lidské tkáni testována například látka BAY 60-4552 (v kombinaci s vardenafillem (33)), na myším modelu i BAY 58-2667 (34). Jedná se o NO independentní dráhu, proto se nabízí možnost kombinace s PDE5i.

### Aktivátory maxi-K kanálu

Maxi-K (BK) kanály jsou modulátory napětí lidské hladké svaloviny, a to díky schopnosti měnit membránový potenciál, transmembránový tok kalciových iontů a také koncentraci intracelulárních volných kalciových iontů. Kalcium senzitivní, maxi-K kanál (BK kanál číslo 1), je jedním z předních kanálů zastoupených v hladkosvalových buňkách (35). Draslíkový kanál je kódován hSlo cDNA genem.

Existuje velké množství modulátorů či aktivátorů BK kanálů, přirozených i syntetických. V indikaci ED proběhly *in-vitro* studie např. s látkou NS1619 izolovaně (36) či jako potenciátoru PDE5i (37).

BK kanály jsou i možným cílem genové terapie. Intrakavernózní aplikací nahé hSlo cDNA u potkanů došlo k obnovení erektile funkce (38). Již před více než 10 lety byly provedeny první studie s genem maxi-K kanálů i u lidí, jednalo se o intrakavernózní podání se slibnými výsledky. Studie ale nepokračují (39).



## Biologická léčba

Jedná se o metody genové terapie (GT), kdy jsou příslušné geny kódující určitý protein vpraveny do cílové tkáně buď přímo či pomocí virového vektoru. Cílem GT u erektilní dysfunkce jsou především tyto oblasti: podpora angiogeneze, neuronální regenerace a antifibrotická aktivita, nebo rovnou cílové bílkoviny jako vazomotorický intestinální polypeptid či RhoA/Rho kináza (35).

## Podpora angiogeneze

Z několika různých možností byla dosud největší pozornost věnována vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) angiopoetinům a fibroblastovému růstovému faktoru (bFGF). V případě VEGF je hlavním úskalím nízká kvalita novotvořených cév a jejich nejasné biologické chování. U angiopoetinů byly výsledky slibnější, nevýhodou je ale složitost masové produkce (40). Endogenní ligand Apelin ovlivňuje angiogenezi inhibicí apoptózy. bFGF má výraznou angiogenní aktivitu a byl úspěšný na myším modelu s neurogenní ED, kdy došlo k regeneraci endotelu a hladké svaloviny (41).

## Podpora neuronální regenerace

Téma je důležité zejména s ohledem na pacienty s pooperační ED. Léčba cílí na možnou reparaci kavernózních nervů cestou řady působků: ligandy imunofilinu (zatím úspěšné *in vitro*, ale neúčinné *in vivo*), neurotrophin, sonic hedgehog (SHH), protilátky proti proteinu indukovanému nervovým poraněním 1 (Ninjurin-1) či neurotrofin tyrozinkinázový receptor typu 1 (TrkA) a gliální růstový faktor 2 (GGF-2) (40).

## Regulace fibrogenese

Antifibrotické působky cílí především na regulaci TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), který je považován za nejrelevantnější fibrogenní cytokin. Zvýšená exprese TGF- $\beta$ 1 je doložena u pacientů jak s neurogenní, tak s vaskulogenní ED (42). Smad7 je protein blokující signální dráhu TGF- $\beta$ 1 a tím i související procesy jako proliferace buněk, apoptóza a fibróza. *In vitro* aplikace u myši prokázala v tomto směru účinnost včetně zvýšení fosforylace eNOS (43). Podobné vlastnosti vykazuje i antagonist TGF- $\beta$  peptid PT144 (44).

## Léčba extrakorporální rázovou vlnou nízké intenzity (LI-ESWT)

LI-ESWT je neinvazivní metoda, při které je rázová vlna o nízké intenzitě aplikována transdermálně sondou do tkáně topořivých těles. Mechanismus účinku léčby LI-ESWT zůstává nejasný. Možnou roli ve vztahu k ED může hrát stimulace buněčné proliferace, regenerace tkáně a angiogeneze (45). LI-ESWT prokázala potenciál v podpoře angiogeneze po pánevním neurovaskulárním poranění na myším modelu (46). Počáteční optimismus s přibývajícím počtem provedených klinických studií poněkud opadl. Některé neprokázaly dokonce žádný efekt (47). Dlouhodobé výsledky jsou rozporuplné a zatím pouze jedna ze tří metaanalýz potvrdila dlouhodobé zlepšení IIEF-EF skóre (45, 48, 49). Důvodem rozdílu může být značná heterogenita studií a možná i rozdíly v použité technologii (47). Zdá se, že LI-ESWT má určitý efekt spíše při léčbě lehčích poruch erekce než u těžké ED (45).

## Angioplastika

Balonová angioplastika byla zkoušena jako metoda u prokázané aterosklerotické stenózy penilní arterie. Výsledky prokázaly účinek u 31 z 34 ošetřených striktur. Po roce však efekt trval jen u 11 z 22 pacientů (50).

## Externí mechanické erekční pomůcky

### Penilní turnikety a vakuová pumpa

Penilní turnikety (škrtící kroužky) omezují venózní únik krve z erigovaného penisu kompresí žil v oblasti kořene penisu. Lze je doporučit jako doplňující pomůcku při léčbě PDE5i či ICI. Jsou nedílnou součástí použití vakuové pumpy. Vakuová pumpa je účinná u 60–90 % pacientů a systém je schopen poskytnout erekci s výdrží až 30 minut (delší ponechání konstriktivního kroužku se nedoporučuje). Jedná se o vcelku bezpečnou metodu, nežádoucí účinky jsou nejčastěji hematomy, petechie a ekchymózy, dále bolestivost, chladný penis, necitlivost a otok přilehlé kůže šourku. Řadu těchto problémů lze vyřešit nácvikem správného zacházení. Použití vakuové pumpy také vyžaduje určitou zručnost a psychologickou nevýhodou je podobně jako v případě ICI ztráta spontaneity a romantiky intimních okamžiků.

## Chirurgická léčba

### Revaskularizační operace

Revaskularizační operace jsou dle doporučení EAU i AUA indikovány pouze u mladších pacientů po pánevním či perineálním poranění. Léčba má dlouhodobý efekt u 60–70 % nemocných (51). Léze musí být arteriograficky potvrzena. Kontraindikací je venookluzivní dysfunkce, kterou je třeba vyloučit kavernóziografií. Výkony pro venookluzivní dysfunkci nejsou pro slabé dlouhodobé výsledky standardně doporučeny (51).

### Penilní protézy

Implantace penilní protézy je v současnosti poslední volbou v léčbě ED, po selhání předchozích terapií nebo nespokojenosti s léčbou druhé linie či vakuovou pumpou. Úspěšnost léčby je relativně vysoká. Existují dvě hlavní skupiny implantátů: semirigidní a inflatabilní. Semirigidní spočívají v implantaci páru ohebných válců, které poskytují rigiditu dostatečnou k pohlavnímu styku. Pacient penis „ohne“ do požadovaného stavu. Hlavní nevýhodou je kosmetický efekt. Cenově jsou tyto implantáty nedostupnější. Inflatabilní protéza sestává z párové penilní části a pumpičky s médiem k naplnění válců. Rezervoár s médiem je umístěn pod břišní fascii a pumpička do šourku. Výhodou je přirozenější průběh erekce a dobrý kosmetický efekt. Životnost moderních protéz je i více než 10 let a infekční komplikace se vyskytují v 1–3 % (52).

## Závěr

V léčbě erektilní dysfunkce existuje v současné době široké spektrum možností, které můžeme našim pacientům nabídnout, a dosáhnout tak u většiny z nich uspokojivých výsledků. Základem úspěchu je znalost patofyziologie onemocnění a léčebného arzenálu. Dalším krokem je pak racionální postup při terapii, eskalace a kombinace jednotlivých metod za účasti dobře informovaného a motivovaného pacienta. Zdá se, že další zásadní průlom v terapii ED na obzoru zatím není, nicméně základní výzkum pokračuje a lze předpokládat, že nové poznatky přispějí ke zvýšení efektivity současných metod, k individualizaci léčby, případně k prevenci vzniku onemocnění.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

### LITERATURA

1. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování obyvatelstva ČR IV. Praha: DEMA, 2009.
2. Lopushnyan NA, Chitaley K. Genetics of erectile dysfunction. *Journal of Urology*. November 2012; 188(5): 1676–1683.
3. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. 2010; 7: 1598–1607.
4. Lue TF. Erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2000; 324: 1802–1813.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of Urology*. 1994; 151(1): 54–61.
6. Valicenti RK, Bissonette EA, Chen C, Theodorescu D. Longitudinal comparison of sexual function after 3-dimensional conformal radiation therapy or prostate brachytherapy. *Journal of Urology*. 2002; 168(6): 2499–2504.
7. Bryant C, et al. Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*. 2016; 95(1): 422–434.
8. Hagberg KW, et al. Impact of 5-alpha reductase inhibitors for treatment of benign prostatic hyperplasia on erectile dysfunction, treated depression, gynecomastia, and breast cancer: A real world 20 year observational study. *European Urology* 2017; 16(Suppl. 3): e919.
9. Zámečník L. Praktická andrologie dospělých. Praha: Mladá fronta, 2010.
10. Liming J, Burnett AL. RhoA/Rho-kinase in erectile tissue: mechanisms of disease and therapeutic insights. *Clinical Science*. 2006; 110(2): 153–165.
11. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, et al. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: a mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proceedings of National Academy of Science*. 2004; 101: 9121–9126.
12. Gratzke C, Strong TD, Gebbs MA, Champion HC, Stief CG, Burnett AL, Bivalacqua TJ. Activated RhoA/Rho kinase impairs erectile function after cavernous nerve injury in rats. *Journal of Urology*. November 2010; 184(5): 2197–2204.
13. Jin L, Liu T, Lagoda GA, Champion HC, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Elevated RhoA/Rho-kinase activity in the aged rat penis: mechanism for age-associated erectile dysfunction. *The FASEB Journal*. March 2006; 20(3): 536–538.
14. Šrámková T. Psychogenní erektilní dysfunkce. In: Zámečník L. Praktická andrologie dospělých. Praha: Mladá fronta, 2010.
15. Pastor Z. Erektilní dysfunkce. Postgraduální medicína. 2011; 13(1): 20–25.
16. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *Journal of Sexual Medicine*. 2006; 3(1): 28–36.
17. Levine GN, et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125(8): 1058–1072.
18. Clavell-Hernández J, Wang R. PDE-5 inhibitors should be used post radical prostatectomy as erection function rehabilitation? Opinion: No. *International Brazilian Journal of Urology: official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2017; 43(3): 390–393.
19. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Sharma R, Goyal KK, Montague DK, et al. Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up. *Urology*. July 2003; 62(1): 110–115.
20. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*. 2007; 177(4): 1401–1407.
21. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International Journal of Clinical Practice*. July 2006; 60(7): 762–769.
22. Zhang XH, Melman A, Disanto E. Update on corpus cavernosum smooth muscle contractile pathways in erectile function: a role for testosterone? *Journal of Sexual Medicine*. 2011; 8(7): 1865–1879.
23. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen S, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International Journal of Clinical Practice*. 2006; 60(7): 762–769.
24. Corona G, Isidori AM, Buvat J, Aversa A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *Journal of Sexual Medicine*. June 2014; 11(6): 1577–1592.
25. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining Testosterone and PDE5 Inhibitors in Erectile Dysfunction: Basic Rationale and Clinical Evidences. *European Urology*. November 2006; 50(5): 940–947.
26. Alhathal N, Elshal AM, Carrier S. Synergetic effect of testosterone and phosphodiesterase-5 inhibitors in hypogonadal men with erectile dysfunction: A systematic review. *Canadian Urological Association Journal*. 2016; 6(4): 269–274.
27. Calogero AE, Aversa A, La Vignera G, et al. The use of nutraceuticals in male sexual and reproductive disturbances: position statement from the Italian Society. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017; 40: 1389–1397.
28. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *New England Journal of Medicine*. 4. April 1996; 334(14): 873–877.
29. Heráček J, Urban M, Lukeš M, Zachoval R, Záleský M, Bittner L. Intrakavernózní vazoaktivní léčba erektilní dysfunkce. *Urologické listy* 2006; 4(1).
30. Safarinejad MR, Hosseini SY. Salvage of sildenafil failures with bremelanotide: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Journal of Urology*. March 2008; 179(3): 1066–1071.
31. Güllü K, Nurcan Ş, Durdagi T. In silico design of novel hERG-neutral sildenafil-like PDE5 inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2016; 35(13): 2830–2852.
32. Bivalacqua TJ, et al. Attenuated RhoA/Rho kinase signaling in penis of transgenic sickle cell mice. *Urology*. 2010; 76: 510.e7–510.e12.
33. Albersen M, Linsen L, Tinel H, Sandner P, Van Renterghem K. Synergistic effects of BAY 60–4552 and vardenafil on relaxation of corpus cavernosum tissue of patients with erectile dysfunction and clinical phosphodiesterase type 5 inhibitor failure. *Journal of Sexual Medicine*. May 2013; 10(5): 1268–1277.
34. Decaluwé K, et al. Erectile Dysfunction in Heme-Deficient Nitric Oxide-Unresponsive Soluble Guanylate Cyclase Knock-In Mice. *Journal of Sexual Medicine*. 2017; 14(2): 196–204.
35. Zámečník L. Genová terapie – nová naděje v léčbě erektilní dysfunkce? *Urologické listy*. 2007; 5(3): 34–37.
36. Király O, Pataricza J, Bajory Z, et al. Involvement of Large-Conductance Ca<sup>2+</sup>-Activated K<sup>+</sup> Channels in both Nitric Oxide and Endothelium-Derived Hyperpolarization-Type Relaxation in Human Penile Small Arteries. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2013; 113(1): 19–24.
37. González-Corrochano R, La Fuente J, Cuevas P, Fenández A, Chen M, Sáenz de Tejada I, Angulo J. Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel (KCa) stimulation improves relaxant capacity of PDE5 inhibitors in human penile arteries and recovers the reduced efficacy of PDE5 inhibition in diabetic erectile dysfunction. *British Journal of Pharmacology*. 2013; 169(2): 449–461.
38. Christ GJ, Day N, Santizo C, et al. Intracorporal injection of hSlo cDNA restores erectile capacity in STZ-diabetic F-344 rats in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004; 287: 1544–1553.
39. Melman A, Bar-Chama N, McCullough A, et al. hMaxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: results of the first human trial. *Hum Gene Ther* 2006; 17: 1165–1176.
40. Ryu JK, Suh JK, Burnett AL. Research in pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Translational Andrology and Urology*. 2017; 6(2): 207–215.
41. Kwon MH, Tuvshintur B, Kim WJ, et al. Expression of the apelin-APJ pathway and effects on erectile function in a mouse model of vasculogenic erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10: 2928–2941.
42. Ryu JK, Han JY, Chu YC, et al. Expression of cavernous transforming growth factor-beta1 and its type II receptor in patients with erectile dysfunction. *International Journal of Andrology*. 2004; 27: 42–49.
43. Song KM, Chung JS, Choi MJ, et al. Effectiveness of intracavernous delivery of adenovirus encoding Smad7 gene on erectile function in a mouse model of cavernous nerve injury. *Journal of Sexual Medicine*. 2014; 11: 51–63.
44. Li WJ, Wang H, Zhou J, et al. P144, a TGF-β1 antagonist peptide, synergizes with sildenafil and enhances erectile response via amelioration of cavernosal fibrosis in diabetic rats. *Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10: 2942–2951.
45. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A. Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *European Urology*. 2016; 71: 223–233.
46. Li H, Matheu MP, Sun F. Low-energy shock wave therapy ameliorates erectile dysfunction in a pelvic neurovascular injuries rat model. *Translational Andrology and Urology*. 2016; 5: 977–979.
47. Fojecik GL, Tiessen S, Othier PJS. Effect of Linear Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction – 12-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded, Sham-Controlled Study. *Sexual Medicine*. 201; 6(1): 1–7.
48. Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR. Effects of low-intensity extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Sexual Medicine*. 2017; 14: 27–35.
49. Angulo JC, Arance I, de Las Heras MM, Meilán E, Esquinas C, Andrés EM. Efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Actas Urológicas Españolas*. October 2017; 41(8): 479–490.
50. Wang TD, Lee WJ, Yang SC, Lin PC, Tai HC, Liu SP, et al. Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. *Journal of Endovascular Therapy*. 14. September 2016.
51. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10(1): 172–179.
52. Hellstrom WJ, et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine*. 2010; 7: 501.