

Obsah:

Farmakoterapie erektilní dysfunkce – 1. část 1

Upozornění na riziko adrenální suprese u dětí při užívání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů 4

FARMAKOTERAPIE EREKILNÍ DYSFUNKCE – 1. ČÁST

Erektilní dysfunkce (ED) je trvalá (minimálně 6 měsíců) neschopnost dosáhnout a/nebo udržet dostatečnou erekci pro uspokojivou sexuální aktivitu^{1/}.

S incidencí 10 % je ED nejčastější sexuální dysfunkcí v dospělé mužské populaci, avšak pouze každý desátý postižený muž vyhledá pomoc lékaře. Nejčastěji citovaná Massachusetts Male Aging Study udává prevalenci různého stupně ED u 52 % mužů mezi 40 až 70 lety^{2/}. V průzkumu sexuálního chování reprezentativního vzorku české populace uvedlo 19 % mužů, že někdy v životě trpěli sexuální poruchou a 15 % mužů, že mají sexuální problémy aktuálně^{3/}.

Prevalence ED se významně zvyšuje s věkem (tabulka 1), dalšími rizikovými faktory jsou především kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus a deprese^{4/}. Příčiny ED mohou být psychogenní, organické nebo smíšené (tabulka 2)^{5/}. 10-15 % případů ED je způsobeno nežádoucími účinky farmakoterapie pro jiná onemocnění, nejčastěji hypertenzi (tabulka 3)^{6/}.

Tabulka 1: Prevalence ED v závislosti na věku^{1/}

Věk (v letech)	% ED
40	39
50	48
60	57
70	67

Tabulka 2: Příčiny erektilní dysfunkce^{5/}

Příčiny ED	Onemocnění	Patofyziologie
Psychogenní	úzkost problémy v partnerském vztahu stres deprese	pokles libida, nedostatečné uvolňování NO
Neurogení	cévní mozková příhoda M. Alzheimer poranění míchy operace v pánvi poranění pánve diabetická neuropatie	porucha iniciální nervové stimulace a transmise
Hormonální	hypogonadismus hyperprolaktinémie	pokles libida, nedostatečné uvolňování NO
Cévní	ateroskleróza hypertenze diabetes mellitus trauma M. Peyronie	snížený arteriální přítok krve do penisu, porucha venookluzivního mechanismu

Polékové	antihypertenziva antidepresiva antiandrogeny	centrální účinek, pokles libida, cévní insuficience
Systémová onemocnění, věk	diabetes mellitus chronická renální insuficience onemocnění srdečních cév	multifaktoriální příčiny z neurovaskulární dysfunkce

Tabulka 3: Nejčastější léčiva způsobující ED (upraveno podle^{6/})

Typ léčiva	Léčivo	Alternativní léčivo s nižším rizikem ED
Antihypertenziva	beta-adrenergní blokátory (propranolol, atenolol); thiazidová diuretika (hydrochlorothiazid); dihydralazin	alfa-adrenergní blokátory; ACE inhibitory; blokátory vápníkového kanálu
Diuretika	thiazidová diuretika; kalium šetřící diuretika (spironolakton); inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)	diuretika se silnými účinky (furosemid)
Antidepresiva	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (fluoxetin, paroxetin, sertralin); tricyklická antidepresiva (amitriptylin, imipramin); inhibitory onoaminoxidázy	nová léčiva, jako např. bupropion, mají nižší riziko ED, data ke srovnání nejsou k dispozici
Antipsychotika	fenothiaziny (chlorpromazin, thioridazin); karbamazepin; risperidon	nová léčiva mají nižší riziko ED, data ke srovnání nejsou k dispozici
Hormony	antiandrogeny (cyproteron); LHRH analogy; estrogeny	v závislosti na diagnóze, dle posouzení odborného lékaře
Hypolipidemika	gemfibrozil; klofibrát	statiny (pravastatin, simvastatin)
Antiepileptika	fenytoin; karbamazepin	dle posouzení odborného lékaře
Antiparkinsonika	levodopa	dle posouzení odborného lékaře

Antiulceróza	H ₂ antagonisté (cimetidin, famotidin, ranitidin)	inhibitory protonové pumpy (omeprazol, esomeprazol)
Ostatní	alopurinol; indometacin; disulfiram, fenothiazinová antihistaminika; fenothiazinová antiemetika (prochlorperazin)	—

Perorální farmakoterapie

Moderní perorální specifická léčba ED zahrnuje inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE-5) a dopaminergního agonistu apomorfín. Nespecifickou léčbu představuje centrální alfa-2 blokátor yohimbin s účinkem sexuálního tonika.

Inhibitory PDE-5

Fyziologickým mechanismem při erekci penisu je uvolňování NO v kavernózních tělesech během sexuální stimulace. NO aktivuje enzym guanylátcyklázu. Výsledkem jsou zvýšené hladiny cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), který způsobuje relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles, což zvyšuje přítok krve do penisu a vyvolává erekci. Mechanismus účinku inhibitorů PDE-5 spočívá v zabránění degradace cGMP, takže dochází k jeho nadbytku a prodloužení proerektálního působení. Farmaka nestimulují tvorbu NO či cGMP, pouze podporují jejich fyziologický účinek. Pro dosažení účinku je tedy sexuální stimulace nezbytná. Neovlivňují libido, průběh ejakulace či orgasmu. Inhibitory PDE-5 potencují hypotetní účinky nitrátů, a proto je jejich současné užití přísně kontraindikováno.

Kontraindikace:

- **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 (tabulka 4)
- přecitlivělost na léčivou látku nebo pomocnou látku přípravku
- hereditární degenerativní poškození sítnice, jako např. retinitis pigmentosa nebo proliferativní retinopatie (sildenafil, vardenafil)
- současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (ritonavir, indinavir, ketokonazol a itakonazol v perorální formě)
- selhání ledvin vyžadující hemodialýzu (vardeafil)

Riziko kardiálních komplikací spojených se sexuální aktivitou a doporučení léčby sexuálních dysfunkcí u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními podle Princetonské konference uvádí tabulka 4^{7/}.

Tabulka 4: Riziko kardiálních komplikací a léčba sexuálních dysfunkcí u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními

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, 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

Z klinického hlediska je významná selektivita inhibitorů PDE-5 k isoenzymu PDE-5 (kavernózní tkáň, hladká svalovina viscerální a cévní, trombocyty), PDE-6 (sítnice) a PDE-11 (kosterní svalstvo, cévní a hladká svalovina, hypofýza, varlata, játra, ledviny) (tabulka 5). Sildenafil i vardenafil mají nižší selektivitu k PDE-6, což vysvětluje přechodné poruchy vizu, a proto jsou kontraindikovány u pacientů s retinitis pigmentosa a proliferativní retinopatií. Tadalafil je méně selektivní k PDE-11, o jejíž fyziologické funkci nemáme mnoho informací. Poměr selektivity vůči PDE-5 a ostatním typům fosfodiesteráz předurčuje profil nežádoucích účinků (tabulka 6).

Tabulka 5: Selektivita PDE-5 inhibitorů

		IC ₅₀ nmol (x selektivita)	
	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
PDE-5	0,5-4,0 (1)	0,9-6,7 (1)	0,1-0,7 (1)
PDE-6 tyčinky	37 (11)	1260 (187)	3,5 (25)
čípky	34 (10)	1300 (193)	0,6 (4)
PDE-11A	2730 (780)	37(5)	162 (1160)

IC₅₀ – koncentrace, při které je inhibováno 50 % aktivity enzymu
Corbin JD, Francis SH. Int J Clin Pract 2002, 56: 453-459
Bischoff E et al. Int J Impot Res 2001, 13(suppl. 4): S41
Eardley I et al. Int J Clin Pract 2002, 56: 300-304

Tabulka 6: Nežádoucí účinky PDE-5 inhibitorů

Léčivo (N=počet pacientů)	Nežádoucí účinky (%)
Sildenafil* N = 5918	bolesti hlavy (6-19) návaly (2-14) dyspepsie (2-9) nasální kongesce (2-5) poruchy vizu (1-6)

Tadalafil [‡] N = 1561	bolesti hlavy (11-14) návaly (4) dyspepsie (7-10) nasální kongesce (4-5) bolesti zad (4-6) myalgie (4-5)
Vardenafil [¶] N = 1385	bolesti hlavy (8-17) návaly (6-13) dyspepsie (2-6) nasální kongesce (1-8)

* 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

Sildenafil

Sildenafil je první specifický lék k terapii ED, americká FDA jej registrovala 27.3.1998, v České republice je VIAGRATM 25 / 50 / 100 mg dostupná od roku 1999.

Užívá se přibližně hodinu před předpokládanou sexuální aktivitou, účinek se projevuje za 20-30 minut, kulminuje za 60 minut a přetrvává celkem 4-5 hodin po požití. Klinické studie prokazují nástup účinku již za 14 minut po požití a dobu účinku až 12 hodin^{8/}. Přípravek je dostupný v silách 25, 50 a 100 mg. Doporučená zahajovací dávka je 50 mg, u mužů nad 65 let a u pacientů s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) či jater, event. užívajících silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, erythromycin, cimetidin) pouze 25 mg. Pokud je lék podáván současně s potravou (zvláště s vysokým obsahem tuku), může dojít ke zpoždění nástupu účinku. Podle etiologie ED sildenafil zlepšuje erekci u 70 % pacientů s hypertenzí, u 42-72 % po radikální prostatektomii, u 66 % po zevní radioterapii, u 81 % po brachyterapii, u 76 % s depresemi a u 80 % mužů s lézí horního motoneuronu po míšním poranění^{9/}.

VIAGRA 25 / 50 / 100 mg, por tbl flm, 1x25 mg, 4x25 mg, 1x50 mg, 4x50 mg, 1x100 mg, 4x100 mg

Tadalafil

Tadalafil se odlišuje od ostatních PDE-5 inhibitorů chemickou strukturou, která mu propůjčuje unikátní farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti. V České republice je na trhu od března 2003 pod názvem CIALISTM 10 / 20 mg.

Užívá se 30 minut až 12 hodin před sexuální aktivitou, klinické studie uvádějí nástup účinku již za 16 minut a terapeutický efekt ve smyslu možnosti dosažení erekce až 36 hodin po podání léku^{10/}. Přípravek je dostupný v silách 10 a 20 mg. Doporučená zahajovací dávka je 10 mg, nezávisle na příjmu potravy. Farmakokinetika tadalafilu není ovlivněna současným příjmem potravy (ani stravy s vysokým podílem tuků) či alkoholu. Lék se užívá maximálně jedenkrát denně, každodenní užívání se nedoporučuje pro nedostatek údajů o bezpečnosti každodenní léčby delší než 6 měsíců. Ve srovnávací multicentrické otevřené studii, která zahrnovala 147 mužů s ED a porovnávala tadalafil 20 mg a sildenafil v dávkách 25, 50 a 100 mg, byla preference léčby tadalafillem 90 %^{11/}.

CIALIS 10 / 20 mg, por tbl flm, 4 x 10 mg, 2 x 20 mg, 4 x 20 mg

Vardenafil

Vardenafil je na trhu v České republice od října 2003 pod názvem LEVITRATM 5 / 10 / 20 mg.

Užívá se přibližně 25-60 minut před předpokládanou sexuální aktivitou, účinek nastává za 15-25 minut a přetrvává 4-5 hodin

po užití. Přípravek je dostupný v silách 5, 10 a 20 mg. Doporučená zahajovací dávka je 10 mg, u starších mužů nebo pacientů s poruchou ledvin či jater 5 mg. Tučné jídlo může nástup účinku oddálit. Současné užívání vardenafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (ritonavir, indinavir, ketokonazol a itraconazol v perorální formě) je kontraindikováno u mužů starších 75 let. Současné užívání s alfa-blokátory se pro možnost symptomatické hypotenze nedoporučuje^{12/}. Klinické studie uvádějí podíl pacientů, kteří dosáhli po užití vardenafilu úspěšné penetrace u psychogenní ED 77-87 %, u smíšené ED 69-83 % a u organické ED 64-75 %^{13/}.

LEVITRA 5 / 10 / 20 mg, por tbl flm, 4 x 5 mg, 2 x 10 mg, 4 x 10 mg, 2 x 20 mg, 4 x 20 mg

Závěr

Lékem první volby ED jsou inhibitory PDE-5, léčba je jednoduchá a při dodržení kontraindikací bezpečná.

Absolutní kontraindikace je léčba nitráty nebo donory NO, je-li ikož inhibitory PDE-5 potencují jejich vasodilatační, hypotenzivní a antikoagulační účinky. Relativní kontraindikace jsou nestabilní nebo těžká kardiovaskulární onemocnění, zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s poškozením jaterních nebo renálních funkcí a u pacientů nad 65 roků, kde je snížena clearance léku. Všechny tři inhibitory PDE-5 jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu CYP 3A4, proto je nutno pečlivě zvážit současné podávání inhibitorů tohoto cytochromu.

Účinnost inhibitorů PDE-5 se podle příčiny a závažnosti ED pohybuje mezi 38-87 %. Přímé srovnávací randomizované studie (tzv. head to head), porovnávající terapeutickou účinnost, toleranci a výskyt nežádoucích účinků jednotlivých PDE-5 inhibitorů, jsou prozatím velmi vzácné.

Maximální cenu nejvyšší doporučené denní dávky všech inhibitorů PDE-5 uvádí tabulka 7.

Tabulka 7: Maximální cena nejvyšší doporučené denní dávky léčiva (ceny k 1.1.2004)

	Cena (Kč)
VIAGRA TM 100 mg	458
CIALIS TM 20 mg	384
LEVITRA TM 20 mg	429

Literatura:

1. Anonymous. NIH Consensus Development Panel of Impotence. JAMA 1993, 1: 699-709.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994, 151: 54-61.
3. Weiss P, Zvěřina J: Sexuální chování v ČR – situace a trendy. Portál, Praha, 159 s., 2001.
4. Maggi M, Filippi S, Ledda F, Magini A, Forti G. Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy. European Journal of Endocrinology 2000, 143: 143-154.
5. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000, 342: 1802-1813.
6. Ralph D, McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. BMJ 2000, 321: 499-503.
7. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000, 86: 175-181.

8. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Urology* 2003, 62: 400-403.
9. Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M, Hackett G. Tree-year update of sildenafil citrate (Viagra) efficiency and safety. *Int J Clin Pract* 2001, 55: 115-128.
10. Porst H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. *Int J Imp Res* 2002, 14(suppl 1): S57-S64.
11. Stroberg P, Murphy A, Costigan T. Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: results of a European multicenter, open-label study of patient preference. *Clin Ther* 2003, 25: 2724-2737.
12. Pryor JP. Vardenafil: update on clinical experience. *Int J Impot Res* 2002, 14(suppl 1): S65-S69.
13. SPC Levitra 5 mg, 10 mg, 20 mg 2003, Bayer AG.

UPOZORNĚNÍ NA RIZIKO ADRENÁLNÍ SUPRESE U DĚTÍ PŘI UŽÍVÁNÍ VYSOKÝCH DÁVEK INHALAČNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ

Suprese produkce hormonů nadledvin se může vyskytnout při terapii všemi inhalačními kortikoidy. Je dávkově závislá, tj. stupeň suprese se zvyšuje se stoupající dávkou.

Na základě dat ze spontánních hlášení v zahraničí a publikované literatury byl identifikován signál o rostoucím trendu případů podávání vyšších dávek, než jsou schváleny v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Takové používání může vést k adrenální supresi s následnou adrenální krizí při změně dávky nebo vysazení léčiva. Tímto rizikem jsou ohroženy zejména děti. Maximální doporučené denní dávky pro dlouhodobou terapii u dětí uvádí tabulka 1.

Příznaky adrenální suprese jsou **nespecifické** a mohou být snadno přehlédnuty. Jedná se především o tyto symptomy: únavnost, anorexie, bolesti břicha, váhový úbytek, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, snížená schopnost soustředění, hypoglykémie a křeče.

Připomínáme nutnost titrovat individuální dávku na co nejnižší ještě účinnou úroveň.

Prosíme, hlaste všechny závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41.

Tabulka 1: Maximální doporučené denní dávky dle SPC (dlouhodobá terapie)

	Maximální doporučené denní dávky u dětí (dlouhodobá terapie)
Beclomethason	400 µg (dětí do 12 let)
Budesonid	800 µg (dětí od 6 let)
Fluticason	400 µg (dětí od 4 do 16 let), 200 µg (dětí od 1 do 4 let)

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; MUDr. Tomáš Doležal, 3. LF UK; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, VFN; Doc. MUDr. M. Lukáš, CSc., VFN; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, nem. sv. Alžběty, Praha 2; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na serveru MEDICLUB.CZ, adresa: www.mediclub.cz/fi, na kterou je též odkok z domovské stránky SÚKL (www.sukl.cz)



ISSN 1211 - 0647