

KARDIOSEXUOLÓGIA V RÁMCI KARDIOVASKULÁRNEJ REHABILITÁCIE 2018

Projekt Pracovnej skupiny pre kardiovaskulárnu rehabilitáciu Slovenskej kardiologickej spoločnosti a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

doc. MUDr. Štefan Farský, CSc., FESC

predseda Pracovnej skupiny pre kardiovaskulárnu rehabilitáciu SKS

Kardiologický pacient z pohľadu urológa

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Erektálna dysfunkcia (ED) je významný medicínsky problém – aj keď ide o „benígnu“ poruchu, ovplyvňuje fyzické aj psychické zdravie a má významný vplyv (dopad) na kvalitu života nielen postihnutého jedinca, ale aj jeho partnera a celej rodiny. Etiopatogenéza ED môže byť rôzna, zahŕňa príčiny organické i psychogénne. ED môže často predchádzať klinickej manifestácii ochorenia, ktoré ju spôsobuje. Diabetes mellitus, hypertenzia, hypercholesterolémia, metabolický syndróm, hypogonadizmus, starnutie tvoria kľúčové prepojenie medzi ED a ischemickou chorobou srdca. Spoločným menovateľom je endotelová dysfunkcia, pri progresii ktorej sa vyvíja arteriálna ateroskleróza. Penilná endotelová dysfunkcia vedie k ED, ktorá sa tak stáva indikátorom systémovej dysfunkcie endotelu a možnej následnej koronárnej príhody. Lekári (urológovia, andrológovia, kardiológovia, diabetológovia, internisti, všeobecní lekári a pod.) by sa mali aktívnejšie, systematickejšie venovať vyhľadávaniu nielen pacientov s poruchami erekcie, ale aj tých, ktorí majú zvýšené riziko vzniku ED.

Kľúčové slová: erektilná dysfunkcia, kardiovaskulárne ochorenia, hypogonadizmus

Cardiac patient from a urologic point of view

Erectile dysfunction (ED) is an important medical problem – although ED is a „benign“ disorder, it affects physical and psychosocial health and has a significant impact on the quality of life of sufferers and their partners and families. Etiology of ED comprises organic as well as organic causes. ED can precede clinical manifestation of a principal disease which is causing ED. Diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolaemia, metabolic syndrome, hypogonadism, aging is the key link between ED and ischemic heart disease. The common denominator is endothelial dysfunction in the progression of which arterial atherosclerosis develops. Penile endothelial dysfunction leads to ED, which becomes an indicator of systemic endothelial dysfunction and possible subsequent coronary event. Physicians (urologists, andrologists, cardiologists, diabetologists, internists, general practitioners and others) should systematically look for ED in any male, in particular in men with higher risk of developing ED.

Key words: erectile dysfunction, cardiovascular diseases, hypogonadism

Via pract., 2018;15(2):62-69

Úvod

Erekcia je komplexný neuro-muskulárny proces, na ktorom sa podieľajú anatomicke štruktúry penisu a ktorý je pod kontrolou endokrinného a centrálného nervového systému. Mužská **erektilná dysfunkcia (ED)** je definovaná ako **trvalá (najmenej 6 mesiacov prítomná) neschopnosť dosiahnuť a/alebo udržať erekciu dostatočnú pre**

uspokojivý pohlavný styk. ED je príznak – nie je to choroba (1). Jednorazové situačné zlyhania alebo tranzitórne poruchy stoporenia penisu nepredstavujú vážny problém a nevyžadujú terapiu. ED je významný medicínsky problém, ktorý v súčasnosti postihuje približne 5 – 20 % (150 – 300 miliónov) mužov na celom svete (1, 2). Vzhľadom na zvýšenú prevalenciu ED a aj kardiovaskulárnych chorôb

(KVCH) v súvisi s vyšším vekom u mužov je potrebné na túto situáciu primerane medicínsky reagovať.

Erektálna dysfunkcia a kardiovaskulárne ochorenia

Príčiny ED sú vo väčšine (80 %) prípadov organického pôvodu (vaskulogénne, neurogénne, endokrinné, anatomicke atď.), približne **v 20 % ide** o čisto

psychogénnu etiológiu (1, 2, 3). Psychická nadstavba sa vyskytuje prakticky u všetkých jedincov s ED a problémy ešte zhoršuje. ED má spoločné rizikové faktory s kardiovaskulárnymi chorobami (KVCH): nedostatok pohybu, obezita, fajčenie, hypercholesterolémia, metabolický syndróm, diabetes mellitus. **ED je prvou včasnou klinickou manifestáciou systémového postihnutia aterosklerózou** (1, 2, 3, 4). Dnes je známych viac ako 200 druhov liekov (napríklad niektoré: anti-hypertenzíva, antipsychotiká, antidepresíva, antiandrogény, anabolické steroidy, drogy a pod.), ktoré môžu negatívne ovplyvniť erekciu (1, 2, 3).

Bolo potvrdené, že **ED sa častejšie vyskytuje u mužov s KVCH**, je spojená s asymptomatickou ischemickou chorobou srdca (ICHS, CAD – coronary arterial disease) a pacienti s ED sú vo vyššom riziku vzniku a vývoja hypertenzie, ischemie myokardu, poškodení periférnych ciev a ischemickej cievnej mozgovej príhody (1, 2, 4). Jedinci s ED majú častejší výskyt závažnejších foriem KVCH a aj vyššiu mortalitu z týchto príčin. **ED je akýmsi „strážnym“ markerom na odhalenie subklinickej KVCH – odhaduje sa, že ED predchádza kardiovaskulárnej príhode o približne 2 až 5 rokov** (1, 2, 4). Patofyziologické spojenie medzi ED a KVCH je možné objasniť na základe *dysfunkcie endotelu a aterosklerózy, ktoré sa prejavia najskôr v cievach menšieho kalibru a až s odstupom času aj vo väčších tepnách* (napríklad v koronárnych artériách) (obrázok 1). Vaskulogénnu ED je potrebné vnímať ako skutočný rizikový faktor KVCH, najmä u vekovo mladších pacientov (5).

Súčasťou **základného (minimálneho) vyšetrenia** pacientov s ED je sexuálna, osobná, psychosociálna a lieková anamnéza, fyzikálne vyšetrenie a základné laboratórne vyšetrenia (schéma 1) (1). Na skrining a orientačné informácie o pacientovi s ED sa v klinickej praxi osvedčili viaceré *dotazníky* – napríklad IIEF (Interantional Index of Erectile Function), EHS (Erectile Hardness Scale), SHIM (Sexual Health Inventory of Men) a iné (1). Špeciálne diagnostické testy sú dnes väčšinou indikované v tzv. *špecifických prípadoch, u pacientov s ED a s prítomnou/predpokladanou KVCH*

to môže byť napríklad **farebná duplexná ultrasonografia (USG) penisu**, ktorá sa realizuje po navodení erekcie pomocou farmakologického prípravku (napríklad prostaglandín E1) a s využitím špeciálnej 7, 5 MHz USG sondy (1, 4). Duplexný ultrazvuk hodnotí kaliber a rýchlosť prietoku krvi cievami pohlavného údu (obrázok 2). Penilná tepna však nemusí byť nevyhnutne postihnutá ani v prípadoch, v ktorých sú u pacientov preukázané nálezy významnej koronárnej a ilickej aterosklerózy (6). **Európska urologická spoločnosť (EAU – European Association of Urology) v svojich smerniciach stanovila ako základnú povinnosť pri vyšetrowaní mužov s ED vyhodnotiť aj potenciálne riziko KVCH plynúce z ich sexuálnej aktivity**. Skupina expertov vytvorila tzv. **Princetonský konsenzus na stratifikáciu kardiálneho rizika** a rozdelila **pacientov do troch skupín s rôznym (nízkym, stredne vysokým a vysokým) rizikom vzniku kardiovaskulárnych komplikácií pri sexuálnej aktivite** (tabuľka 1) (1, 7, 8). Muži s *nízkym rizikom KVCH sú schopní vykonávať výkon miernej intenzity – definovaný ako ≥ 6 metabolických ekvivalentov výdaja energie bez symptómov* a liečba ED môže byť u nich začatá bez nutnosti kardiologického vyšetrenia. U chorých so *stredným rizikom* by mali byť urobené doplnujúce vyšetrenia (štandardná bicyklová ergometria, echokardiografia a pod.) na určenie bezpečnosti plánovanej sexuálnej aktivity. Na základe výsledkov testovania urobeného internistom, prípadne kardiológom môžu byť títo pacienti presunutí do skupiny *nízko alebo vysokorizikových* (tabuľka 2) (1, 7, 8). Muži s *vysokým rizikom vzniku ICHS* by mali byť **intenzívne vyšetrení a liečení kardiológom aj s ohľadom na rizikové faktory KVCH a terapia ED musí byť odložená, až kým sa ich kardiovaskulárny stav nestabilizuje**. Nedávno bol vypracovaný jednoduchý **algoritmus pre začatie/obnovenie sexuálnej aktivity** a liečby ED **na základe kardiálneho rizika** postihnutých jedincov (schéma 2) (1, 8).

Liečba ED je zatiaľ stále ešte symptomatická a je možné ju **rozdeliť do troch skupín** (tabuľka 3) (1). Pri terapii porúch erekcie sú v súčasnosti najčastejšie používané **preparáty (inhibitory) blokujúce aktivitu enzýmu fosfodiesterázy**

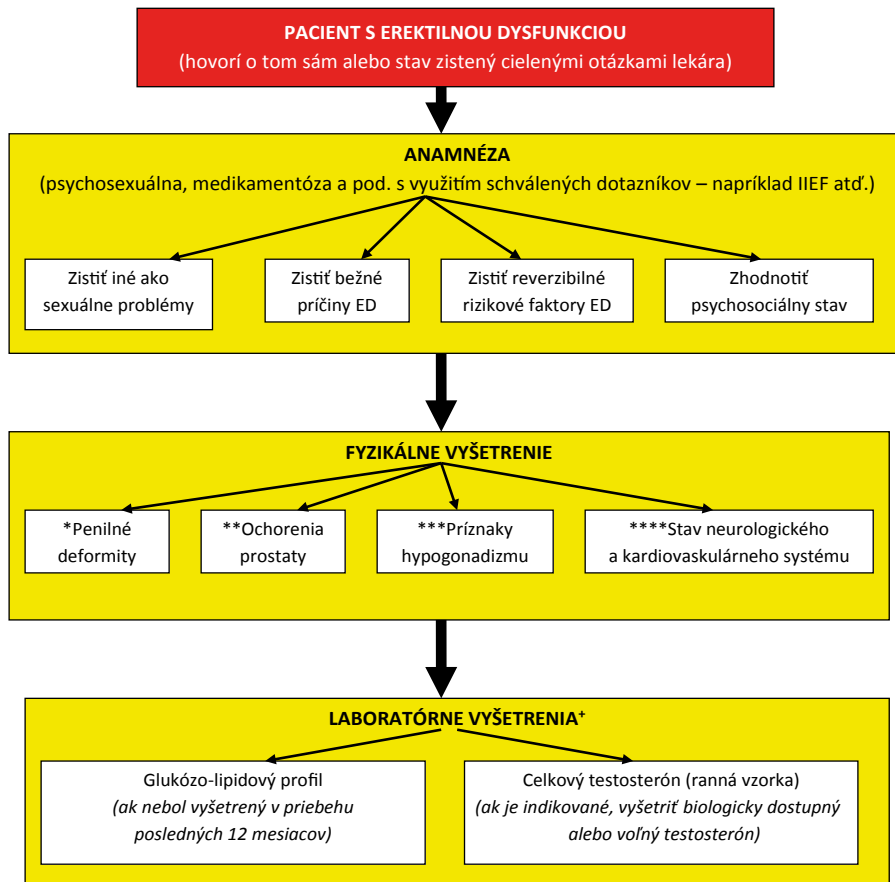
5. typu (I-PDE5), ktoré podporujú relaxáciu hladkej svaloviny kavernóznych telies penisu a priaznivo ovplyvňujú hemodynamiku erekcie (1, 3). I-PDE5 sú účinné v 40 – 80 % v závislosti od etiológie/stupňa („závažnosti“) ED. Zo skúseností z bežnej klinickej praxe sa odporúča aplikovať I-PDE5 v maximálnej povolenej dávke (t. j. tadalafil a vardenafil 20 mg, sildenafil 100 mg a avanafil 200 mg) (1, 3). Najnovšie sa s úspechom využíva *dlhodobá, denná aplikácia tadalafilu* v nízkych dávkach (2, 5 – 5 mg) u viacerých jedincov s ED (napríklad aj tých s DM) (1). **Inhibitory PDE5 sú liečbou ED prvej línie, ale aby boli dostatočne efektívne, vyžadujú sexuálnu stimuláciu**. Najčastejšie vedľajšie účinky pozorované pri aplikácii I-PDE5: bolesť hlavy, začervenanie a návaly tepla do tváre, dyspepsia, „plný nos“, menej často myalgie, poruchy zraku (vizuálne problémy) (1, 3, 9). Čím menšia je podaná dávka I-PDE5, tým nižší je aj výskyt vedľajších účinkov; ale súčasne klesá i efektívnosť lieku. **Absolútnou kontraindikáciou používania I-PDE5 je súčasná aplikácia liekov obsahujúcich nitráty (ako krátkodobo, tak aj dlhodobo pôsobiace preparáty)** (tabuľka 4) (1, 3, 9). **Riziko nedostatočnej efektivity I-PDE5 sa zvyšuje: 1. u pacientov s nerozpoznanými chorobami (napríklad mužský hypogonadizmus, neurologické poškodenie, diabetes mellitus, závažné cievne ochorenie atď.); 2. u jedincov užívajúcich viacero liekov; 3. u mužov vo vysokom veku; 4. u tých po radikálnej liečbe v malej panve (operácia, aktinoterapia), napríklad pre karcinóm prostaty, ale aj rekta; 5. v neposlednom rade aj u mužov, ktorí nedodržiavajú pokyny lekára. Niektoré všeobecné odporúčania pri aplikácii I-PDE5 ukazuje tabuľka 5 (1, 3, 9, 10, 11). Schéma 3 ukazuje súčasný, komplexný pohľad EAU na liečbu mužov s ED (1).**

Psychosexuálna terapia je indikovaná najmä pri *psychogénnych poruchách erekcie*, ale aj ako *podporná liečba pri organických príčinách ED*; tento postup je však náročný na čas a prináša variabilné výsledky (1).

Vákuové podtlakové zariadenia („vákuové pumpy“, VED – vacuum erection devices) pomáhajú *pasívne hromadiť a zadržať krv v corpora cavernosa penisu spolu s využitím konstriktívneho krúžku umiestneného na koreni pohlavného údu*.

Obrázok 1. Obštrukčná ateroskleróza vo vencovitých cievach srdca (A) a v penilných artériách (B)

Obštrukčná ateroskleróza je generalizované ochorenie a veľké cievy sú aterosklerózou postihnuté v rovnakom rozsahu ako cievy menšieho kalibru; avšak príznaky vznikajú skôr v orgánoch s menším priemerom artérií (napríklad penilných: kaliber 1 – 2 mm) v porovnaní s väčšími cievami (napríklad koronárne artérie (priemer 3 – 4 mm), karotídy, femorálne cievy atď.).

Schéma 1. Minimálne diagnostické zhodnotenie pacienta s erektilnou dysfunkciou (1)

IIEF – International Index for Erectile Function (dotazník na zhodnotenie nielen všetkých sexuálnych aspektov (erekcie a orgazmu, sexuálnej túžby, ejakulácie, pohlavného styku a celkovej spokojnosti), ale aj na posúdenie efektu liečby erektilnej dysfunkcie u muža), ED – erektilná dysfunkcia

*najmä induratio penis plastica (tzv. Peyronova choroba)

**digitálnym rektálnym vyšetrením (DRV) vylúčiť/potvrdiť benígnu hyperpláziu prostaty alebo karcinóm prostaty; DRV by malo byť realizované u každého muža staršieho ako 50 rokov

***prítomnosť malých semenníkov, zmeny v sekundárnych pohlavných znakoch, znížené libido a zmeny nálady

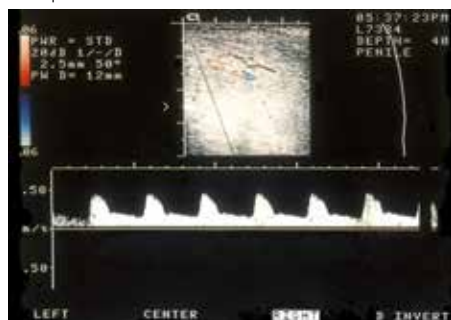
****minimálne vyšetrenie: krvného tlaku (TK) a pulzovej frekvencie (p); zvýšenú starostlivosť venovať pacientom s dokázanými kardiovaskulárnymi ochoreniami

+ďalšie laboratórne vyšetrenia sú indikované podľa konkrétneho pacienta a zahŕňujú napríklad určenie: sérovej hladiny PSA (prostatického špecifického antigénu) na zistenie karcinómu prostaty; ďalej prolaktínu, folikuly stimulujúceho hormónu (FSH), prípadne luteinizačného hormónu (LH) pri podozrení na ochorenie hypotalamo-hypofyzárnej oblasti atď.

Konstričnú gumičku je potrebné odstrániť do 30 minút po nasadení. VED nepatria medzi veľmi obľúbené postupy. Dôvodom môžu byť vedľajšie účinky: bolesť, neschopnosť ejakulácie, petéchie, modriny, znecitlivenie penisu. VED sú kontraindikované u pacientov s poruchami krvnej zrážanlivosti, u jedincov užívajúcich anti-koagulačnú liečbu atď. Niektorí autori využívajú VED (často aj v kombinácii s inými liečebnými modalitami) u pacientov s ED po radikálnej prostatektómii (RAPE) alebo u diabetikov nereagujúcich na I-PDE5 (1).

Liečba rázovými vlnami nízkej intenzity (LIESWT – low intensity extracorporeal shock wave therapy) potvrdila pozitívny krátkodobý klinický a fyziologický efekt na erektilnú funkciu u mužov. Akustické vlny z externého zdroja generujú tlakové impulzy (rázy), ktoré spôsobujú mechanické namáhanie, hlavne mikrotraumu bunkových membrán v aplikovanej oblasti. Dochádza k zvýšenej regulácii angiogénnych faktorov (najmä VEGF – vascular endothelial growth factor), syntézy kyslíčnika dusnatého, Willebrandovho faktora a iných, ktoré zvyšujú cievnú novotvorbu (neovaskularizáciu) a tým zlepšujú prekrvenie tkanív. Hypotetickým výsledkom je zlepšenie penilnej hemodynamiky a endoteliálnej funkcie ciev pohlavného údu. Predbežné údaje z klinických štúdií a jedna metaanalýza 14 štúdií (833 pacientov) preukázali signifikantné ($p < 0,0001$) zlepšenie erektilnej funkcie najmä u pacientov s miernou až stredne závažnou (najmä vaskulogénnou a diabetickou) ED (1, 13). LIESWT sa „podáva“ pri viacerých sedeniach a na rôzne miesta, a to podľa typu použitého prístroja, ale zatiaľ chýba jednoznačne akceptovaný aplikačný protokol tejto metodiky (obrázok 3). Výhodou je neinvazívnosť a neprítomnosť vedľajších, nežiaducich účinkov. Do budúcnosti sa počíta aj s preventívnym využitím LIESWT, napríklad u mužov s ED a s metabolickým syndrómom, cukrovkou alebo po RAPE. Pravdepodobné je aj väčšie využitie LI ESWT v kombinácii (napríklad s niektorým z perorálnych IPDE5) (1, 12).

Pri **intrauretrovej farmakoterapii** si pacienti (po vymočení) zavedú do distálnej časti močovej rúry čapík s vazoaktívnou látkou (napríklad alprostadil

Obrázok 2. Farebná duplexná ultrasonografia ciev penisu

Meranie urobené vysokofrekvenčnou (7,5 – 10 MHz) lineárnou ultrazvukovou sondou 10 minút po navodení erekcie intrakavernózne aplikovaným prostaglandínom E1; za normálne hodnoty sa považujú: maximálna hodnota systolickej rýchlosti (PSV – peak systolic velocity) > 30 – 35 cm/s, hodnota konečnej diastolickej rýchlosti (EDV – end diastolic velocity) < 3 – 5 cm/s a tzv. index rezistencie > 0,8; PSV < 25 cm/s poukazuje na penilnú arteriálnu insuficienciu; PSV > 30 cm/s a EDV > 3 – 5 cm/s poukazuje na penilnú venookluzívnu dysfunkciu.

125 – 1 000 µg). Efektivita intrauretrálnej farmakoterapie je rozhodne nižšia v porovnaní s intrakavernózne aplikovanými injekciami. Dnes sa začína využívať aj **topická aplikácia krémov a gélov** zvyšujúcich permeabilitu a absorpciu, napríklad 200 – 300 µg alprostadilu „podaného“ intrauretrálne. Efektivita (300 µg jedenkrát za 4 až 7 dní) sa objaví v priebehu niekoľkých minút po aplikácii u 74 – 83 % mužov s ED po zlyhaní perorálnych I-PDE5, po RAPE alebo so súčasným metabolickým syndrómom. Najčastejšie zaznamenané vedľajšie účinky sú prevažne lokálne: pálenie, erytém, balanitída a pod. Topický alprostadil je kontraindikovaný u mužov, ktorých partnerky plánujú graviditu, ale zase je možná jeho aplikácia u jedincov užívajúcich nitráty, prípadne u tých, ktorí netolerujú I-PDE5. V súčasnosti sa skúša účinnosť a bezpečnosť lokálneho sildenafilu. Perspektívne sa tiež uvažuje o kombinácii topickej ED liečby s perorálnou farmakoterapiou (napríklad I-PDE5) (1, 9, 10, 11).

Na **intrakavernózne injekčnú liečbu** (druhej línie) ED sa odporúča mnoho liekov buď samostatne, alebo v kombinácii (prostaglandín E1, fentolamín, vazointestinálny polypeptid (VIP), papaverín, linsidomín, forskolín, moxisylyt,...), ale len prostaglandín E1 je oficiálne schválený a odporúčaný na druhú líniu liečby ED (1, 13). Aplikácia liečiva: tenkou ihlou z boku penisu do kavernózných telies. Priaznivý účinok možno očakávať u 60 – 90 % pacien-

Tabuľka 1. Stratifikácia kardiálneho rizika na základe tzv. Princetonského konsenzu (1, 7, 8)

Nízke* riziko	Stredne vysoké riziko	Vysoké riziko
Asymptomatickí pacienti, < 3 rizikové faktory ICHS (okrem mužského pohlavia)	≥ 3 rizikové faktory ICHS (okrem mužského pohlavia)	Vysokorizikové arytmie
Mierna, stabilná angina pectoris (zhodnotená a/alebo liečená)	Mierne závažná, stabilná angina pectoris	Nestabilná alebo refraktérna angina pectoris
Nekomplikovaný predchádzajúci infarkt myokardu	Prekonaný infarkt myokardu (> 2 a < 6 týždňov)	Nedávny infarkt myokardu (< 2 týždne)
LVD/CHF (NYHA** kategória I alebo II)	LVD/CHF (NYHA** kategória III)	LVD/CHF (NYHA** kategória IV)
Po úspešnej koronárnej revaskularizácii	Nekardiálne následky aterosklerotickej choroby (napríklad cievná mozgová príhoda, periférne cievné ochorenie atď.)	Hypertrofické obštrukčné a iné kardiomyopatie
Kontrolovaná hypertenzia		Nekontrolovaná hypertenzia
Mierna chlopňová choroba (vada)		Stredne závažná až závažná chlopňová choroba (vada)

ICHS – ischemická choroba srdca, LVD – left ventricular dysfunction (dysfunkcia ľavej komory), CHF – congestive heart failure (kongestívne zlyhanie srdca), NYHA – New York Heart Association

*v roku 2005 Princetonský konsenzus stanovil, že každý asymptomatický muž, ktorý sa sťažuje na erektilnú dysfunkciu (ED) a pritom nie je prítomná iná zrejmá príčina ED (trauma, radikálna prostatektómia a pod.), by mal byť vyšetrený so zreteľom na kardiovaskulárne ochorenie (stanovenie hladiny glykémie, krvných tukov, zmeranie tlaku krvi a pod.); pri pátraní po možnej asymptomatickej ICHS je odporúčané vykonať bicyklovú ergometriu

**poskytuje jednoduchý spôsob funkčnej klasifikácie rozsahu srdcového zlyhania, ktorý vznikol v roku 1902 – keď ešte nebolo možné podrobnejšie kardiálne hodnotenie; rozoznáva 4 kategórie pacientov: I – ochorenie srdca, ale žiadne príznaky a žiadne obmedzenie bežnej telesnej aktivity, napríklad ťažkosti s dýchaním pri chôdzi, pri stúpaní po schodoch, atď.; II – mierne príznaky (mierna dýchavičnosť a/alebo angína) a mierne obmedzenie počas bežnej činnosti; III – značné obmedzenie aktivity v dôsledku príznakov, dokonca aj počas menej zaťažujúcej činnosti, napríklad pri prechádzke na krátke vzdialenosti (20 – 100 m), pacienti sú bez príznakov len v pokoji; IV – závažné obmedzenia, príznaky zaznamenané aj v pokoji (v spánku), väčšina pacientov je viazaných na pobyt na lôžku

Tabuľka 2. Vyhodnotenie kardiovaskulárneho rizika po vykonaní záťažového testu a echokardiografického vyšetrenia (1, 7, 8)

Stupeň rizika	Hodnotené parametre
Nízke riziko	EF LK ≥ 45 %, bez pokojovej alebo záťažovej ischémie, bez arytmie, záťažová kapacita > 100 W (> 6 METs)
Stredné riziko	EF LK 31 – 44 %, ischémia pri vyššej záťaži (> 100 W), záťažová kapacita < 100 W (< 6 METs)
Vysoké riziko	EF LK < 30 %, komorové arytmie, pokles systolického TK pri záťaži o ≥ 10 mmHg, výrazné prejavy ischémie pri malej záťaži alebo v pokoji

EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory, METs – metabolický ekvivalent, TK – tlak krvi

tov, s nástupom erekcie 5 až 15 minút po podaní. Kombinovaná liečba (napríklad papaverín + fentolamín alebo papaverín + fentolamín + alprostadil (tzv. TRIMIX); prípadne VIP + fentolamín, alebo papaverín + fentolamín + prostaglandín E1 + atropín (tzv. QUADMIX); či intrakavernózne liečba + sildenafil per os) bola účinná až u 80 – 92 % jedincov, ale aj za cenu vyššieho výskytu vedľajších účinkov u tretiny takto liečených (1, 13). Začínajú sa skúšať aj nové, netradičné intrakavernózne lieky (avanafil, rastové faktory, dusitan sodný a iné) (1, 9, 10).

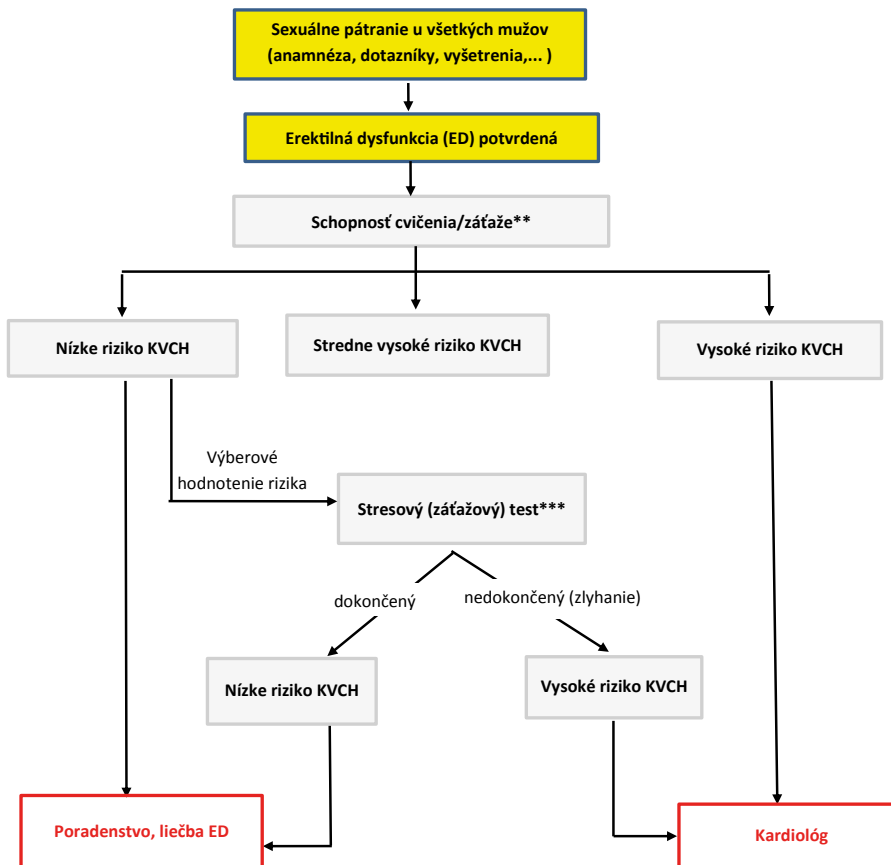
Úspech **chirurgickej liečby vaskulárnych porúch (arteriálna revaskularizácia, ligatúra vén penisu)**

ovplyvňuje výber pacientov. Optimálnym kandidátom je mladý pacient s poúrazovou (trauma panvy, perinea) poruchou krvného zásobenia penisu so 60 až 70 % úspešnosťou revaskularizačnej operácie. Pacienti so systémovým ochorením ciev nie sú vhodní na rekonštrukciu ciev penisu (1). **Implantácia protéz penisu** je indikovaná až po zlyhaní všetkých ostatných postupov (1).

Erektilná dysfunkcia, hypogonadizmus a kardiovaskulárne ochorenia

Androgény hrajú podstatnú úlohu vo vývoji a zachovaní mužských reprodukčných a sexuálnych funk-

Schéma 2. Algoritmus* pre začatie/obnovenie sexuálnej aktivity a liečby erektilnej dysfunkcie na základe kardiálneho rizika postihnutých jedincov (1, 8)



ED – erektilná dysfunkcia, KVCH – kardiovaskulárna choroba

*na základe tretieho Princetonského konsenzu z roku 2012

**sexuálna aktivita je rovnocenná s chôdzou 1, 5 km po rovine do 20 minút alebo rýchlym vystúpením dvoch ramien schodiska v čase do 10 sekúnd

***sexuálna aktivita je ekvivalentná 4 minútam na bežiacom páse podľa tzv. Bruceovho protokolu – diagnostický test používaný pri hodnotení srdcovej funkcie, ktorý vyvinul Robert Bruce; cvičenie zahŕňa chôdzu na bežiacom páse, zatiaľ čo srdce je monitorované elektrokardiografom a objemy ventilácie a výmeny dýchacích plynov sú tiež paralelne sledované pred, počas a po cvičení

cií. Receptory pre androgény sú temer vo všetkých tkanivách ľudského tela. Testosterón (T) sa za normálnych okolností tvorí v semenníkoch (90 – 95 % celkového množstva) a v retikulárnej zóne nadobličiek (5 – 10 %). Hlavnými cieľovými orgánmi T sú: mozog, kardiovaskulárny aparát, svaly, kosti, pečeň, obličky, semenníky, prostata, penis. Od fyziologickej koncentrácie T závisia: supraspinálne a spinálne nervové pochody, udržiavanie funkčných synaptických spojení, kognitívne funkcie, syntéza viacerých neurotransmiterov (vrátane kyslíčnika dusnatého (NO – nitric oxide) dôležitého na erekciu), centrálna i periférna nervová excitabilita, libido, erekcie (najmä nočné) atď. T má priamy vazodilatačný účinok na koronárne artérie. **Mužský hypogonadizmus je klinický a biochemický syndróm často spojený s pokročilým vekom** (tzv. TDS

– testostereonu deficiencie syndrom) a charakterizovaný nízkou hladinou sérových androgénov s alebo bez zníženej vrodenej citlivosti receptorov na androgény (najmä T), čo môže **ovplyvniť funkciu viacerých orgánových systémov s následným významným znížením kvality života vrátane zmien v sexuálnej funkcii** postihnutých mužov (14). Existuje tzv. primárny hypogonadizmus (pri poruche na úrovni semenníkov: napríklad anorchia, trauma atď.); sekundárny (porucha hypotalamo-hypofyzárna: nádory, vplyv liekov a pod.) a zmiešaný (kombinácia primárneho + sekundárneho u starnúceho muža (TDS)). **Diagnóza hypogonadizmu sa stanoví na základe pretrvávajúcich príznakov a znakov** (znížený objem semenníkov, infertilita, redukcia ochlpenia, gynekomastia, pokles svalovej hmoty a sily, viscerálna obezita, metabolický syndróm, inzulíno-

Tabuľka 3. Liečba erektilnej dysfunkcie (1)

I. lúnia

- Orálna (medikamentózna): sildenafil*, tadalafil*, vardenafil*, avanafil*, testosterón,...
- Psychosexuálna terapia
- Vákuový (podtlakový) prístroj
- Lokálny/intrauretrálny alprostadil (čapíky, krém, gél)
- Mimotelové rázové vlny nízkej intenzity (LISWT)

II. lúnia

- Intrakavernózna injekčná liečba (ICI): alprostadil, VIP, kombinácie*

III. lúnia

- Penilné protézy
- Chirurgická liečba cievnych porúch (revaskularizačné operácie penisu)

LISWT – low intensity shock wave therapy (liečba šokovými vlnami nízkej intenzity), ICI – intra corporeal injection (intrakavernózne injekcie), VIP – vazoaktívny intestinálny peptid
*inhibitory fosfodiesterázy 5. typu
**kombinácie: papaverín + fentolamín + alprostadil; VIP + fentolamín,...

Tabuľka 4. Kontraindikácie aplikácie inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu pri liečbe mužov s erektilnou dysfunkciou (1, 3, 9)

Infarkt myokardu*
Cievna mozgová príhoda*
Závažná srdcová arytmia*
Pokožková hypotenzia (TK < 90/50 mmHg)
Pokožková hypertenzia (TK > 170/100 mmHg)
Nestabilná angina pectoris
Kongestívne zlyhanie srdca (NYHA ≥ 2)
Užívanie nitrátov a donorov NO
Pigmentová degenerácia očnej sietnice
Opatrnosť pri súbežnej aplikácii alfablokátorov (najmä doxazosínu)
Závažná renálna/hepatálna dysfunkcia vyžaduje úpravu dávkovania I-PDE5
Alergia na I-PDE5
Iné
TK – tlak krvi, NYHA – New York Heart Association, NO – nitric oxide (kyslíčnik dusnatý), IPDE5 – inhibitor phosphodiesterase type 5 (inhibitor fosfodiesterázy 5. typu) *v priebehu posledných 6 mesiacov

vá rezistencia a diabetes mellitus (DM) 2. typu, osteoporóza so zvýšeným rizikom vzniku fraktúr, mierna anémia, sexuálne príznaky: znížené libido/sexuálna aktivita, ED, redukcia/neprítomnosť nočných erekcií, kognitívne a psychovegetatívne príznaky: návaly horúčav, zmeny nálady, únava, hnev, poruchy spánku, depresie, zníženie kognitívnych funkcií) **v súvisi s minimálne dvakrát potvrdenou nízkou sérovou hladinou testosterónu** (14, 15). Konsenzuálne boli stanovené **normálne hodnoty: 12, 0 nmol/l** (= 346 ng/

Tabuľka 5. Niektoré všeobecné odporúčania pri aplikácii inhibítorov fosfodiesterázy 5. typu u mužov s erektilnou dysfunkciou (1, 3, 9, 10, 11)

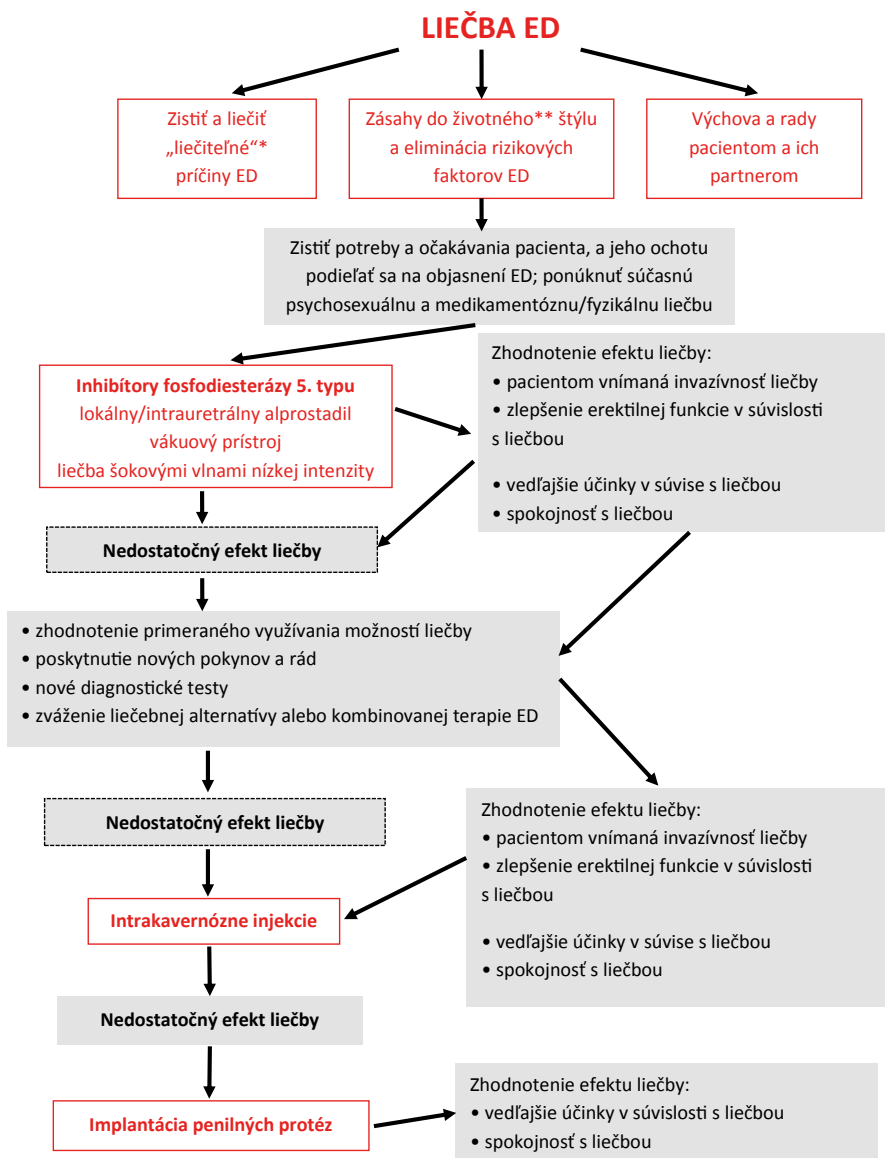
- Po užití nitroglycerínu je možné aplikovať: tadalafil najskôr po 48 hodinách, sildenafil alebo vardenafil najskôr po 24 hodinách, avanafil najskôr po 12 hodinách
- Antihypertenzívna (aj kombinovaná) liečba nie je dôvodom pre neaplikovanie I-PDE5 u mužov s ED
- U mužov s LUTS/BPH trpiacich aj ED je najbezpečnejšou kombináciou použitie alfablokátora tamsulosínu + I-PDE5
- Na overenie efektivity je potrebné užiť minimálne 6 – 8 tabliet akéhokoľvek I-PDE5 (nedostatočný účinok po prvých dvoch – troch tabletách by nemal byť dôvodom ani na zmenu typu I-PDE5 a ani na prerušenie liečby)
- Používať schválenú medicínu a dodržiavať odporúčania: primerané dávkovanie a časový interval medzi aplikáciou I-PDE5, sexuálna stimulácia a pod.
- Iné

IPDE5 – inhibitor phosphodiesterase type 5 (inhibitor fosfodiesterázy 5. typu), ED – erektilná dysfunkcia, LUTS – lower urinary tract symptoms (príznaky dolných močových ciest), BPH – benigna prostatická hyperplázia

dl) **pre tzv. celkový T** (tT – total testosterone) a **180 – 220 pmol/l** (52 pg/ml) **pre tzv. vypočítaný (kalkulovaný) voľný T** (cfT – calculated free testosterone) (14). Odhaduje sa, že **2,1 – 23 % mužov s erektilnou dysfunkciou (ED) má hypogonádne hladiny T** (14, 15).

Existujú dostatočné dôkazy, že **nedostatok testosterónu, ako aj ED sú nezávislé biomarkery (ale nie nevyhnutne príčiny) KVCH, ako aj kardiovaskulárnej mortality** (14, 16). Bolo potvrdené, že muži s normálnymi sérovými hladinami T majú nižšie riziko mortality v porovnaní s hypogonádmi jedinami (17). **Spojenie medzi metabolickým syndrómom** (obezita, hypertenzia, dyslipidémia, porušená regulácia glukózy a inzulínovej rezistencie), **hypogonadizmom, sexuálnou dysfunkciou a KVCH** je známe už viac ako dve dekády (4, 14, 15). **Pacienti s hypogonadizmom majú byť preto vyšetrení aj na kardiovaskulárne rizikové faktory** (napríklad zlý životný štýl, nevhodná strava, nedostatok pohybu/cvičenia, fajčenie, hypertenzia, DM, dyslipidémia,...) a tí, u ktorých je to vhodné, odoslaní na kardiologické, prípadne diabetologické zhodnotenie. Preventívne opatrenia je potrebné čo najviac optimalizovať a prispôbiť konkrétnemu pacientovi v spolupráci s inými medicínskymi odborníkmi. DM je rizikovým

Schéma 3. Algoritmus liečby erektilnej dysfunkcie (1)



*ED – erektilná dysfunkcia
*tzv. liečiteľné príčiny ED: hormonálne abnormality (nedostatok testosterónu v dôsledku primárnej testikulárnej insuficiencie alebo v dôsledku porúch v oblasti hypotalamo-hypofyzárnej); postraumatická arteriogénna ED u mladých mužov a iné
**pravidelné telesné cvičenie, úbytok hmotnosti, zákaz fajčenia atď.*

faktorom ED (iniciácií diabetu predchádza o 10 – 15 rokov), taktiež aj KVCH. **ED je dva až trikrát častejšia u diabetikov** v porovnaní s mužmi bez DM. **Pomerne vysoký výskyt hypogonadizmu (u 30 až 80 %) bol pozorovaný u mužov s DM typu 2, u ktorých bola ED najčastejším príznakom**, ale väčšinou to bolo v dôsledku spolupôsobenia aj iných faktorov (vaskulopatia, neuropatia, psychologické faktory, farmakoterapia) (4, 14, 18). **ED u mužov s DM býva závažnejšia a slabšie reaguje na aplikáciu farmakoterapie** (najmä I-PDE5) (14). **Hypogonadizmus je skôr spojený s nižším výskytom karcinómu prostaty (KP), ale v prípade, že sa**

KP vyskytne u hypogonádneho muža, tak je predpoklad, že nádor bude agresívnejší (histologicky aj klinicky). Úloha T pri iniciácii rakoviny prostaty však nie je presne známa. Je málo pravdepodobné, že pravidelné podávanie T môže vyvolať karcinogézu *de novo*, avšak T pravdepodobne urýchľuje rast a progresiu nepoznaného KP (14, 15, 19).

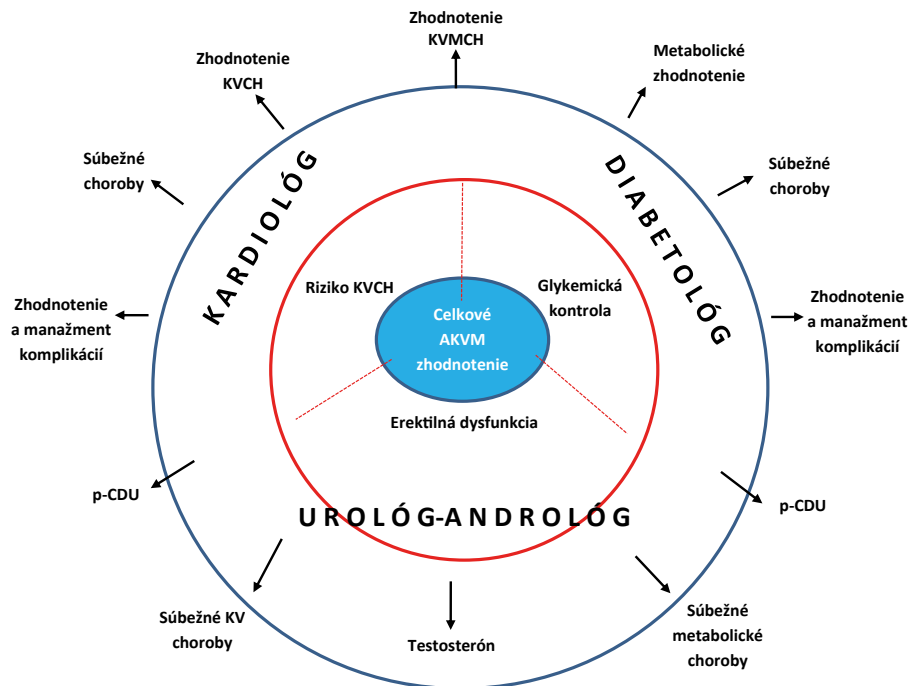
Veľká väčšina príznakov hypogonadizmu (TDS) môže byť odstránená (prípadne aspoň zmiernená) obnovením normálnej hladiny testosterónu v sére. Androgénová substitučná terapia (rôzne preparáty testosterónu – tzv. testosterone replacement therapy

Obrázok 3. Schéma aplikácie rázových vln nízkej intenzity u pacienta s erektilnou dysfunkciou



(TRT) **signifikantne zlepšuje sexuálne funkcie** (spokojnosť s pohlavným stykom, zvýšenie libida, celkovej sexuálnej aktivity a životnej spokojnosti, zvýšenie prietoku arteriálnej krvi v penise počas sexuálnej stimulácie atď.) už po 6 týždňoch od začatia substitučnej terapie (18). Začínajú sa objavovať dôkazy **synergického účinku kombinovaného použitia T a I-PDE5** u hypogonádnych alebo „hraničných“ eugonádnych mužov (1, 3, 14, 15). Kombinovaná liečba I-PDE5 + T môže byť uvážená u mužov, u ktorých zlyhala primeraná monoterapia s pomocou I-PDE5, a bola potvrdená jej efektivita aj u mužov s TDS a ED, ktorí mali súbežne aj iné choroby (napríklad DM, chronická renálna insuficiencia,...). **Liečba testosterónom nezvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení de novo.** Práve naopak, viacerí autori poukázali na fakt, že nízke hladiny sérového T sú spojené so zvýšenou mortalitou na KVCH. Správne indikovaná **TRT má pozitívne účinky na lipidový profil, zvyšuje kostnú densitu (najmä v oblasti lumbálnej chrbtice), znižuje hmotnosť (hlavne tzv. viscerálnu adipozitu), zlepšuje glykemickú kontrolu a následne znižuje kardiovaskulárne riziko** (menej akútnych srdcových príhod, dlhšie prežívanie) **už po troch mesiacoch liečby** (1, 14, 15, 20, 21, 22). V prípade už prítomnej KVCH je potrebné myslieť na nebezpečie vzniku polycytémie po TRT, čo si vyžaduje pravidelné kontroly krvného obrazu (hematokrit). Indukcia erytropoézy s následným zvýšením krvnej viskozity a znížením cerebrálnej perfúzie môže zvyšovať riziko cievnej mozgovej príhody, a to najmä u starších pacientov s arteriosklerózou mozgových ciev. Veľké epidemiologické štúdie však napriek tomu nezaznamenali signifi-

Diagram 1. Schematické znázornenie spolupráce troch špecialistov (uroandrológ, kardiológ, diabetológ) v troch dimenziách (sexuálna, kardiovaskulárna, metabolická) pri troch klinických manifestáciách (erektilná dysfunkcia, kardiovaskulárne choroby, diabetes mellitus) v prospech pacienta (4)



AKVM – andro-kardiovaskulárne metabolické, KVCH – kardiovaskulárne choroby, KVMCH – kardiovaskulárne metabolické choroby, KV – kardiovaskulárne, pCDU – penile color doppler ultrasonography (penilná farebná dopplerovská ultrasonografia)

kantné rozdiely pri porovnaní substitúcie T a placebo u takýchto mužov (14). **Na substitučnú terapiu mužov s TDS sú dnes k dispozícii bezpečné a účinné preparáty T (perorálne, parenetrálne, transdermálne, bukálné, nazálne)** (14, 15, 20, 21, 22). Perorálna (tbl.) a najmä transdermálna (masť, krém, náplast, gél) forma aplikácie preukázali vo viacerých štúdiách optimálny farmakokinetický profil u staršieho muža (s možnosťou rýchleho ukončenia podávania pri prípadnom neželanom účinku substitučnej liečby). Výhodou „superdepotných“ injekčných preparátov je tiež dlhodobá stabilná sérová koncentrácia T v normálnych rozmedziach a najmä pre pacienta prijateľný, až trojmesačný interval medzi jednotlivými aplikáciami (14, 15, 20, 21, 22). **Liečba TDS je väčšinou dlhodobá so snahou dosiahnuť a udržať sérové hladiny T vo fyziologických hraniciach. Kontraindikácie podávania preparátov testosterónu predstavujú:** dokázaný (hlavne lokálne pokročilý a metastatický) alebo suspektný karcinóm prostaty, karcinóm prsnej žľazy, hematokrit > 0,54 %, závažná chronická kardiálna nedostatočnosť (NYHA kategória IV), muži s ak-

tívnu túžbou mať vlastné potomstvo a iné (14, 15).

Prevenia erektilnej dysfunkcie

Primárna prevencia zahŕňa udržanie zdravého arteriálneho systému a predchádzanie vzniku aterosklerózy. Primeraná výživa s udržaním telesnej hmotnosti, nefajčenie, potrava obsahujúca nenasýtené mastné kyseliny, rozumná konzumácia alkoholu, primeraný pohyb, redukcia stresu a iné prispievajú k zlepšeniu nielen erektilnej funkcie, ale aj kardiovaskulárneho aparátu (1, 4, 23). **Sekundárna prevencia ED** spočíva v adekvátnej liečbe KVCH, v normalizácii krvného tlaku, v úprave obezity, v normalizácii hladiny glykémie u diabetikov, hladiny cholesterolu a triglyceridov. Lekár by mal svojich pacientov edukovať, aby dodržiavali niektoré základné princípy: zníženie hmotnosti, dostatočná pohybová aktivita, dodržiavanie životosprávy a vhodného „jedálnička“, zvýšenie telesnej kondície, nefajčenie, absolvovanie preventívnych lekárskech prehliadok, udržanie dobrej psychickej kondície a sebedomia, včasná konzul-

tácia u lekára a podobne. Viaceré odborné lekárske spoločnosti odporúčajú dospelým 75 minút intenzívnej alebo 150 minút stredne intenzívnej fyzickej aktivity týždenne (4, 23). Pravidelná fyzická aktivita preukázala protektívny účinok aj pred vznikom hypogonadizmu. Nepriaznivé účinky hypogonadizmu v priebehu a po hormonálnej terapii KP možno takisto redukovať riadeným kardiotréningom (14, 15, 23).

Záver

Diabetes mellitus, hypertenzia, hypercholesterolémia, metabolický syndróm, hypogonadizmus a starnutie tvoria kľúčové prepojenie medzi ED a KVCH. Je len potešiteľné, že pokroky v základnom a klinickom výskume za posledných 20 rokov a nová vysoko účinná a neinvazívna medikamentózna liečba ED (inhibítory PDE5) povzbudila veľké množstvo mužov aktuálne vyhľadať lekársku pomoc. ED môže byť prvým (včasným) príznakom celkovej systémovej (najmä cievnnej) choroby. Hypogonadizmus je jedným z rizikových faktorov vzniku a rozvoja ED a testosterón je vhodné skontrolovať nielen u mužov s ED, ale aj u tých s normálnou erektilnou funkciou, ale s nízkym libidom. Urológovia, ale aj všeobecní lekári, internisti, kardiológovia, diabetológovia a ďalší špecialisti by mali venovať podstatne väčšiu pozornosť otázkam sexuálneho zdravia a prevziať aktívnu úlohu v „manažmente“ mužov, ktorí majú problémy s erekciou (diagram 1) (4). Rozhodnutie o zmene živo-

tosprávy a modifikácia rizikových faktorov musia predchádzať alebo „sprevádzať“ liečbu ED. Až 90 % pacientov s ED si želá, aby rozhovor o ich ťažkostiach začal lekár. Napriek všetkej snahe o čo najjednoduchšiu liečbu ED sú skupiny pacientov (napríklad ED po poranení miechy alebo po operácii, prípadne po aktinoterapii pre karcinóm prostaty, pacienti s „ťažkým“ diabetom atď.), u ktorých je základné ochorenie príčinou nie celkom uspokojivej efektivity súčasných možností terapie ED (1, 3, 9, 10). Komplikovanejšie stavy vždy zostanú doménou špecialistov na liečbu ED.

Literatúra

- Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism. Arnhem: Netherlands, European Association of Urology; 2018:1-82.
- DeLay K, Haney N, Hellstrom W. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Mens Health*. 2016;34(2):89-100.
- Marenčák J. Súčasný stav, inovačné trendy a perspektívy liečby erektilnej dysfunkcie. *Sexuológia*. 2017;17(1):6-13.
- Foresta C, Ferlin A, Lenzi A, et al. The great opportunity of the andrological patient: cardiovascular and metabolic risk assessment and prevention. *Andrology*. 2017;5(3):408-413.
- Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol*. 2014;65(5):968-978.
- Ponholzer A, Stopfer J, Bayer G, et al. Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. *Int J Impot Res*. 2012;24(4):137-140.
- Kostis J, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*. 2005;96(2):313-321.
- Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(8):766-778.
- Ismail E, El-Shakka A. Innovative trends and perspectives for erectile dysfunction treatment: a systematic review. *Arab J Urol*. 2016;14(2):84-93.
- Patel Ch, Bennett N. Advances in the treatment of erectile dysfunction: what's new and upcoming? *F1000Research*. 2016;5(1):1-6.
- Ventimiglia E, Capogrossi P, Montorsi F, et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Expert Opin on Drug Saf*. 2016;15(2):141-152.
- Pan M, Raees A, Kovac J. Low intensity extracorporeal shock wave as a novel treatment for erectile dysfunction. *Am J Men's Health*. 2016;10(2):46-48.
- El-Sakka A. What is the current role of intracavernosal injection in management of erectile dysfunction? *Int J Imp Res*. 2016;28(3):88-95.
- Dohle G, Arver S, Bettocchi C, et al. EAU guidelines on male hypogonadism. Arnhem – Netherlands. European Association of Urology; 2018:1-30.
- Marenčák J. Klinický význam testosterónu u starnúceho muža z urologického pohľadu. *Via Practica*. 2017;14(2):80-86.
- Muraleedharan V, et al. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(4):477-487.
- Yeap B, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):9-18.
- Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*. 2013;34(27):2034-2046.
- Morgentaler A. Controversies and advances with testosterone therapy: a 40-year perspective. *Urology*. 2016;89(1):27-32.
- Shoskes J, Wilson M, Spinner M. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol*. 2016;5(6):834-843.
- Wang W, Jiang T, Li Ch, et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. *J Thorac Dis*. 2016;8(5):269-277.
- Hackett G. Testosterone replacement therapy and mortality in older men. *Drug Saf*. 2016;39(2):117-130.
- Farský Š. Andrologický pacient z pohľadu kardiológa. *Via Practica*. 2018;15(1):1-5.

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Zadunajská cesta 6/ A,
851 01 Bratislava
jozef.marencak@gmail.com

