

Terapie erektilní dysfunkce

Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP v Olomouc



7. prosince 2011

- Hydraulický účinek krve
- Corpora cavernosa
- Aktivace parasymptatiku

- PASY ze sakrálního plexu
- Acetylcholin → NO
- NO dilatuje hladké svaly
- M. ischiocavernosus a bulbospongiosus stlačí vény a omezí odtok

- Trvalá (> 6 měsíců) neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci
- Incidence 10 %, prevalence roste s věkem
- Příčiny: psychogenní, organické, iatrogenní

Příčiny erektilní dysfunkce

- věk
- kouření
- diabetes, ateroskleróza
- neurologická onemocnění
- psychiatrická onemocnění
- endokrinnologické poruchy
- sociální faktory

Poléková erektilní dysfunkce

- betablokátory, thiazidová diuretika
- antidepressiva – SSRI, MAO, TCA
- antipsychotika
- hormonální terapie
- fibráty
- levodopa
- H₂ antagonisté

Terapie erektilní dysfunkce - historie

- Tradičně cokoliv falického tvaru
- Yohimbin
 - α_2 sympatolytikum
 - pochybný účinek
- Apomorfin
 - centrální dopaminergní agonista
 - centrální účinek přes oxytocinové dráhy
 - sublingválně 20 min před
 - emetikum
 - averzní terapie

Terapie erektilní dysfunkce - současnost

- Prostaglandin E1 (+DDAIP)
 - topicky
- **Inhibitory PDE-5**
- Specifický mechanismus účinku
 - zabraňují degradaci cGMP, který způsobuje fyziologicky relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles
 - prodloužení proerektilního působení
 - pro dosažení účinku je nezbytná stimulace
 - neovlivňují libido, průběh ejakulace či orgasmu

- Nežádoucí účinky inhibitorů PDE-5
 - zesilují účinky nitrátů nebo látek schopných uvolňovat NO
 - pro nežádoucí účinky významná selektivita k PDE 5 (PDE 6 - sítnice, PDE 11 - hladká svalovina atd.)
- Kontraindikace
 - KV choroby nejsou kontraindikací inhibitorů PDE-5, ale mohou být kontraindikací sexuální aktivity!
 - cirrhosis hepatis (Child-Pugh C)
 - hypotenze
 - degenerativní poškození sítnice
 - poškození ledvin, inhibitory CYP 3A4

Terapie erektilní dysfunkce - současnost

- Sildenafil (V!agr@)
 - účinek 6 - 8 hod
 - nižší selektivita, interakce na CYP 3A4
- Tadalafil (Ç!ä1iš)
 - účinek až 36 hod
 - vysoká selektivita k PDE 5

Inhibitory PDE-5 – další indikace

- Plicní hypertenze
 - plíce obsahují PDE-5
 - i v neonatologii
- Jet lag
- Ženská sexuální dysfunkce
- Vysokohorská nemoc

Hyperplázie prostaty

Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP v Olomouc



7. prosince 2011

Hyperplázie prostaty

- Nejčastější onemocnění v urologické praxi
 - 50% mužů nad 50 let, u poloviny symptomy
- Patogeneze
 - adenom – zmnožení žlázové a stromální složky
 - zúžení prostatické části uretry

- Mechanismus účinku
 - snížení tonu svalstva kapsuly a stromatu
- Nežádoucí účinky
 - systémová vazodilatace - hypotenze, závratě, otoky, bolesti hlavy

alfuzosin (Xatral), **tamsulosin** (Omnic)
doxazosin (Cardura) - i hypertenze

BPH – inhibitory 5-alfa reduktázy

- Mechanismus účinku
 - snížení plazmatické hladiny dihydrotestosteronu (DHA)
 - snížení objemu prostaty až o 30%
 - neovlivňují fyziologické funkce testosteronu
- Nežádoucí účinky
 - ED, snížení libida, reprodukční toxicita

finasterid (Proscar)

- BPH, alopecie

Látky k terapii inkontinence a dráždivého měchýře

Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP v Olomouc



7. prosince 2011

propiverin (Mictonorm[®])

- kombinovaný neurotropní a muskulotropní úč. i u enuresis nocturna
- méně častá xerostomie, častější poruchy vizu

tolterodin (Detrusitol[®])

- preferenční k M_3

solifenacin (Vesicare[®])

- selektivní k M_3

Antiandrogeny a antiestrogeny

Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP v Olomouc



7. prosince 2011

Antiandrogeny

- některé účinky androgenů jsou nežádoucí
 - hormonálně dependentní ca prostaty
- inhibitory syntézy, sekrece a účinku
 - androgen-deprivační terapie (ADT), farmakologická kastrace



- Superagonisté GnRH
 - vedou k down-regulaci receptorů hypofýzy
 - iniciální „flare up“
 - ekvivalent orchiektomie**leuprorelin, goserelin**

- Antagonisté GnRH
ganirelix, cetorelix – nezpůsobují iniciální vzestup testosteronu

- **Blokátory AR**

- typicky v kombinaci s kastrací
- vzestup LH jinak vede k vzestupu testosteronu
- blokují efekt residuálního testosteronu produkovaného v nadledvinách

flutamid, bikalutamid

- nesteroidní sloučeniny
- terapie hormonálně dependentního Ca prostaty
- hirsutismus u žen
- flutamid co 8 hodin, bikalutamid 1× denně

- Nežádoucí účinky antagonistů testosteronu
 - snížené libido, deprese
 - návaly horka
 - astenie
 - gynekomastie
 - obnovení vlastového porostu
 - jaterní a krevní poruchy

- Inhibitory 5-alfa reduktázy

finasterid

- Pozitivní účinek vysokých dávek estrogenu u Ca prsu
- Stejně tak účinek antiestrogenu
- ER+ PR+ karcinom
- Nástup odpovědi může trvat několik týdnů
 - **SERM**
 - **SERD**
 - **AI**

- Selektivní modulátory estrogenových receptorů

tamoxifen

- tkáňově specifický inhibitor vazby estrogenu na ER
- perorální forma
- konvertován CYP 2D6 na aktivní metabolit
- adjuvantní léčba tumoru prsu (premen 5 let, postmen 2 roky)
- též prevence vzniku ER+ tumorů u vysokého rizika

- alopecie, návaly, vaginální atrofie, 2-3krát vyšší riziko ca endometria
- hyperkoagulační stav

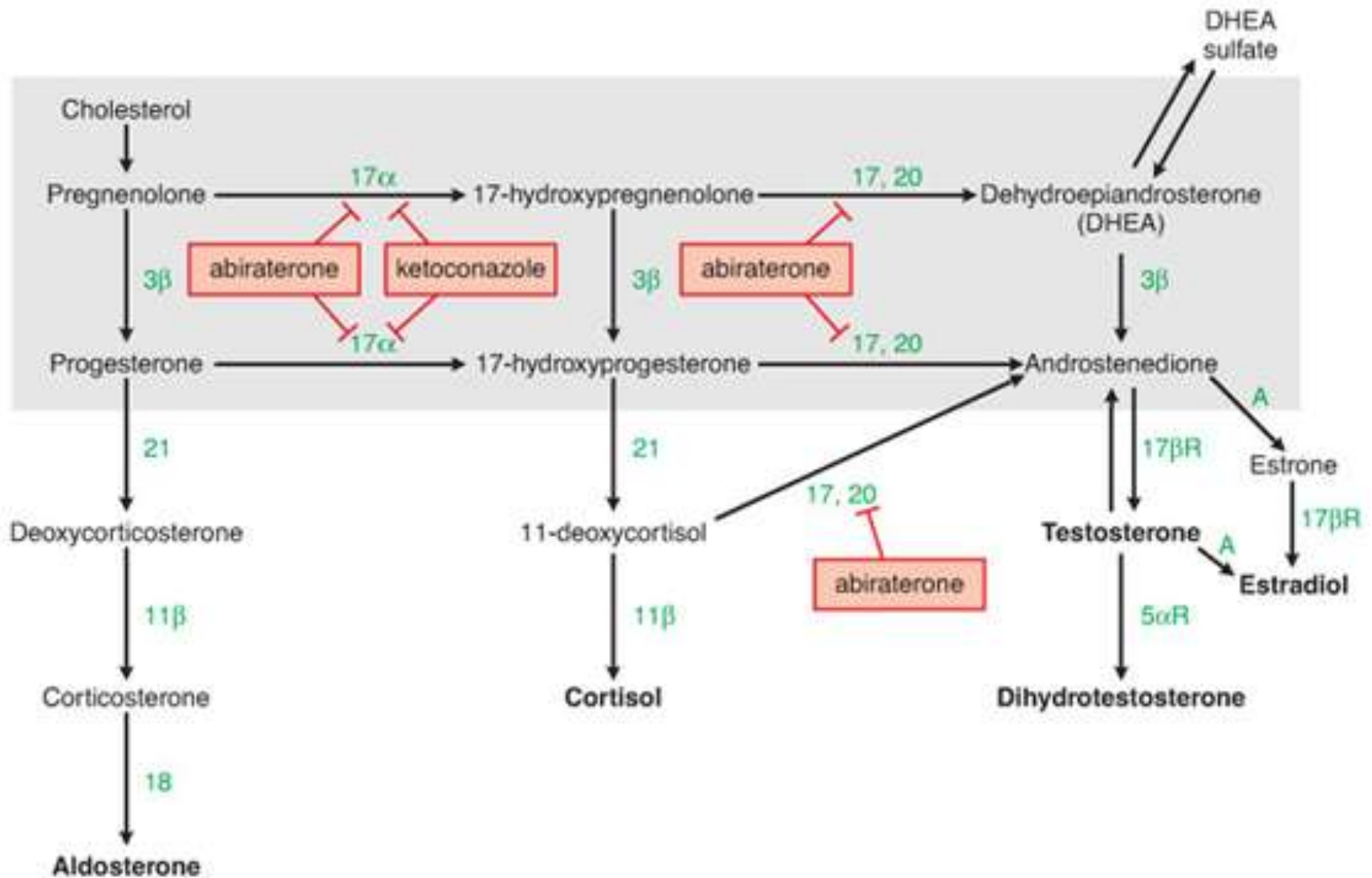
- Selektivní down-regulátor estrogenových receptorů

fulvestrant

- plný antagonist (100× vyšší afinita), jen postmenopauzální, lepší a rychlejší účinek než tamoxifen
- indikován u selhání tamoxifenu
- lepší tolerabilita
- i.m. injekce 1× za měsíc



Inhibitory aromatázy

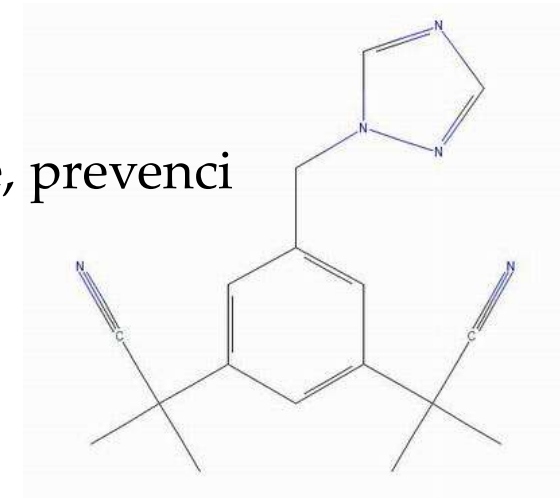


Inhibitory aromatázy

- Aromatáza konvertuje androgeny na estrogeny (E1, E2)
 - u postmenopauzálních žen primární zdroj estrogenu
- AI dnes standard v adjuvanci, primárně nebo po tamoxifenu
 - 1. – 3. generace, steroidní a nesteroidní

anastrozol, letrozol

- inhibuje až o 98 % aromatizaci androgenů
- účinnější než tamoxifen v zabránění progresi, prevenci kontralaterálních
- dobře snášený, ale horší efekt na kosti
- orální, jednou denně



Děkuji za poroznost