

Erectilis diszfunkció = No NO?

A vascularis endothelium károsodása, aminek következtében kevesebb nitrogén-monoxid (NO) keletkezik, számos betegség és kóros állapot hátterében – ischaemiás szívbetegség, hypertonia, hypercholesterinaemia, cukorbetegség, dohányzás – kimutatható, és ezek közé tartozik az erectilis diszfunkció is. Erről az elsősorban andrológusok kezelték állapotról már évekkel ezelőtt gyanították, hogy más érterületek kóros állapotát is jelzi (1), és később igazolták, hogy a koronarográfiával bizonyított koszorúér-betegséggel párhuzamosan ugyancsak gyakran megjelenik (2). Az erectilis diszfunkció kezelésére jelenleg három készítmény használatos: sildenafil, tadalafil, vardenafil, és mindhárom hasonló mechanizmus útján, a foszfodiészteráz-5 (PDE-5) enzim gátlásán keresztül fejt ki hatását.

A foszfodiészterázok a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) és a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) hidrolízisét végzik. A PDE-5-gátlás eredményeként a vascularis simaizomsejtek cGMP-koncentrációja növekszik, nagyobb lesz a nitrogén-monoxid-felszabadulás és a corpora cavernosa rendszerbe több vér kerül.

A foszfodiészteráz-5-gátlás eredményeként nagyobb lesz a nitrogén-monoxid-felszabadulás és a corpora cavernosa rendszerbe több vér kerül.

Ez történik, amikor a PDE-5-gátlót alkalmasszerűen – a szexuális aktivitás előtt – veszik be, azonban az utóbbi időben több vizsgálat azt jelezte, hogy ha ezeket a készítményeket rendszeresen, folyamatosan alkalmazzák, a penis cavernosus rendszerére gyakorolt hatás – szó szerint – tovább tágítható.

A folyamatos foszfodiészteráz-5-gátlás hatásai

Állatkísérlet

Patkányokat subcutan injekcióval nyolc héten át folyamatosan kezeltek sildenafille vagy fiziológiás konyhasóoldattal (3). A cavernosus szövet in vitro vizsgálata azt mutatta, hogy az endothel útján létrejövő relaxáció acetil-kolin hatására a kontrollokhoz képest 35%-kal fokozódott a sildenafille előkezelt patkányok esetében ($p < 0,01$). A cavernosus szövet ideg ingerlése során felvett hatásgörbék tanúsága szerint, a kezeletlen állatokhoz képest, a sildenafil-előkezelés jelentősen növelte a frekvenciadependens erectilis hatást ($p = 0,001$). A krónikus sildenafilterápiában részesülő patkányokban az elektromos ingerlésre megjelenő erectilis válasz akut

injekcióra is 45%-kal volt nagyobb, mint előkezelés nélkül ($p < 0,05$). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a krónikus sildenafilkezeléssel erectilis rehabilitáció érhető el. A vizsgálat legfontosabb eredményei azok, hogy sildenafil hosszú távú alkalmazása potenciálja az acetil-kolin kiváltotta endotheliumdependens cavernosus választ, és patkányban az erectilis hatást is fokozza. A PDE-5-gátlás effektusa tehát krónikus adás esetén túlnő az akut gyógyszeradás hatásán. Ha ezt emberben is sikerül megerősíteni, az arra utal, hogy a PDE-5-gátló készítmények rendszeres szedése javíthatja az endothelfunkciót.

Kis cardiovascularis kockázatú, idős férfiak

Ebben a vizsgálatban 60 idős férfi vett részt (életkor 60–70 év), akik kis cardiovascularis kockázatúnak minősültek (nem dohányoztak, nem voltak hypertóniások, cukorbetegség vagy hypercholesterinaemiások, anamnézisükben nem szerepelt ischaemiás szívbetegség, testtömegindexük 27 kg/m^2 alatt volt). Az erectilis diszfunkció 6–12 hónappal előbb kezdődött. Kontrollcsoport: 30, 40 évesnél fiatalabb férfi, akiknek 6–12 hónappal előbb kezdődő pszichés erectilis diszfunkciója volt. Valamennyi beteg stabil heteroszexuális kapcsolatban élt.

Minden vizsgálati személy három hónapon keresztül másodnaponta 20 mg tadalafilt szedett. A vizsgálat kezdetén, valamint egy hónappal a vizsgálati időszak után monitorozták a spontán éjszakai erekciókat (nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring – NPTRM), mérték az arteria carotis intima-media vastagságot (IMT) színes dopplerrel, és értékelték a scleroticus plakkok jelenlétét. Mivel az IMT által mutatott carotiszfal-károsodás a szív- és érbetegségek szempontjából nagy prediktív értékű, ezért a vizsgálati alanyokat ennek alapján alcsoportokra osztották: a kis cardiovascularis kockázatú, erectilis diszfunkciójú egyének közül 20-nak az IMT-je normális volt ($< 0,9 \text{ mm}$), 15-nek az IMT-értéke nagyobbak bizonyult (0,9–1,2 mm), 25-nek pedig atheroscleroticus plakkja is volt (IMT $> 1,3 \text{ mm}$). A kontrollcsoportban (pszichogén erectilis diszfunkció) mindenkinek normális IMT-eredménye volt (4).

Az idős férfiak csoportjában a spontán éjszakai erekciók mindhárom vizsgált paramétere szignifikánsan csökkent értékűnek bizonyult a kontrollokéhoz képest. A különbség a nagyobb IMT-értékkel párhuzamosan mozgott. A gyógyszeres kezelés után egy hó-

nappal az NPTMR-paraméterek az időscsoport normális, illetve megnövekedett IMT-értékű tagjaiban a kiindulási adatokhoz viszonyítva szignifikánsan javultak, de ez a kedvező változás nem következett be azokban, akiknek már voltak atheroscleroticus plakkjai.

Fontos, hogy a normális szexuális tevékenység, amit a Sexual Health Inventory for Men használatával becsültek, szintén rendeződött a betegek jelentős részében. A >21 pontnál jobb eredmény a kontrollcsoportban 66%-ban jelent meg, az idősebb betegek csoportjában (normális IMT) 65%-ban, a megnövekedett carotis intima-media arány esetén 53%-ban, ezzel szemben a szexuális aktivitás normalizálódása csak 16%-ban következett be azoknál, akiknél már atheroscleroticus plakkok is megjelentek (4). Az utóbbi adat azt jelzi, hogy az érfal már kialakult károsodása esetén az erektilis működés helyreállítása ritkán sikerül.

Nagy cardiovascularis kockázatú férfiak

Ebben a kettős vak, placebóval kontrollált tanulmányban 32 férfi vett részt (életkor: 59–71 év), akik nagy szív- és érrendszeri kockázatúnak minősültek (legalább két, jelentős rizikófaktor, a tízéves cardiovascularis kockázat >20%). A betegek közül 16 panaszkodott erektilis diszfunkció megjelenésére. Négyhetes bevezető időszak után alternáló napokon a betegek vagy placebót, vagy 20 mg tadalafilit kaptak négy héten keresztül. Mérték az áramlásfüggő értágulatot, a plazmanitrit (NO_2), -nitrát (NO_3) és -endothelin-1 szintjét a vizsgálat kezdetén, a kezelés végén és két héttel az utolsó gyógyszeradag bevétele után. Az erektilis funkció javulásának felmérését a Global Assessment Questionnaire (GAQ) használatával végezték (5).

Az erektilis diszfunkció bekövetkezésére panaszkodó betegeknek 88%-a a GAQ szerint a szexuális működés javulásáról számolt be tadalafil szedése mellett, a placebo csoportban ez 14% volt. Az áramlásfüggő vasodilatatio szignifikánsan növekedett az aktív szer hatására, míg placebokezeléssel változatlan maradt ($p < 0,01$). Két héttel a gyógyszeres kezelés után a vasodilatatio a tadalafilal kezelt csoportban továbbra is érvényesült a placebohoz képest ($p < 0,01$).

Mind a nitrit, mind a nitrát plazmaszintje szignifikánsan emelkedett tadalafil adására (37,7%, $p < 0,01$) a placebohoz képest (7,1%). Ez a különbség két héttel a gyógyszeres kezelés abbahagyását követően is érvényesült ($p < 0,05$). Ugyanez történt az endothelin-1-szinttel is. Az eredmények úgy értékelhetők, hogy az endothelialis működés jelentős javulása a megnövekedett nitrogén-monoxid-termelés javára írható, mivel mind a nitrit-, mind a nitrátszint emelkedett maradt a kezelés befejezése után. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy tadalafil esetében a szer hosszú felezési ideje (egészségesekben 17,5 óra) miatt a kéthetes kimosási időszak esetleg nem volt elég ahhoz, hogy a reziduális szer vagy metabolitjainak hatása teljesen lecsengjen.

Az eredmények azt jelzik, hogy a folyamatos tadalafilkezelés fokozott cardiovascularis kockázatú

férfiakban javítja az endothelialis funkciót. Úgy tűnik, hogy ez a hatás az erektilis diszfunkció javulásától függetlenül is létrejön. Ennek az a jelentősége, hogy a PGE-5-hatás nemcsak a penis ereire vonatkozik, hanem szisztémás effektus, és ennek alapján a tadalafil általában a szív- és érbetegségek kezelésében is helyet kaphat. Ez a lehetőség azért is érdekes, mert az endothelműködés javulása két héttel a kezelés befejezése után is még kimutatható volt, vagyis a tadalafil olyan hosszú távú, a nitrogén-monoxid-mechanizmust helyreállító hatással bír, ami az endothel rehabilitációját jelentheti – bár ezt további, részletesebb vizsgálatoknak kell megerősíteni. Hasonló eredményeket már sildenafil adásával kapcsolatban is leírtak: 2-es típusú cukorbetegségben az áramlásfüggő vasodilatatio a két héti sildenafil szedő betegekben egy nappal az utolsó adag bevétele után is észlelhető maradt (6).

A foszfodieszteráz-5-gátlás: az endothelműködés rehabilitációja?

A PDE-5-gátlók megjelenése a klinikai gyakorlatban alapvetően megváltoztatta az erektilis diszfunkció kezelését. Akár a sildenafil, akár a tadalafil vagy a vardenafil alkalmoszerű bevitelével az erektilis diszfunkció az esetek túlnyomó többségében sikeresen kezelhető. Az újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy a PDE-5-gátlók folyamatos szedésének eredménye lényegesen meghaladja az erektilis diszfunkció tüneteinek átmeneti megszüntetését: kedvezően befolyásolhatják az endothelműködés zavaraiából, az endogén nitrogén-monoxid-felszabadulás csökkenéséből eredő kórképek lefolyását. Az utóbbi mechanizmusában fontos szerepet tulajdonítanak az aszimmetrikus dimetilarginin- (ADMA-) szint emelkedésének. Az ADMA kompetitív endogén gátlója a nitrogén-monoxid-szintáznak (NOS) és az endogén ADMA-szint növekedése a szív- és érrendszeri kockázatnak a korábbiaktól független jelzője (7). A legújabb eredmények (8) igazolják, hogy a korai koszorúér-betegség, amit jellemez a coronariaendothel-diszfunkció (CED) erektilis működési zavarral társul, és azokban a férfiakban, akiknél mind CED, mind erektilis diszfunkció észlelhető, az ADMA-szint szignifikánsan emelkedett.

A csontvelőből származó endothelialis progenitor sejtek (EPCs) a perifériás keringésbe jutva endothelialis javítóképességgel rendelkeznek, és szerepük van a neovascularisatióban. A cardiovascularis kockázati tényezők csökkentik a keringő progenitor sejtek számát, azonban a PDE-5-gátló vardenafil adása után már négy

Az érfal már kialakult károsodása esetén az erektilis működés helyreállítása ritkán sikerül.

A PDE-5-gátló készítmények folyamatos szedésével endothel-rehabilitációs folyamat indul el.

óra múlva növekszik emberben az EPCs-szám (9). Ezek a sejtek bekerülnek a perifériás keringésbe, érett endothelsejtekévé képesek alakulni és elősegítik a neovaszkularizáció folyamatát, valamint az endothelium sérüléseinek folyamatos javítását.

Az előbbi mechanizmus megmagyarázhatja, hogy a PDE-5-gátló készítmények folyamatos szedésével az

endothel működési zavara, a csökkent nitrogén-monoxid-termelődés rendeződik, endothelrehabilitációs folyamat indul el. Ez a gyógyszercsoport jelentőségét tovább növeli és ha a későbbi, részletesebb tanulmányok ezt a hipotézist alátámasztják, a PDE-5-gátlók indikációs területe jelentősen bővíthet.

dr. Matos Lajos

IRODALOM

1. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999;43:658-65.
2. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360-65.
3. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 2005;47:87-91.
4. Caretta N, Palego P, Ferlin A, et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur Urol* 2005;48:326-32.
5. Rosano GMC, Aversa A, Vitale C, et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005;47:214-22.
6. Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1336-9.
7. Valkonen VP, Laakso J, Paiva H, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and risk of acute coronary events: does statin treatment influence plasma ADMA levels? *Atheroscler* 2003; Suppl4:19-22.
8. Elesbar AA, Solomon H, Lennon RJ, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with erectile dysfunction and elevated asymmetric dimethylarginine in patients with early atherosclerosis. *Eur Heart J* 2006;27:824-31.
9. Foresta C, Lana A, Cabrelle A, et al. PDE-5 inhibitor, Vardenafil, increases circulating progenitor cells in humans. *Int J Impot Res* 2005;17:377-80.



HÍR

A FIGAMU II. KONGRESSZUSA

A Fialat Gasztroenterológusok Munkacsoportja Kecskeméten, az Erdei Ferenc Művelődési Központban rendezi meg II. kongresszusát.

Időpont: 2007. március 30–április 1.

Fő témák és előadók:

I. Vékonybél

Mándi Yvette: A vékonybél mint immunszerv; Korponay-Szabó Ilma: A coeliakia modern megközelítése; Juhász Márk: Felnőttkori coeliakiás betegek gondozása során szerzett tapasztalatok és kétségek; Péterfi Zoltán: Kontaminált vékonybél szindróma az infektológus szemszögéből; Banai János, Molnár Tamás: Interaktív esetmegbeszélés

II. Onkológia

Igaz Péter: GEP-tumorkok; Fuszek Péter: Colorectalis rákszűrés; Markó László: Colorectalis daganatok komplex onkológiai kezelése és gondozása; Kelemen Dezső: Hasnyálmirigy-daganatok sebészi kezelése; Madácsy László, Péter Antal: Interaktív esetmegbeszélés

III. Gastrointestinalis vérzések

Solt Jenő: Varix eredetű felső tápcsatornai vérzések; Gyökeres Tibor: Nem varix eredetű felső tápcsatornai vérzések; Kristóf Tünde: Alsó tápcsatornai vérzések; Vereczkei András: Gastrointestinalis vérzések sebészi ellátása; Rácz István, Altörjay István: Interaktív esetmegbeszélés

Poszterszekció: Hepatológia

Kommunikációs tréning:

Mosonyi Tamás: orvos-beteg kapcsolat

Az interaktív esetmegbeszélésekhez saját munkák beküldését várjuk, amelyek közül blokkonként a legjobbakat hazai vagy külföldi kongresszuson való részvétellel díjazzuk.

További információk: Tihanyi Barbara vagy Veres Emese (szervezés), telefonszám (1) 223-2554.

E-mail cím: misandbos@t-online.hu; szakmai információ: www.gastroent.hu/FIGAMU

A kongresszusi részvétellel 20 kreditpont szerezhető.