

Strokovni prispevek/Professional article

SILDENAFIL (VIAGRA®) IZBOLJŠA EREKTILNO DISFUNKCIJO PRI DIALIZNIH BOLNIKI - NAŠE PRVE IZKUŠNJE

USE OF SILDENAFIL (VIAGRA®) FOR ERECTILE DYSFUNCTION IN DIALYSIS PATIENTS - OUR FIRST EXPERIENCE

Bojan Vujkovic¹, Nado Vodopija², Janez Lavre³

¹ Center za dializo, Splošna bolnišnica, Gosposvetska c. 1, 2380 Slovenj Gradec

² Urološki oddelek, Splošna bolnišnica, Gosposvetska c. 1, 2380 Slovenj Gradec

³ Interni oddelek, Splošna bolnišnica, Gosposvetska c. 1, 2380 Slovenj Gradec

Prispelo 2001-04-17, sprejeto 2001-07-24; ZDRAV VESTN 2002; 71: 11-3

Ključne besede: erektilna disfunkcija; hemodializa; CAPD; sildenafil

Izvleček – Izhodišča. Erektalna disfunkcija je zelo pogosta pri moških s končno ledvično odpovedjo, ki so v programu nadomestnega zdravljenja s hemodializo ali peritonealno dializo (dializni bolniki), še posebej je ta pogosta pri mlajših moških. Impotenca je prisotna pri več kot 50% moških s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem in 65% moških na hemodializi. Vzroki erektilne disfunkcije so lahko različne etiologije. V naši pilotski raziskavi smo za izboljšanje erektilne disfunkcije pri moških dializnih bolnikih uporabili sildenafil (Viagra®), močan specifični inhibitor ciklične gvanozinmonofosfat (cGMP) fosfodiesteraze.

Metode in rezultati. V pilotski raziskavi smo štiri dializne bolnike zdravili 12 tednov. Dva sta v programu peritonealne dialize, dva pa v programu kronične hemodialize. Vsi bolniki so bili v programu nadomestnega dializnega zdravljenja več kot 24 mesecev in so anamnestično navajali občasen pojav impotence in erektilne disfunkcije po začetku dializnega zdravljenja. Za zdravljenje smo uporabili sildenafil v odmerku 50 mg enkrat tedensko per os za dva tedna, nato pa 100 mg enkrat tedensko 10 tednov, če po začetnem odmerku ni bilo učinka. Učinkovitost zdravljenja smo merili z Mednarodnim indeksom za erektilno disfunkcijo. Začetni odmerek zdravila ni bil učinkovit pri nobenem od bolnikov. Enkratni 100 mg odmerek zdravila pa je izboljšal erektilno disfunkcijo pri vseh štirih bolnikih za 48 do 72 ur. Le en bolnik je navajal glavobol kot stranski učinek po 100 mg odmerku. Pri nobenem bolniku se ni pojavil priapizem.

Zaključki. Znanih je le nekaj poročil o uporabi sildenafil pri dializnih bolnikih. Naša pilotska raziskava je pokazala, da je sildenafil učinkovito zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije tudi pri dializnih bolnikih. Potrebna bo večja randomizirana raziskava, ki bo potrdila varnost in učinkovitost zdravila tudi pri tej specifični skupini bolnikov.

Key words: erectile dysfunction; hemodialysis; CAPD; sildenafil

Abstract – Background. Male patients with end stage renal disease often report erectile dysfunction, which is very common especially in younger males. Impotence is reported to exceed 50% in male chronic renal failure patients, and is present in 65% of such patients undergoing hemodialysis. Numerous etiological factors have been reported as possible cause for sexual dysfunction. Sildenafil (Viagra®), a potent specific inhibitor of cGMP phosphodiesterase, was used in this case study to improve erectile dysfunction in dialysis male patients.

Methods and results. During 12 weeks we treated 4 dialysis patients. 2 patients were treated with peritoneal dialysis and 2 patients were in the program of chronic hemodialysis. All patients were in the program of dialysis for more than 24 months, and reported erectile dysfunction and impotence after they had started with dialysis treatment. Sildenafil was used in the treatment. The dosage schedule for sildenafil was 50mg/week orally for 2 weeks followed by 100 mg/week for the next 10 weeks if there was no effect on initial dosage. Efficacy of treatment was evaluated by means of the International Index of Erectile Dysfunction. All 4 patients reported no significant effect on initial dose. With higher dose of sildenafil treatment was overwhelmingly successful, with reported prolonged improvement of erectile dysfunction for 42 to 72 hours. Side effects were present only in 1 patient who had severe headaches after higher dose. No patients experienced priapism.

Conclusions. There have been only few reports in the literature on the use of sildenafil in dialysis patients. Our small case study suggests that sildenafil could be successfully and safely used for treatment of erectile dysfunction also in dialysis patients. A large trial would be necessary to confirm the efficacy of the drug for this specific group of patients.

Uvod

Sildenafil (Viagra®) je učinkovito zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije (ED) pri moških bolnikih (1, 2). Kakovost življenja določajo in sooblikujejo številni dejavniki, med katerimi ima spolna funkcija še poseben pomen, predvsem pri skupini mlajših moških s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem in končno ledvično odpovedjo (KLO) (3-5). Impotenca je prisotna pri več kot 50% moških s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem in pri 65% moških na hemodializi (4, 6). Plodnost, libido in spolna funkcija se običajno postopno slabšajo z napredovanjem stopnje uremije in slabšanjem ledvične funkcije bolnikov s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem. Posebej je to izraženo pri bolnikih s KLO (hemodializnih bolnikih in bolnikih na peritonealni dializi [CAPD]). Možni vzroki za spolno disfunkcijo pri dializnih bolnikih so anemija, žilne in nevrološke bolezenske spremembe, sekundarni hiperparatiroidizem in pospešena ateroskleroza krvnih žil penisa. Hiperprolaktinemija in hipotestosteronemija sta prav tako pomembni v patogenezi ED moških s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem (7, 8). ED se pri tej skupini bolnikov postopoma ponovno popravi po transplantaciji ledvic (12).

Sildenafil (Viagra®) je močan selektivni zaviralec ciklične gvanozin monofosfat (cGMP)-specifične fosfodiesteraze tip 5 (PDE5), ki se nahaja v kavernožnem korpusu. Zaradi povišanih vrednosti cGMP se poveča relaksacijski učinek endogenega dušikovega oksida (NO) na gladke mišice v kavernožnem korpusu, kar omogoči napolnitev s krvjo (9). Najvišja plazemska koncentracija sildenafil se doseže v 30-120 minutah, razpolovni čas pa je 3-5 ur. Blago do zmerno zmanjšano ledvično delovanje (očistek kreatinina [CL_{CR}] od 30 do 80 ml/min.) ne vpliva pomembno na nivo sildenafil v plazmi ob enkratnem odmerku. Zmerno do hudo zmanjšano ledvično delovanje ($CL_{CR} < 30$ ml/min.) pa upočasnjuje zdravljenje in za 2-krat poveča najvišjo plazemsko koncentracijo zdravila. Zaradi tega nekateri svetujejo previdnost pri uporabi sildenafil pri dializnih bolnikih z ED (4). Pri tej populaciji bolnikov delovanje sildenafil še ni dovolj raziskano, prav tako je še premalo podatkov o odmerjanju zdravila pri teh bolnikih (10).

Bolniki in metode

V obdobju 10 mesecev smo v našem dializnem centru opravili manjšo klinično raziskavo, s katero smo želeli preizkusiti učinkovitost sildenafil za zdravljenje ED pri dializnih bolnikih. V raziskavi je želelo sodelovati sedem bolnikov, vendar smo že pred vključitvijo izločili tri bolnike zaradi dodatnih boleznih (od inzulina odvisna sladkorna bolezen, ishemična bolezen srca, jemanje beta-blokatorjev in nitratov). Klinične značilnosti štirih vključenih dializnih bolnikov so predstavljene

Tab. 1. *Klinične značilnosti bolnikov.*

Tab. 1. *Clinical characteristics of the patients.*

Bolnik	Starost (leta)	Vzrok KLO	Vrsta in trajanje nadomestnega zdravljenja	Trajanje ED (leta)	Vrednost prostega testosterona (pmol/l)
Case	Age (years)	Cause of ESRD	Type and duration of replacement therapy	Duration of ED (years)	Free testosterone (pmol/L)
1 G. V.	45	fokalna glomeruloskleroza focal glomerulosclerosis	CAPD, 3 leta CAPD, 3 years	6	62,7
2 O. M.	48	neopredeljena nefropatija unknown nephropathy	CAPD, 2 leti CAPD, 2 years	5	42,4
3 G. F.	54	hipertenzivna nefropatija hypertensive nephropathy	HD, 7 let HD, 7 years	3	134
4 V. S.	39	Goodpasturjev sindrom Goodpasture's syndrome	HD, 11 let HD, 11 years	4	117

CAPD (kontinuirana ambulantna peritonealna dializa); HD (hemodializa); ED (erektilna disfunkcija)
CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis); HD (hemodialysis); ED (erectile dysfunction)
Normalne vrednosti prostega testosterona so od 49,2-112,3 pmol/l.
Normal range of free testosterone: 49.2-112.3 pmol/l.

Tab. 2. *Izboljšanje erektilne disfunkcije po uporabi sildenafil, merjene s IIEF*.*

Tab. 2. *Improvement in erectile dysfunction following sildenafil administration as measured by their IIEF* score.*

	Pred zdravljenjem Before sildenafil	Po zdravljenju After sildenafil	Izboljšanje Net improvement	Izboljšanje (%) Improvement (%)
Bolnik 1 / Case 1	36	71	+ 35	97,2
Bolnik 2 / Case 2	49	65	+ 16	32,6
Bolnik 3 / Case 3	33	70	+ 37	112,0
Bolnik 4 / Case 4	48	67	+ 19	39,5
Povprečje / Average	41,5	68,25	+ 26,75	64,5

* Mednarodni indeks za merjenje erektilne disfunkcije

* International Index of Erectile Dysfunction

Tab. 3. *Točkovanje po posameznih skupinah za ED po IIEF pred zdravljenjem in po njem.*

Tab. 3. *IIEF domain scoring components of ED before and after treatment.*

	EF		OF		SD		IS		OS	
	pred before	po after	pred before	po after	pred before	po after	pred before	po after	pred before	po after
Bolnik 1 / Case 1	7	30	10	10	7	9	6	14	6	8
Bolnik 2 / Case 2	16	25	8	8	9	9	8	13	8	10
Bolnik 3 / Case 3	6	30	10	10	8	9	5	13	4	8
Bolnik 4 / Case 4	18	27	8	10	5	8	10	13	7	9
Vsota / Sum	47	112	36	38	29	35	29	53	25	35
Neto izboljšanje Net improvement	65		2		6		24		10	

IIEF - mednarodni indeks za merjenje erektilne disfunkcije

IIEF - International Index of Erectile Function

EF - erektilna funkcija; OF orgazmična funkcija; SD spolni užitek; IS zadovoljstvo med aktom; OS celotno ugodje

EF - erectile function; OF orgasmic function; SD sexual desire; IS intercourse satisfaction; OS overall satisfaction

ne v tabeli 1. Dva bolnika sta v programu nadomestnega zdravljenja s hemodializo, dva pa na CAPD. Povprečna starost bolnikov je bila 46 let. Bolniki so bili v programu nadomestnega zdravljenja zaradi končne ledvične odpovedi povprečno 6 let, povprečno trajanje ED pa je bilo 4,5 leta.

Zdravljenje smo pričeli z odmerkom 50 mg sildenafil enkrat tedensko. Če v dveh tednih zdravljenje ni bilo učinkovito, smo odmerek zdravila povežali na 100 mg enkrat tedensko. Trije bolniki so zaključili 12-tedensko zdravljenje.

Za učinkovitost zdravljenja smo uporabili anketni vprašalnik Mednarodnega indeksa za ED (IIEF) (11), pri čemer smo upoštevali 5 osnovnih parametrov, ki opredeljujejo pojem ED:

1. Erektilna funkcija (največje število točk 30).
2. Orgazmična funkcija (največje število točk 10).

3. Spolni užitek (največje število točk 10).
4. Zadovoljstvo med aktom (največje število točk 15).
5. Celotno ugodje (največje število točk 10).

Učinkovitost zdravljenja smo ocenjevali s pomočjo vprašalnika IIEF pred zdravljenjem in po končanem zdravljenju. Bolnike smo seznanili z možnimi stranskimi učinki zdravljenja. Sodelovali so prostovoljno, zdravljenje so lahko na lastno željo kadarkoli prekinili. En bolnik je prekinil zdravljenje po šestih tednih zaradi glavobola.

Rezultati

V našo raziskavo o učinkovitosti sildenafilu smo vključili štiri dializne bolnike. Zdraviti smo jih pričeli z začetnim odmerkom 50 mg, ki ni bil učinkovit. Rezultati in seštevek točk ter povprečno neto izboljšanje ED po odmerku 100 mg enkrat tedensko so predstavljeni v tabeli 2. Predstavljen je tudi odstotek izboljšanja.

Seštevek točk po podskupinah vprašalnika IIEF pa prikazuje tabela 3.

Bolnik 1 je zbral pred pričetkom zdravljenja 36 točk po IIEF, po zdravljenju pa 71 točk. Najbolj se je izboljšala erektilna funkcija, za 23 točk. Zadovoljstvo med aktom se je povečalo za 6 točk, spolni užitek in celotno zadovoljstvo pa vsako za 2 točki. Orgazmična funkcija pa se ni spremenila.

Pri *bolniku 2* je bilo izboljšanje po 10 tednih uporabe sildenafilu manjše. Celoten seštevek točk po IIEF se je povečal za 16 točk. Bolnik je imel občasne težave z ED že sedem let, preden je nastopila končna ledvična odpoved, in se je v tem času občasno že zdravil zaradi ED z drugimi metodami. Največje izboljšanje pa je imel pri erektilni funkciji (za 9 točk). Celotno zadovoljstvo se je izboljšalo za 2 točki, spolni užitek in orgazmična funkcija pa se nista spremenila.

Bolnik 3 je navajal celotno izboljšanje za 37 točk, največ med vsemi v raziskavi. Eretilna funkcija se je izboljšala za 24 točk, zadovoljstvo med aktom za 8 točk, celotno ugodje za 4 in spolni užitek za eno točko. Orgazmična funkcija pa se ni izboljšala.

Pri *bolniku 4* se je po zdravljenju ED v celoti izboljšala za 19 točk. Posamezne skupine so se izboljšale za 2 do 3 točke, največje izboljšanje pa je bilo pri skupini vprašanj o erektilni funkciji (za 9 točk). Uporabo sildenafilu je ocenil kot »zelo učinkovito«, vendar je moral z zdravljenjem prekiniti po šestih tednih zaradi hudih glavobolov, ki so se mu pojavljali po uporabi povišanega odmerka sildenafilu.

Razpravljanje

Kakovost življenja je za bolnike s KLO zelo pomembna. Zadovoljiva spolna funkcija in spolno življenje je predvsem pri mlajših moških s KLO eden najpomembnejših dejavnikov, ki vplivajo na kakovost življenja. Moški s končno ledvično odpovedjo, ki so v programu nadomestnega zdravljenja s hemodializo ali CAPD, zelo pogosto navajajo ED (2, 3). Natančen mehanizem nastanka in razvoja ED pri uremičnih bolnikih še ni znan. Večini bolnikov se po transplantaciji ledvic spolna funkcija normalizira (12).

Sildenafil je učinkovito zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije pri široki skupini moških bolnikov, v literaturi pa je

objavljenih le nekaj poročil o uporabi pri dializnih bolnikih (2–4).

Pri naši skupini štirih dializnih bolnikov je sildenafil pomembno izboljšal ED. Za učinkovitega se je izkazal šele odmerek 100 mg. Zanimivo je, da so vsi bolniki poročali o 2 do 3 dni trajajočem učinku zdravila. Pri nobenem bolniku pa se ni pojavil priapizem.

V povprečju so se izboljšale vse spolne funkcije, razen orgazmične. Ta se ni bistveno izboljšala pri nobenem od štirih bolnikov. Naše ugotovitve so v delnem nasprotju z izsledki Jacquesa in sod., ki so poročali o pomembnem izboljšanju predvsem orgazmične funkcije pri podobni skupini bolnikov, vendar so poudarili, da ne vidijo pravega vzroka za izboljšanje orgazmične funkcije po uporabi sildenafilu (8). Kot smo pričakovali, je bil največji porast točk pri skupini vprašanj o erektilni funkciji. Ob izboljšanju erektilne funkcije sta se pričakovano izboljšala tudi zadovoljstvo med aktom in celotno ugodje. V nasprotju z nekaterimi izsledki iz literature (4), razen glavobola pri enem bolniku, nismo zaznali nobenih drugih stranskih učinkov.

Zaključki

V literaturi je le nekaj podatkov o uporabi sildenafilu pri dializnih bolnikih. Naša majhna pilotska raziskava kaže, da je sildenafil učinkovit in varen za zdravljenje ED tudi pri dializnih bolnikih. Med raziskavo nismo beležili večjih stranskih učinkov. Potrebna je večja randomizirana raziskava na večjem številu bolnikov s KLO in končno ledvično odpovedjo, ki bo dodatno potrdila učinkovitost in varnost zdravila.

Literatura

1. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA et al. Sildenafil: an oral active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 47–52.
2. Freemantle N. Valuing the effects of sildenafil in erectile dysfunction. *BMJ* 2000; 320: 1165–6.
3. Macdougall IC, Mahon A, Muri A, Sidhu P. Randomized placebo controlled study of sildenafil (Viagra) in peritoneal dialysis patients with erectile dysfunction. *Renal Association Meeting*. London: Royal College of Physicians, 1999: 318A–318A.
4. Mohamed EA, MacDowall P, Coward RA. Timing of sildenafil therapy in dialysis patients—lessons following an episode of hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 926–6.
5. Grimm RH. Erectile and sexual dysfunction in hypertension. XV Scientific Meeting of American Society of Hypertension, New York 2000. www.hdcn.com/symp/00ash/grimm/grimm1.html
6. Rosa S, Wasserstein A, Kobrin S, Feldman HI. Preliminary observation of sildenafil treatment for erectile dysfunction in dialysis patients. *Am J Kid Diseases* 2001; 37: 134–7.
7. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *JASN* 1999; 10: 1046–66.
8. Jacques JA, Abaira CL. Quality-of-life issues in hemodialysis: Case studies on the use of sildenafil for erectile dysfunction. *Dialysis & Transplantation* 1999; 28: 518–24.
9. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90–4.
10. Langtry HD, Markham A. Sildenafil. A review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999; 57: 967–89.
11. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822–30.
12. Menchini-Fabris GF, Turchi P, Giorgi PM, Canale D. Diagnosis and treatment of sexual dysfunction in patients affected by chronic renal failure on hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1990; 77: 24–33.