

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Lek. med. Maciej Rzepecki

**Zaburzenia wzdrodu
u chorych z chorobą niedokrwioną serca
leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową**

Praca doktorska

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Leszek Bryniarski

Pracę wykonano w:

I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki:

Prof. dr hab. med. Danuta Czarnecka

Kraków 2016

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania

Mamie za nieustanne wsparcie w dążeniu do celu

Żonie za zaangażowanie, dzięki któremu mogłem znaleźć siłę i czas na pracę naukową

Synkowi za zrozumienie, że Tata miał dla niego dużo mniej czasu

*Panu Profesorowi dr hab. n. med. Leszkowi Bryniarskiemu
za opiekę, poświęcony czas oraz cenne uwagi i wskazówki przy realizacji tego projektu*

Spis treści

Wykaz używanych skrótów	5
Wstęp.....	6
Definicja zaburzeń wzrodu	6
Epidemiologia	6
Anatomia prącia i fizjologia wzrodu	7
Rodzaje zaburzeń wzrodu i ich klasyfikacja	11
Czynniki ryzyka zaburzeń wzrodu	20
Diagnostyka zaburzeń wzrodu.....	21
Leczenie zaburzeń wzrodu	24
Ocena przebiegu i leczenia zaburzeń wzrodu po rewaskularyzacji wieńcowej .	33
Cele pracy (punkty końcowe badania)	37
Materiał i metodyka	38
Plan badania	38
Wizyta wstępna (WW).....	38
Wizyta W0.....	38
Wizyta przesiewowa (Screening).....	39
Wizyta W1 (Randomizacja).....	39
Wizyta końcowa (W2)	40
Ocena kliniczna	40
Badania laboratoryjne	42
Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej.....	43
Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca	44
Kwalifikacja do badania (kryteria włączenia i wyłączenia).....	44
Kryteria włączenia.....	44
Kryteria wyłączenia.....	44
Randomizacja	46
Kwestionariusze	46
Metody analizy statystycznej	47
Wyniki	49
Charakterystyka badanej grupy	49
Wpływ leku sildenafil na zaburzenia wzrodu.....	53
Wpływ leku sildenafil na jakość życia	55

Wpływ angioplastyki wieńcowej na zaburzenia wzrodu.....	57
Wpływ angioplastyki wieńcowej na jakość życia.....	59
Związek poprawy jakości życia i jakości wzrodu po angioplastyce wieńcowej	61
Związek między czynnikami ryzyka a nasileniem zaburzeń wzrodu i jakości życia.....	61
Związek między czynnikami ryzyka a poprawą zaburzeń wzrodu	62
Bezpieczeństwo stosowania leku sildenafil	63
Dyskusja	65
Wpływ leku sildenafil na zaburzenia wzrodu po angioplastyce wieńcowej	65
Wpływ leku sildenafil na jakość życia po angioplastyce wieńcowej.....	65
Wpływ angioplastyki wieńcowej na zaburzenia wzrodu.....	67
Wpływ angioplastyki wieńcowej na jakość życia.....	71
Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu po angioplastyce wieńcowej	73
Wnioski	75
Streszczenie.....	76
Wprowadzenie:.....	76
Cele badania:	76
Materiał i metoda:	76
Wyniki:.....	77
Wnioski:	78
Summary	79
Background:	79
Objectives:.....	79
Methods:.....	79
Results:	80
Conclusion:.....	80
Piśmiennictwo	81
Spis rycin i tabel.....	87
Załączniki	89
Załącznik 1. Kwestionariusz IIEF-5.....	90
Załącznik 2. Kwestionariusz Euro-Qol	91
Załącznik 3. Kwestionariusz EDITS	91
Załącznik 4. Kwestionariusz QEQ.....	93

Wykaz używanych skrótów

- ACE-I (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor) – inhibitor konwertazy angiotensyny
- BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała
- CAD (ang. coronary artery disease) – choroba niedokrwienna serca
- cAMP (ang. cyclic adenosine monophosphate) – cykliczny adenozyłomonofosforan
- cGMP (ang. cyclic guanosine monophosphate) – cykliczny guanozyłomonofosforan
- CI (ang. confidence interval) – przedział ufności
- CSN – centralny system nerwowy
- DHT – dihydrotestosteron
- ED (ang. erectile dysfunction) – zaburzenia wzwodu
- EDGF (ang. epithelium-derived growth factor) – nabłonkowopochodny czynnik wzrostu
- EKG – badanie elektrokardiograficzne / wynik badania elektrokardiograficznego
- MET (ang. metabolic equivalents of the task) – ekwiwalent metaboliczny wysiłku
- MI (ang. myocardial infarction) – zawał serca
- NO (ang. nitric oxide) – tlenek azotu
- NOS (ang. nitric oxide synthase) – syntetaza tlenku azotu
- NYHA (ang. New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
- PCIII, PCII (ang. Princeton Consensus) – zalecenia trzeciej, drugiej Konferencji Konsensusu Princeton
- PDE (ang. phosphodiesterase) – fosfodiesteraza
- PDE-5i (ang. phosphodiesterase-5 inhibitors) – inhibitory 5-fosfodiesterazy
- PCI (ang. percutaneous coronary intervention) – przezskórna interwencja wieńcowa
- QoL (ang. quality of live) – jakość życia
- STEMI (ang. ST elevation myocardial infarction) – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
- WW, Screening, W1, W2 – oznaczenia kolejnych wizyt chorego (wymienione wg. chronologii)

Wstęp

Zaburzenia wzrodu (erectile dysfunction - ED) są chorobą populacyjną krajów rozwiniętych. Jej nasilenie zaczęto prawidłowo oceniać dopiero w ostatnich dziesięcioleciach. Znaczenie tej choroby wynika nie tylko z szerokiego rozprzestrzenienia i znamiennego wpływu na jakość życia, ale również z faktu, że rzadko występuje jako izolowana jednostka chorobowa. Zwykle chorobami współistniejącymi są choroba wieńcowa i zespół metaboliczny.

Zaburzenia wzrodu odgrywają również rolę markera dla chorób współistniejących. ED poprzedza te choroby, najczęściej o kilka lat, umożliwiając ich wczesną diagnostykę i wdrożenie profilaktyki.

Definicja zaburzeń wzrodu

Zaburzenie lub inaczej dysfunkcję wzrodu definiuje się jako niezdolność do uzyskania i / lub utrzymania wzrodu prąca wystarczającego do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego. Wystarczającym kryterium do postawienia diagnozy jest subiektywne odczucie pacjenta, niezależnie od czasu utrzymywania się objawu (1).

Epidemiologia

Zaburzenia erekcji są istotnym problemem, obserwowanym nie tylko w Europie i Ameryce, ale również w Azji. Interesującym jest fakt, że właśnie na tym ostatnim kontynencie stwierdzono największą częstość zaburzeń wzrodu we wszystkich grupach wiekowych. Z badań Nicolosi'ego i wsp. 2004 wynika, że o ile w populacji Europy, Ameryki Południowej czy krajów środkowego wschodu średnia występowania ED wynosi 8 – 9% (wahając się od 6 – 11%) to we wschodniej Azji sięga ona 15%, a w Azji południowej nawet 22% (2). Laumann i wsp. wykazał podobne tendencje, choć same częstości ED są w jego analizie znacząco większe: 13 – 14% dla Europy, Ameryki Środkowej, Południowej i krajów środkowego wschodu, ale już 27 – 28% dla Azji (3).

Obserwowane w praktyce klinicznej stopniowe nasilanie się zaburzeń wzrodu wraz z wiekiem również znajduje swoje potwierdzenie w badaniach naukowych. W populacji euroazjatyckiej dla 4-tej, 5-tej dekady życia wynosi odpowiednio 5% i 9%, ale już w 6-stej i 7-mej: 15% i 22% (2). U innych autorów i w innych badanych populacjach

wartości są inne, jednak tendencja pozostaje, sięgając w 7-mej dekadzie 40%, a nawet 71% (4). Podobne tendencje obserwowane są również na nowym kontynencie (5).

Anatomia prącia i fizjologia wzrodu

Budowa prącia

Prącie jest zbudowane z trzech walcowatych wydłużonych struktur. Dwie większe, symetryczne noszą nazwę ciał jamistych i tworzą jego grzbiet. Trzecia, leżąca osiowo i po stronie brzusznej, nosi nazwę ciała gąbczastego. Ciała te są zbudowane z tkanki jamistej, składającej się z układu wielu drobnych jam, objętych beleczkami łącznotkankowymi, w których leżą liczne włókna mięśniowe. Beleczki są związane z silną, grubą osłonką łącznotkankową ciał prącia. Osłonki otaczające ciała jamiste i ciało gąbczaste prącia noszą nazwę błony białawej.

Osłonki ciał jamistych stykając się ze sobą wytwarzają przegrodę prącia, która zawiera liczne szczeliny łączące jamki obu tych ciał. Natomiast jamki ciał jamistych i gąbczastego są od siebie szczelnie oddzielone.

Ciała jamiste tworzą ku tyłowi odnogi prącia. Przyczepiają się one do okostnej gałęzi dolnej kości łonowej i pokryte są przez mięsień kulszowo-jamisty. Końce przednie ciał jamistych łączą się z rozszerzonym końcem ciała gąbczastego, które tworzy żołądź prącia. Brzeg podstawy żołądź stanowi jej koronę, oddzieloną od trzonu prącia szyjką żołądź.

Ciało gąbczaste prącia, przylegające od dołu do ciał jamistych, ma kształt cienkiego walca, który przy tylnym końcu tworzy zgrubienie, zwane opuszką prącia. Ciało gąbczaste zawiera zlokalizowaną osiowo cewkę moczową. Opuszka układa się między odnogami prącia na przeponie moczowo-płciowej. Opuszkę pokrywa mięsień opuszkowo-gąbczasty, który kurcząc się wytwarza siły potrzebne do wytłoczenia nasienia z cewki moczowej. Prącie okrywa skóra i dwie warstwy powięzi. Na żołądź skóra tworzy fałd, zwany napletkiem.

Na trzonie prącia pod skórą leży luźna warstwa tkanki łącznej wiotkiej, która nosi nazwę powięzi powierzchownej. Przebiegają w niej powierzchowne naczynia i nerwy prącia.

Powięź głęboka prącia obejmuje ciała jamiste i gąbczaste, łącząc je w jedną całość. Liczne włókna sprężyste sprawiają, że jest ona rozciągliwa. Pod nią biegną nerwy i naczynia grzbietowe prącia (6).

Anatomia naczyń prącia

Wzwód to usztywnienie, uniesienie się i powiększenie prącia mające na celu umożliwienie prawidłowego stosunku seksualnego. Wywołany jest napływem krwi zarówno do ciał jamistych jak i ciała gąbczastego.

Zaopatrzenie w krew ciał jamistych zapewniają biegnące w ich osi tętnice jamiste (i ich odgałęzienia - tętnice ślimakowe), które są terminalnymi odgałęzieniami drzewa tętnicy sromowej wewnętrznej. Tętnica sromowa wewnętrzna (gałąź tętnicy biodrowej wewnętrznej) po oddaniu kolaterali w miednicy mniejszej zmienia się w tętnicę wspólną prącia, która następnie dzieli się na tętnicę grzbietową prącia, tętnicę głęboką prącia (zwaną tętnicą jamistą) oraz tętnicę opuszkowo-cewkową. Tętnice te komunikują się ze sobą za pomocą tętnic okalających prącie i łączą się ostatecznie w dystalnej części prącia. Dwie tętnice głębokie prącia przebiegają wewnątrz ciał jamistych oddając liczne tętnice ślimakowe zaopatrujące zatoki tętnicze – są to najważniejsze naczynia doprowadzające krew odpowiadającą za erekcję. Tętnice grzbietowe prącia odgrywają istotną rolę w utrzymaniu napięcia żołędzi podczas wzwodu. Wspólnie z nimi ciało gąbczaste zaopatruje trzecie odgałęzienie tętnicy wspólnej prącia – również parzysta tętnica opuszkowo-cewkowa (6).

Fizjologia wzwodu

Ściany tętnic ślimakowych mają silnie rozwiniętą mięśniówkę, a odchodzące od nich odgałęzienia zaopatrzone są w poduszeczkowate zgrubienia błony wewnętrznej ułatwiające zwężenie, aż do całkowitego zamknięcia światła tych naczyń. W czasie spoczynku błona mięśniowa naczyń, stale stymulowana przez bodźce nerwów układu współczulnego, jest w ciągłym skurczu – światło tętnic jest wąskie. Uniemożliwia to wypełnienie krwią ciał jamistych. W wyniku stymulacji następuje relaksacja mięśniówki i zwiększenie światła tętnic ślimakowych oraz ich odgałęzień. Skutkuje to gwałtownym napływem krwi, poszerzeniem i usztywnieniem ciał jamistych, a w konsekwencji wzwodem prącia. Poszerzone jamki uciskają na drenujący je pod osłonką białawą splot żylny oraz na przebijające osłonkę żyłki wylotowe zwężając ich światło. To dodatkowo zwiększa różnicę ilościową między krwią napływającą, a odpływającą, ułatwiając utrzymanie wzwodu. Kolejnym mechanizmem zmniejszającym odpływ krwi żyłnej jest rozciąganie osłonki białawej przez poszerzające się ciała jamiste, co skutkuje dodatkową kompresją przebijających ją żyłek wylotowych. Napływająca krew tętnicza powoduje

znaczny wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu pO_2 z fizjologicznego poziomu 35 mmHg do nawet 90 mmHg. Jest to ważny element erekcji, ponieważ tlen wraz z L-argininą jest substratem do produkcji tlenku azotu (NO) – istotnego mediatora wzwodu. Uważa się, że pO_2 niezbędne do prawidłowej syntezy tlenku azotu wynosi co najmniej 50 – 60 mmHg. Osiągnięcie tego etapu wzwodu, zwanego wzwodem pełnym, umożliwia w warunkach fizjologicznych penetrację. Dodatkowe nasilenie erekcji może zostać osiągnięte przez skurcz mięśni kulszowo-jamistych, co prowadzi do wzrostu ciśnienia w ciałach jamistych nawet do kilkuset mmHg – jest to tak zwany wzwód sztywny.

Ciało gąbczaste podczas wzwodu osiąga ciśnienie o 50 do 75% niższe w porównaniu do ciał jamistych. Wiąże się to ze znacznie cieńszą osłonką białawą pokrywającą ciało gąbczaste otaczającą cewkę moczową na brzusznej stronie prącia i z jej całkowitym brakiem w zakresie żołądki. Zmniejszenie udziału osłonki białawej we wzwodzie ciała gąbczastego jest w pewnej mierze kompensowane przez, występującą w fazie pełnego wzwodu, częściową kompresję żyły grzbietowej głębokiej i żył okalających pomiędzy powięzią Bucka i zwiększającymi swój obwód ciałami jamistymi. W tej fazie częściowy odpływ krwi tętniczej przez ciało gąbczaste do układu żylnego może przyczynić się do pogorszenia jakości wzwodu. Dopiero skurcz mięśni opuszkowo-jamistych powodujący kompresję ciała gąbczastego i żył prącia doprowadza do pełnego wzwodu tej struktury.

Relaksację prącia rozpoczyna skurcz mięśniówki tętnic ślimakowych prowadzący wprawdzie początkowo do wzrostu ciśnienia w ciałach jamistych jednak ostatecznie zmniejszony napływ krwi powoduje spadek ciśnienia i dekompresję układu żylnego. Spadek napływu i wzrost odpływu krwi skutkuje zmniejszeniem się sztywności prącia.

Odpływ krwi żyłnej z prącia zachodzi przez żyłki wylotowe: grzbietowo do żyły grzbietowej głębokiej (będącej dopływem splotu sterczowego) i częściowo do żyły grzbietowej powierzchownej (dopływu żyły odpiszczelowej), bocznie do żył okalających (dopływów żyły grzbietowej głębokiej), brzusznie do żył opuszkowo-cewkowych (dopływów żyły sromowej wewnętrznej) (6, 8).

Neurologia

Wzwód inicjowany jest przez impulsację autonomicznego układu nerwowego. Ośrodek erekcyjny zlokalizowany jest w rdzeniu kręgowym: część współczulna w odcinku Th11 – L2, a przywspółczulna w segmentach S2 – S4. Ośrodek ten kontrolowany przez wyższe partie centralnego systemu nerwowego bierze udział w formowaniu łuków

odruchowych. Odbiera bodźce czuciowe z prącia - głównym nerwem czuciowym jest nerw grzbietowy prącia, natomiast droga odśrodkowa prowadzi przez nerwy trzewne miedniczne, splot podbrzusny dolny oraz nerwy jamiste prącia (6).

Tlenek azotu i jego wpływ na erekcję

Według obecnego stanu wiedzy głównym neurotransmiterem odpowiedzialnym za wzwód jest tlenek azotu. Jest on uwalniany przez synapsy nieadrenergicznego, niecholinergicznego układu nerwowego oraz komórki śródbłonka. Nie jest to jednak jedyny neurotransmiter odpowiedzialny za wzwód. Pobudzone komórki śródbłonka uwalniają również szereg innych związków chemicznych powodujących relaksację mięśniówki naczyń jak EDHF (czynnik hiperpolaryzujący pochodzący z endotelium), prostacykliny czy endoteliny. Istotną rolę odgrywa również acetylocholina z jednej strony hamując presynaptycznie uwalnianie adrenaliny, z drugiej stymulując uwalnianie NO z komórek śródbłonka.

NO powstaje z tlenu i L-argininy w reakcji katalizowanej przez syntetazę tlenu azotu (NOS), której prawidłowe działanie warunkowane jest, jak już wspomniano, wysokim ciśnieniem parcjalnemu tlenu (pO_2) na poziomie co najmniej 50 – 60 mmHg. NO po uwolnieniu w sąsiedztwie włókien mięśniowych mięśniówki tętnic ślimakowatych dyfunduje przez błonę komórkową mięśni gładkich i aktywuje cyklazę guanylową. Cyklaza ta katalizuje reakcję zamiany guanozylotrójfosforanu (GTP) w cykliczny guanozylomonofosforan (cGMP), prowadząc do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cGMP. Związek ten łączy się następnie z odpowiednią kinazą białkową odpowiedzialną za zmniejszenie stężenia Ca^{2+} w komórce. Postulowane są tu dwa mechanizmy: z jednej strony związanie jonów wapnia w reticulum endoplazmatycznym, z drugiej otwarcie kanałów potasowych – hiperpolaryzację i w konsekwencji zamknięcie kanałów umożliwiających napływ Ca^{2+} do komórki. Spadek stężenia wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} jest głównym czynnikiem powodującym relaksację komórki mięśniowej, a w konsekwencji zwiększenie światła tętnic i wzwód prącia. Stężenie cGMP zależy od aktywności cyklazy guanylowej powodującej jego wzrost oraz 5-fosfodiesterazy powodującej rozpad tego związku chemicznego do postaci niecyklicznej (8).

Rodzaje zaburzeń wzwodu i ich klasyfikacja

Podział zaburzeń wzwodu można przeprowadzić w różny sposób. Kryterium może być tu nasilenie, czas trwania czy etiologia. W tym opracowaniu posłużono się klasyfikacją etiologiczną rekomendowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Badań Nad Impotencją (9).

Dzieli ona ED na organiczne i psychogenne. Wśród organicznych wyróżnia naczyniopochodne, neurogenne, anatomiczne i endokrynne, natomiast psychogenne dzieli na dwie grupy: chwilowe – związane z daną sytuacją i uogólnione. Posługując się tą klasyfikacją należy pamiętać, że służy ona jedynie uporządkowaniu przyczyn zaburzeń wzwodu, ponieważ w rzeczywistości choroba ta ma genezę wieloczynnikową. I tak na przykład w większości ED można wyróżnić komponentę psychogenną, a także, głównie u osób starszych komponentę związaną z chorobami towarzyszącymi i polekową. Tym samym posługując się podziałem na somatyczne czy psychogenne, należy pamiętać zarówno o komponente emocjonalnej większości chorób somatycznych, jak i komponente somatycznej w wielu chorobach psychicznych. W przypadku zaburzeń wzwodu komponenta psychiczna może leżeć u podłoża schorzenia, ale może również pojawić się w późniejszym czasie i będąc skutkiem problemów z odbyciem stosunku seksualnego przyczyniać się do nasilenia ED. Złożoność problemu sprawia, że w konkretnej sytuacji klinicznej zakwalifikowanie chorego do jednej, a nawet kilku kategorii, konieczne do wdrożenia leczenia przyczynowego, jest prawie zawsze uproszczeniem.

Psychogenne i neurogenne

Czynnik psychiczny pełni istotną rolę u wielu chorych, a według niektórych starszych opracowań, u większości chorych z ED. Jest to w oczywisty sposób związane z faktem, że centralny system nerwowy zawiadując funkcjami fizjologicznymi związanymi z życiem seksualnym pełni dominującą rolę we wszystkich aspektach pobudzenia seksualnego, w tym również w erekcji. Na pogorszenie jakości wzwodu wpływa zarówno układ neuroendokrynnny – wydzielanie katecholamin, jak i bezpośrednia impulsacja współczulna przez ośrodek erekcji Th11-L2 (10).

Rolę układu nerwowego jako istotnego czynnika wpływającego na prawidłowy wzwód potwierdzają z jednej strony badania na zwierzętach oraz doświadczenia z zakresu diagnostyki i leczenia chorych psychiatrycznych, z drugiej strony choroby CSN

wywołujące lub nasilające już występujące ED. Można pokusić się o stwierdzenie, że większość dysfunkcji układu nerwowego może prowadzić do zaburzeń wzrodu. Dotyczy to w szczególności urazów oraz nowotworów rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych miednicy mniejszej oraz chorób uogólnionych jak: choroba Parkinsona, choroby zapalne układu nerwowego, padaczka skroniowa, demencja, choroba Alzheimer'a, stwardnienie rozsiane czy neuropatia w przebiegu cukrzycy. Rodzaj dysfunkcji wzrodu wiąże się bezpośrednio z rodzajem i miejscem zaburzenia funkcji neurologicznej. Doskonałym przykładem są tu urazy, w których w zależności od wysokości może wystąpić całkowity, częściowy brak wzrodu lub (na przykład przy całkowitym uszkodzeniu górnej części rdzenia kręgowego) brak wzrodu psychogenego z zachowanym sensorycznym wzrodem odruchowym (7).

Endokryjne

Głównym zaburzeniem układu dokrewnego powodującym ED jest hipogonadyzm. Jest to patologia spowodowana zaburzeniem osi podwzgórze – przysadka – gonada. Może być wrodzony lub nabyty w konsekwencji urazu albo procesu nowotworowego czy zapalnego. Zmniejszony skutek hipogonadyzmu poziom testosteronu ma bezpośredni wpływ na osłabienie wielu funkcji seksualnych: od zainteresowania płcią przeciwną, przez zmniejszenie częstości stosunków, na ED i osłabieniu jakości spermy kończąc. Androgeny oddziałują na komórki śródbłonna i mięśniówki gładkiej: redukcją apoptozę i stężenie substancji prozapalnych, zmniejszają proliferację i migrację komórek mięśniówki naczyń oraz mogą powodować relaksację tętnic pęca. Dodatkowo niski poziom testosteronu koreluje ze zwiększoną częstością występowania cukrzycy, anemii i otyłości, które to jednostki chorobowe zwiększają znamienne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń wzrodu. Częstość hipogonadyzmu w populacji osób powyżej 30 roku życia to około 5%, przy czym wartość ta wzrasta z wiekiem. U 16% tych chorych stwierdzono zaburzenia wzrodu (7). Z drugiej strony u chorych z zaburzeniami funkcji seksualnych nawet w 36% stwierdzono hipogonadyzm (11).

Innymi chorobami układu dokrewnego mogącymi prowadzić do ED są hiperprolaktynemia i nadczynność lub niedoczynność tarczycy. W pierwszym przypadku czynne hormonalnie nowotwory przysadki lub środki farmakologiczne wywołują wzrost poziomu prolaktyny i na skutek ujemnego sprzężenia zwrotnego zmniejszenie sekrecji Gn-RH (podwzgórzowego hormonu uwalniającego gonadotropiny). Spadek Gn-RH zmniejsza następnie sekrecję testosteronu w gonadach.

Wahania stężenia hormonów tarczycy w surowicy również mogą skutkować patologią wzwodu, choć mechanizm tego wpływu nie jest do końca wyjaśniony. Nadczynność tarczycy upośledza erekcję najczęściej poprzez zmniejszenie popędu płciowego. Niedoczynność wywołuje ED najprawdopodobniej w mechanizmie hiperprolaktynemii (7).

Tętnicze (arteriogenne)

W związku z faktem, że prawidłowy wzwód opiera się na wytworzeniu wysokiego ciśnienia krwi w ciałach jamistych, patologie naczyń zarówno doprowadzających krew do prącia jak i będących jego częściami składowymi znajdują swoje odzwierciedlenie w zaburzeniach erekcji. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi prowadzącymi do arteriogenego ED są: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie papierosów, cukrzyca, a przede wszystkim miażdżycza naczyń. Głównymi patomechanizmami tętniczego ED są zaburzenia budowy oraz funkcji ściany tętnicy: zwiększenie kurczliwości i osłabienie relaksacji (7).

Patologia budowy ściany tętnicy

Przebudowa (remodeling) ściany tętnic doprowadzających krew do prącia postulowana jest jako główny element prowadzący do arteriogenych zaburzeń erekcji. Jej główne elementy to redukcja komponenty mięśniowej przy równoczesnym zwiększeniu jej napięcia, zmniejszenie światła naczynia krwionośnego oraz wzrost stosunku grubości ściany do średnicy naczynia, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu oporu obwodowego. Istotną rolę w przebudowie ściany odgrywają fosfodiesterazy, których ekspresja jest zależna od ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi. Tym samym w patologicznie zmienionym naczyniu dochodzi do dodatniego sprzężenia zwrotnego: zmniejszenie przepływu krwi i ciśnienia parcjalnego tlenu nasila remodeling, który z kolei zmniejsza przepływ. W badaniach na modelu zwierzęcym odnotowano zmniejszenie nasilenia patologicznej przebudowy ściany naczynia po zastosowaniu inhibitorów angiotensyny II, 5-PDEi a także selektywnych β_1 -inhibitorów (7).

Zaburzenie kurczliwości ściany tętnicy

Patologiczne zwiększenie kurczliwości mięśniówki zarówno samego ciała jamistego jak i tętnic doprowadzających prącia nasila zaburzenia wzwodu poprzez zmniejszenia ciśnienia napływu krwi oraz spadku ciśnienia parcjalnego tlenu w tkankach

prącia. Obecnie trwają badania pozwalające na identyfikację substancji będących mediatorami tkankowymi tego procesu. Ponieważ zidentyfikowane do tej pory substancje odgrywają rolę w patogenezie chorób współistniejących z ED mogą okazać się kluczem do wyjaśnienia tego współwystępowania. Najbardziej obiecującym mediatorem wydaje się kinaza RhoA/Rho. Jest uważana za istotny czynnik w rozwoju zaburzeń wzrodu w cukrzycy, zaburzeniach lipidowych, nadciśnieniu, hipogonadyzmie oraz towarzyszących starzeniu. Dodatkowo kinaza ta ma swoje miejsce również w patogenezie miażdżycy naczyń. Kolejnym ze wspomnianych wyżej mediatorów jest Endothelina-1. Jej podwyższone stężenie stwierdzono zarówno w zaburzeniach erekcji jak i w chorobach często im towarzyszących jak miażdżycy, nadciśnienie czy zaburzenia lipidowe (7).

Zaburzenie relaksacji ściany tętnicy

Za inicjację prawidłowego wzrodu odpowiada wzrost napływu tętniczego będący skutkiem relaksacji mięśniówki tętniczek prowadzącej do poszerzenia ich światła. Mediatory tego procesu uwalniane są głównie ze śródbłonna. Rola zaburzenia produkcji tlenu azotu oraz funkcja endoteliny w patogenezie ED zostały szczegółowo opisane w rozdziale opisującym związek choroby wieńcowej i ED. Dodatkowo należy podkreślić, że istotnym elementem prowadzącym do narastania patologii śródbłonna, a w konsekwencji tak do zaburzeń erekcji jak i chorób współistniejących, jest obniżenie możliwości regeneracji endotelium. Odpowiadającymi za tą regenerację są komórki EPC (Endothelial progenitor cells). Są one produkowane w szpiku kostnym, następnie migrują do uszkodzonych naczyń. Ilość tych komórek jest zredukowana w przypadku zaburzeń wzrodu jak i choroby niedokrwiennej serca, ale również u chorych z nadwagą. Stwierdzono, że inhibitory 5-fosfodiesterazy poprawiając doraźnie jakość erekcji przyczyniają się równocześnie do zwiększenia stężenia komórek EPC a w konsekwencji jakości śródbłonna (7).

Żylne (vasogenne)

Niemalże całkowite zamknięcie naczyń żylnych drenujących ciała jamiste jest niezbędnym elementem prawidłowego wzrodu. Upośledzenie tego mechanizmu uważane jest za jedną z najczęstszych przyczyn naczyniopochodnego ED. Do prawidłowej kompresji żyłek wylotowych niezbędna jest elastyczna osłonka biaława. Upośledzenie tej elastyczności związane z wiekiem, chorobą Peyronie'go czy też urazem

może prowadzić do ED. Uraz jest zazwyczaj albo konsekwencją działania znacznej siły na wzwiedzione prącie (np. podczas stosunku płciowego) albo zabiegów chirurgicznych (np. w chorobie Peyronie'go, w leczeniu priapizmu). Mechanizm przecieku tętniczko-żylnego może również odpowiadać za wystąpienie ED związanego z jedynie niewielkim upośledzeniem relaksacji komponenty tętniczej ciał jamistych. Wówczas, pomimo braku ewidentnego, możliwego do uwidocznienia zmniejszenia przepływu tętniczego niepełna kompresja żyłek wylotowych może uniemożliwić osiągnięcie prawidłowego ciśnienia w ciałach jamistych i prowadzić do niepełnego wzwodu (7).

Polekowe

Istnieje wiele klas leków, które jako efekt uboczny wywołują lub nasilają już występujące zaburzenia wzwodu. Leki stosowane w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego nie są w tej grupie rzadkością. Do najsilniej działających w tym zakresie zaliczano dawniej digoksynę. Obecnie istnieją sprzeczne doniesienia. Choć mechanizm tego działania nie jest znany, obecnie postuluje się ujemny wpływ tego leku na pompę sodową w błonie komórek mięśniowych ciał jamistych, natomiast proponowane we wcześniejszych badaniach zaburzenie stężeń hormonów płciowych nie znajduje potwierdzenia. Do omawianej grupy zalicza się również diuretyki głównie tiazydowe (również tu mechanizm nie jest wyjaśniony) oraz aldosteron (prawdopodobnie poprzez działanie antyandrogenowe). Bardziej znane ze swojego działania upośledzającego erekcję są β i α_2 -adrenolityki. Jednak powszechne przekonanie o upośledzającym wzwód działaniu β -blokerów znajduje jedynie częściowe potwierdzenie w literaturze. Rzeczywiście w badaniu porównującym terapię karwedilolem i walsartanem (inhibitor receptora angiotensyny) wykazano istotne upośledzenie wzwodu u chorych leczonych β -blokerem. Mogło to jednak być skutkiem nie tyle, albo nie jedynie upośledzenia wzwodu przez karwedilol, ale zmniejszenia nasilenia ED wywołanego inhibitorem receptora angiotensyny (12). Należy też pamiętać, że częstość zgłaszania zaburzeń wzwodu wzrasta wraz z poszerzaniem wiedzy mężczyzn leczonych β -blokerami na temat możliwości wystąpienia tego działania ubocznego (co może sugerować efekt placebo), a zmniejsza się (według niektórych autorów) jeśli β -blokerem jest karwedilol, a jeszcze lepiej nebiwolol (8, 11, 13). Są też doniesienia o mniejszej częstości występowania ED i zwiększeniu się libido po wdrożeniu leczenia α -blokerami. Postulowany jest mechanizm zwiększenia odpowiedzi mięśniówki gładkiej na mediatory relaksacji a także modulacji presynaptycznych receptorów α_2 prowadzącej do zmniejszenia sekrecji noradrenaliny.

Dodatkowym prawdopodobnym mechanizmem zmniejszenia nasilenia ED przez α -blokery jest oddziaływanie na ośrodkowy układ nerwowy. Domniemanie to wynika z badań eksperymentalnych na lekach z grupy α -agonistów, które upośledzają erekcję również poprzez oddziaływanie na CSN (7, 13).

Grupą leków często stosowanych w terapii chorób układu krążenia są statyny. Doniesienia o ich wpływie na jakość wzwodu są niejednoznaczne. Działając bezpośrednio nasilają ED, z drugiej strony, najprawdopodobniej w mechanizmie poprawy funkcji śródbłonna, mogą w dłuższym terminie poprawić wzwód. Dodatkowo mają, potwierdzony w kilku badaniach, synergistyczny efekt z inhibitorami PDE-5, wykazany również po radykalnej prostatektomii. Nie do końca jednoznaczne doniesienia wynikają najprawdopodobniej, podobnie jak w przypadku innych grup leków, z odmiennego wpływu różnych statyn na ED, co zostało potwierdzone randomizowanymi badaniami (14).

Wpływ leków stosowanych w psychiatrii na zaburzenia wzwodu jest trudny do zakwalifikowania, ponieważ zazwyczaj różni się nie tylko w zależności od grupy leków, ale też i od konkretnego leku. Tak jest w przypadku leków przeciwpsychotycznych, wśród których wpływ na ED zależy od wpływu danego leku na poszczególne receptory, anksjolityków – efekt upośledzający wzwód nie jest dobrze przebadany, ale zmniejsza się wraz z pojawianiem się nowszych generacji leków, czy antydepresantów, wśród których trójcykliczne upośledzają nie tylko wzwód, ale również orgazm i wytrysk, a inhibitory MAO zaburzają głównie orgazm, natomiast ich wpływ na ED nie jest do końca wyjaśniony. Również terapia depresji inhibitorami zwrotnego wchłaniania serotoniny (SSRI) może nasilać zaburzenia wzwodu, ale również w tym przypadku nie jest to efekt grupy, a raczej konkretnych środków farmakologicznych. Najsilniejsze upośledzenie wzwodu, podobnie jak w przypadku anksjolityków, występuje po wcześniej wprowadzonych do obrotu farmaceutykach, natomiast nowe SSRI mogą wykazywać pozytywny wpływ na wzwód. Powrót funkcji seksualnych można uzyskać przez zamianę leku (na np. bupropion, buspiron), czasowe odstawienie leku lub zmniejszenie dawki. Z drugiej strony podczas leczenia depresji należy pamiętać, że zmniejszenie jej nasilenia wpłynie pozytywnie na życie seksualne, co może wyrównać lub nawet przeważać negatywny wpływ poszczególnych leków na ED (7).

Wiele środków farmakologicznych upośledza erekcję, jednak poza lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia i chorobach psychicznych pozostałe są

najczęściej słabo przebadane w tym zakresie. Jako przykład mogą posłużyć antagoniści receptora H₂, których wpływ na wzwód jest prawdopodobnie negatywny, czy opioidy mogące w długoterminowej terapii prowadzić do hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

Z drugiej strony istnieją grupy leków, w przypadku których upośledzenie erekcji nie jest efektem ubocznym, ale naturalną konsekwencją działania terapeutycznego. Taką grupą są antyandrogeny. Postulowane są dwa mechanizmy wpływu tych leków na funkcje seksualne. Ośrodkowy – oddziaływanie na receptor androgenów AR poprzez inhibicję kompetencyjną lub hamowanie syntezy tego receptora oraz obwodowy – zależne od testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT) hamowanie syntezy syntetazy tlenu azotu (NOS). Antyandrogeny wykazują zróżnicowane nasilenie wpływu na ED od niewielkiego (ok. 5% pogorszenie wzwodu) w przypadku finasterydów do znacznego (ok. 80% znacznego pogorszenia libido i ED) jak podczas stosowania analogów LHRH.

Oprócz leków wpływ na erekcję mają także używki. Na przykład tytoń wykazuje działanie proskurczowe na mięśniówkę gładką ciał jamistych mogące prowadzić do zmniejszenia napływu tętniczego i przecieku tętniczo-żylnego. Natomiast alkohol w małych dawkach w mechanizmie redukcji stresu i wazodylatacji prowadzi do poprawy jakości wzwodu, natomiast w dużych dawkach obniża popęd seksualny i nasila ED. Stosowany przewlekłe sprzyja ED bezpośrednio w mechanizmie polineuropatii alkoholowej i pośrednio poprzez zaburzenie stosunku testosteronu do estrogenów na korzyść tych drugich. Narkotyki, będąc dużą i zróżnicowaną grupą mogą w zależności od substancji poprawiać, lub pogarszać jakość wzwodu. Ze względu na rozległość tematu, jego omówienie wykracza poza ramy tego opracowania (7).

Związane z wiekiem i chorobami systemowymi

Wiek

Istnieje wiele patologii związanych z procesem starzenia, które mogą prowadzić do ED. Najczęściej wymieniane to: zmniejszenie wrażliwości prącia na bodźce czuciowe, zmniejszenie masy mięśni ciał jamistych z równoczesnym zwiększeniem ich napięcia, zwiększenie średnicy przestrzeni naczyniowych i sekrecji NO w ciele jamistym, obniżenie poziomu testosteronu z równoczesnym prawidłowym stężeniem gonadotropin. Ostatnia patologia związana jest z zaburzeniem ujemnego sprzężenia zwrotnego na osi podwzgórze – przysadka – gonady (7).

Zespół metaboliczny

Zaburzenia wzdodu często współistnieją z chorobą wieńcową oraz chorobami składającymi się na zespół metaboliczny. Obecnie do kryteriów rozpoznania tego zespołu według IDF (*International Diabetes Federation*) oraz NCEP-ATPIII (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) zalicza się: nietolerancję glukozy o różnym nasileniu z cukrzycą włącznie, otyłość brzuszna, dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze (15, 16). Im więcej z powyższych patologii występuje u chorego tym większe prawdopodobieństwo współistnienia ED. Wynika to głównie z faktu występowania wspólnych z zaburzeniami wzdodu czynników w patofizjologii tych jednostek chorobowych. Są to głównie: dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, neuropatia obwodowa i zaburzenia funkcji CSN oraz spadek stężenia androgenów.

Cukrzyca zwiększa co najmniej trzykrotnie częstość występowania ED (średnio 28% w porównaniu do 9,6% w populacji kontrolnej). Częstość ta zależy od nasilenia i wystąpienia powikłań, głównie neuro- i angiopatii, w populacji badanej. Zaburzenia wzdodu pojawiają się u tych chorych wcześniej, szybciej nasilają się z wiekiem oraz wraz z rozwojem choroby.

Podobnie jak w przypadku choroby wieńcowej zaburzenia wzdodu mogą zarówno być skutkiem jak i poprzedzać wystąpienie cukrzycy, natomiast chorzy, u których zdiagnozowano zarówno ED jak i cukrzycę mają czternastokrotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej (7).

Choroba wieńcowa

Dysfunkcja wzdodu pozostaje w ścisłym związku z chorobą wieńcową, przy czym związek ten jest obustronny. Prawdopodobieństwo zmian w tętnicach wieńcowych wzrasta wraz z nasileniem ED, z drugiej strony zaburzenia wzdodu są powszechne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, poprzedzając jej wystąpienie o 3 do 5 lat (17, 18). Związek ten wykracza poza współdzielenie czynników ryzyka, ponieważ wystąpienie dysfunkcji wzdodu jako czynnik niezależny zwiększa prawdopodobieństwo chorób układu krążenia, przede wszystkim choroby wieńcowej i udaru mózgu powodując ogólny wzrost prawdopodobieństwa zgonu (11).

Jedną z najistotniejszych przyczyn tego współistnienia jest występowanie w patofizjologii obu tych jednostek chorobowych zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego (dysfunkcji śródbłonna). Jest to schorzenie systemowe, odgrywające z jednej strony kluczową rolę w patogenezie miażdżycy, a z drugiej będące jednym z

najważniejszych czynników determinujących występowanie zaburzeń wzrodu (8). Przypuszcza się, że dysfunkcja śródbłonna prowadząca w konsekwencji do spadku stężenia tlenu azotu (zarówno w wyniku jego zmniejszonej produkcji jak i wzmożonego rozpadu) jest główną przyczyną nasilenia ED towarzyszącego zaostrzeniu choroby niedokrwiennej serca. Zmniejszenie produkcji NO może być związane ze zmniejszeniem stężenia mRNA (w mechanizmie downregulation) kodującego syntetazę NO i cyklooxygenazę – procesem częstym w niewydolności serca, lub z patologią ścieżki L-arginina-NO – współistniejącej z procesami miażdżycowymi.

Innym czynnikiem wiążącym CAD z zaburzeniami wzrodu są endoteliny (ET), w szczególności pierwsza izoforma – ET-1. Są to krótkie – 21 aminokwasowe peptydy mające głównie działanie wazokonstrykcyjne, ale też mitogenne i proagregacyjne, a w efekcie też aterogenne. Endoteliny są syntetyzowane przez śródbłonek, mięśniówkę gładką, tkankę nerwową, płucną, nerkową oraz przez komórki zapalne. U chorych z chorobą niedokrwinną serca stężenie ET-1 w osoczu jest podniesione korelując z jej nasileniem, natomiast u chorych z ostrym incydentem wieńcowym jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym zgonu w ciągu jednego roku (19). Wzrost stężenia ET-1 wywiera negatywny wpływ na fizjologię wzrodu: krótkotrwałej wazokonstrykcji towarzyszy długotrwałe, stopniowo postępujące zwężanie światła naczyń prącia oraz skurcz mięśniówki gładkiej ciała jamistego. Wywołane przez ET-1 nasilenie proliferacji komórek może w konsekwencji prowadzić do zmiany elastyczności poszczególnych struktur prącia nasilając przewlekłe ED. W mechanizmie działania ET-1 postuluje się jej bezpośredni wpływ przez receptor ET_A oraz przez inne mediatory (np. noradrenalinę) (20).

Postulowany jest też mechanizm dezaktywacji tlenu azotu przez wolne rodniki, których wzrost stężenia towarzyszy uszkodzeniu mięśnia sercowego (20).

Fakt poprzedzania choroby wieńcowej przez ED jest tak częsty, że zaburzenia wzrodu powinny być traktowane jako wczesny marker chorób układu sercowo-naczyniowego (8, 21). Wiąże się to z kalibrem naczyń zaopatrujących poszczególne narządy a co za tym idzie, ich podatnością na zaburzenia przepływu. Funkcja drobnych (średnicy 1 – 2 mm) tętnic prącia szybciej ulega upośledzeniu przez rozwijającą się blaszkę miażdżycową niż ma to miejsce w tętnicach większych na przykład: wieńcowych (3 – 4 mm), szyjnych (5 – 7 mm) czy biodrowo-lędźwiowych (6 – 8 mm) (8).

Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek zwiększa znamienne prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń wzrodu. Jako dowód można przytoczyć badanie Lwa-Starowicza i Gellert'a, w którym w grupie 69 hemodializowanych mężczyzn w wieku 20 – 60 lat tylko 59,4% było aktywnych seksualnie (w porównaniu do 79% w populacji ogólnej, w tej samej grupie wiekowej), z czego u 44,5% głównym problemem seksualnym była dysfunkcja wzrodu (22). Jako przyczynę podaje się najczęściej, obok czynników psychogennych jak depresja i spadek jakości życia, mocnicę nasilającą ED w wyniku upośledzenia osi hormonalnych, przyspieszenie rozwoju miażdżycy naczyń, zmniejszenie ilości czynnego tlenu azotu oraz neuropatię autonomiczną.

Pierwotne

Pierwotne ED to zaburzenie trwające przez całe życie, określane najczęściej jako występujące od pierwszego stosunku seksualnego. Przyczyna jest zazwyczaj psychogenna – związana z patologicznymi doświadczeniami związanymi ze sferą seksualną. Rzadziej ten typ ED pojawia się na podłożu zaburzeń anatomicznych (budowy prącia, unerwienia, ukrwienia) lub hormonalnych (zazwyczaj niski poziom testosteronu) (7).

Czynniki ryzyka zaburzeń wzrodu

Zaburzenia wzrodu współdzielą wiele czynników ryzyka z chorobą wieńcową i chorobami składającymi się na zespół metaboliczny. Wśród nich najważniejsze to: używki (w szczególności tytoń, ale też alkohol, narkotyki, nadużywanie leków), siedzący tryb życia, wiek, wysoki BMI. Równocześnie sama obecność wielu chorób stanowi czynnik ryzyka ED. Oprócz wspomnianej choroby wieńcowej, cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, takim czynnikiem jest przewlekła choroba nerek, choroby naczyń (jak miażdżycy, retinopatia), choroby układu nerwowego. Istotnym czynnikiem ryzyka jest obecność choroby psychicznej, a zwłaszcza depresji. Duży wpływ na życie seksualne ogólnie, a na ED w szczególności, ma subiektywna jakość życia. Jej spadek często poprzedza pogorszenie jakości wzrodu i w tym sensie często jest kwalifikowany jako czynnik ryzyka. Jest to jeden z mechanizmów tłumaczących wpływ kolejnego czynnika ryzyka – niskiego statusu socjoekonomicznego na częstość występowania ED (7). Wymieniono tu jedynie kluczowe czynniki ryzyka. Wymienienie pozostałych, gorzej udokumentowanych w literaturze, przykładowo związanych ze

stylem życia (np. kolarstwo zawodowe), czy wzorcami zachowań seksualnych wykracza poza ramy tego opracowania.

Diagnostyka zaburzeń wzwodu

Wywiad

Podstawowymi elementami procesu diagnostycznego chorego na zaburzenia wzwodu jest, podobnie jak w innych jednostkach chorobowych, wywiad lekarski, badanie fizykalne oraz badania dodatkowe.

Celem wywiadu jest próba określenia nasilenia zaburzenia, wyodrębnienia czynników etiologicznych i ustalenie planu dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Z tego powodu wywiad w diagnostyce ED powinien dotyczyć nie tylko dokładnej historii samych zaburzeń wzwodu, początku ich wystąpienia, dynamiki narastania czy okoliczności, w których występują, ale powinien być poszerzony o elementy psychologiczne (stan psychiczny, nasilenie stresu, jakość życia, itd.) oraz informację na temat relacji partnerskiej chorego. Powinien on dodatkowo obejmować ocenę patologii w pozostałych funkcjach seksualnych jak podniecenie, orgazm czy wytrysk. Istotne informacje dotyczą także zarówno psychicznych jak i fizycznych bodźców prowadzących do uzyskania erekcji w innych niż stosunek seksualny okolicznościach jak na przykład: wzwodów nocnych, porannych czy uzyskiwanych podczas masturbacji.

Nieodłącznym elementem na tym etapie diagnostyki są kwestionariusze oceniające z jednej strony nasilenie zaburzeń wzwodu, z drugiej stan psychiczny chorego z uwzględnieniem wpływu ED na relację partnerską i jakość życia. Obiektywna ocena nasilenia choroby nie tylko ułatwia dobór optymalnego postępowania, ale pozwala w stosunkowo prosty sposób ocenić efekty wdrożonego leczenia.

Początkowo kwestionariusze zaburzeń seksualnych były rozbudowane. Wielość aspektów w nich poruszana obejmowała funkcjonowanie seksualne zarówno samego pacjenta jak i pary jako całości i miała na celu rozróżnienie pomiędzy psychogennym a organicznym ED. Bardziej nowoczesne kwestionariusze są krótkie. Koncentrują się na jakości samej erekcji, satysfakcji ze stosunku oraz satysfakcji z wdrożonego leczenia. Ich głównymi zaletami jest zwięzłość, powtarzalność, łatwość stosowania w trakcie zbierania wywiadu z chorym, ale także w trakcie samooceny. Ich pojawienie się związane było z wprowadzeniem nowoczesnych metod leczenia zaburzeń wzwodu, głównie 5-PDEi, a co

za tym idzie koniecznością oceny ich skuteczności. Z faktu, że metody te są w zdecydowanej większości objawowe wynika wada tych kwestionariuszy - brak odniesienia się do etiologii. Większość nowoczesnych kwestionariuszy została wprowadzona w drugiej połowie lat 90-tych. Najczęściej używanym jest IIEF (International Index of Erectile Function) i jego skrócona wersja IIEF-5. W użyciu są też: BMSFI (Brief Male Sexual Function Inventory), CMSHSF (Center for Marital and Sexual Health Sexual Functioning Questionnaire), QEQ (Quality of Erection Questionnaire), CSF (Changes in Sexual Functioning Questionnaire) oraz EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction).

Kolejnym etapem wywiadu jest uzyskanie informacji na temat chorób współistniejących, ze szczególnym uwzględnieniem najczęściej towarzyszących lub mogących nasilać czy powodować ED – zostały one szczegółowo omówione w poprzednim rozdziale. Ten etap wywiadu powinien również obejmować stosowane przez chorego leki i używki oraz przebyte urazy i zabiegi, głównie w zakresie miednicy mniejszej i układu nerwowego (7).

Istotnym elementem wywiadu lekarskiego jest wywiad z partnerką. Powinien on stanowić integralny element diagnostyki zaburzeń wzwodu. Partnerka może być źródłem dodatkowych informacji o nasileniu, rodzaju, okolicznościach występowania i czasie trwania ED. Może umożliwić lepsze poznanie relacji partnerskiej stanowiącej istotny element psychicznej komponenty zaburzeń wzwodu. Stosunek partnerki do terapii ED w szczególności w przypadku konieczności wdrożenia kolejnych, bardziej złożonych form leczenia, stanowi istotny czynnik powodzenia terapii. Niestety w polskich warunkach, w szczególności w przypadku osób w bardziej zaawansowanym wieku, ze względu na wstydlivy charakter schorzenia, włączenie partnerki do procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest często trudne do osiągnięcia.

Badanie fizykalne

Badanie fizykalne chorego z zaburzeniami wzwodu powinno obejmować klasyczne badanie urologiczne poszerzone o ocenę czynników ryzyka lub objawów chorób sercowo-naczyniowych (BMI, ciśnienie tętnicze krwi, puls i ocieplenie na kończynach dolnych, wywiad rodzinny). Wskazane jest także badanie neurologiczne ze szczególnym uwzględnieniem objawów z zakresu miednicy mniejszej (zaburzenia czuciowo-ruchowe, odruch opuszkowo-jamisty).

Badania dodatkowe

Wśród badań laboratoryjnych wykonywanych u chorego z ED można wyróżnić panel badań podstawowych, które powinny być wykonane u każdego chorego oraz badania dodatkowe wykonywane w zależności od danych z wywiadu i stwierdzonych patologii w badaniu fizykalnym lub badaniach podstawowych. Panel badań podstawowych obejmuje: morfologię, jonogram, poziom glikemii, profil lipidowy, poziom testosteronu całkowitego i badanie ogólne moczu. Z badań dodatkowych najczęściej ocenianymi parametrami są poziomy hormonów: prolaktyna, LH, TSH, testosteron całkowity i ewentualnie wolny oraz PSA.

Testy specjalistyczne

Istnieje wiele specjalistycznych badań ułatwiających ustalenie etiologii zaburzeń wzrodu i oceny odpowiedzi na dany typ leczenia. Można je podzielić na naczyniowe i neurofizjologiczne. Do najczęściej wykonywanych należy ocena wzrodu po podawanych do ciał jamistych środkach farmakologicznych, uzupełniona o ultrasonografię prącia z pomiarem przepływu w tętnicach głębokich prącia metodą Dopplera. Wykonywane są też inwazyjne badania szybkości przepływu przez układ naczyniowy prącia: dynamiczna infuzyjna kawernozometria i kawernozografia oraz arteriografia tętnicy sromowej wewnętrznej. Z grupy testów neurofizjologicznych do posiadających najwyższe rekomendacje należą przyrządowa ocena wzrodów nocnych (Rigiscan) i ocena opóźnienia odruchu opuszkowo-jamistego. Testy specjalistyczne wykonywane są jednak rzadko, głównie w przypadku ED opornego na leczenie lub przed wprowadzeniem terapii inwazyjnej (7, 23).

Konsultacje specjalistyczne

Ze względu na wieloczynnikową patogenezę zaburzeń wzrodu oraz zarówno przyczynowy jak i skutkowy związek tej choroby z innymi jednostkami chorobowymi, pacjent z ED powinien pozostawać na etapie diagnostyki pod opieką zespołu wielospecjalistycznego, a w razie potrzeby kontynuować terapię u poszczególnych specjalistów. Dotyczy to przede wszystkim konsultacji kardiologicznej, która jest wskazana nawet w razie braku ewidentnych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Wynika to z już opisywanego faktu uznania ED niezależnym czynnikiem ryzyka CAD oraz poprzedzania CAD przez zaburzenia wzrodu. Niebagatelną rolę w diagnostyce ED spełnia również psycholog, mogący z jednej strony oszacować nasilenie komponenty

psychicznej i w razie jej istotnego wpływu wdrożyć leczenie etiologiczne, z drugiej strony pomóc pacjentowi stawić czoła chorobie dotyczącej tak intymnej sfery jaką jest życie seksualne. W razie niejasnego obrazu klinicznego, w szczególności u chorych w młodym wieku, należy wdrożyć diagnostykę neurologiczną, a w przypadku cech zespołu metabolicznego lub stwierdzenia patologii w badaniach laboratoryjnych – diabetologiczną i endokrynologiczną (7, 23).

Leczenie zaburzeń wzrodu

Leczenie zaburzeń wzrodu powinno być dostosowane do konkretnego chorego. W zależności od etiologii schorzenia może być ono przyczynowe lub objawowe. Obecne zalecenia wskazują, że terapia ED powinna być ukierunkowana „na cel”, jakim jest uzyskanie prawidłowego stosunku seksualnego w stopniu satysfakcjonującym chorego, a nie jedynie osiągnięcie prawidłowej sztywności prącia.

Zmiana stylu życia

Pierwszym krokiem w leczeniu zaburzeń wzrodu powinna być ocena i ewentualnie modyfikacja stylu życia. Obecnie badania potwierdzające wpływ tych modyfikacji na zmniejszenie ED podsumowały metaanalizy (11). Porada w tym zakresie powinna dotyczyć przede wszystkim zmiany trybu życia z siedzącego na aktywny, zmniejszenie masy ciała i wdrożenie diety śródziemnomorskiej opartej o owoce i warzywa, rośliny strączkowe, ziarna zbóż, orzechy, ryby, drób, ewentualnie chude mięso, sery i jogurty oraz ograniczenie spożycia alkoholu i zaprzestanie palenia nikotyny. Istotną rolę mogą odgrywać również czynniki dodatkowe jak na przykład ograniczenie urazów krocza poprzez używanie zmodyfikowanego siodełka rowerowego.

Wdrożenie i modyfikacja leczenia schorzeń współistniejących

Jak już wspomniano zaburzenia wzrodu rzadko występują jako izolowana jednostka chorobowa. W przeważającym odsetku współistnieją cukrzyca oraz choroby naczyń, głównie choroba wieńcowa.

Wdrażając terapię należy pamiętać, że pierwszeństwo ma optymalne leczenie chorób współistniejących. Wynika to nie tylko z porównania istotności powikłań obu jednostek chorobowych, ale i z faktu, że prawidłowo prowadzona terapia chorób układu krążenia czy cukrzycy może zaowocować poprawą aktywności seksualnej. Zmniejszenie ich nasilenia poprzez wdrożenie terapii koreluje nie tylko z poprawą erekcji, ale również

ze zwiększeniem wydolności fizycznej, zmniejszeniem nasilenia depresji i lęku oraz ogólnie z poprawą jakości życia a w konsekwencji jakości stosunku seksualnego.

Należy oczekiwać, że w wyniku normalizacji glikemii oraz wdrożenia terapii CAD lekami takimi jak statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE inhibitory), czy inhibitory receptora dla angiotensyny II, nastąpi poprawa funkcji śródbłonna, co zmniejszy nasilenie zaburzeń erekcji (8).

Z drugiej strony warto pamiętać, że leki stosowane w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego niejednokrotnie wywołują lub nasilają zaburzenia erekcji.

Terapia psychoseksualna

W związku z faktem, że czynnik psychiczny odgrywa znaczącą rolę w wielu aspektach życia seksualnego i co za tym idzie w patogenezie zaburzeń wzwodu, leczenie psychoseksualne powinno być nieodłącznym składnikiem terapii ED. Z drugiej strony mnogość rodzajów terapii psychicznej oraz brak dobrych, perspektywnych badań jednoznacznie potwierdzających skuteczność takiego postępowania (7) utrudnia dobór optymalnej metody terapeutycznej.

Do szeroko rozumianej pomocy psychicznej można zaliczyć wiele zupełnie odmiennych sposobów postępowania. Od porady seksualnej, która może być udzielona zarówno, niejako przy okazji, przez lekarza wdrażającego inną terapię ED, ale też w ukierunkowanym na leczenie seksualne gabinecie psychologa, czy psychiatry, poprzez trening zachowań seksualnych pacjentów i par aż do kompleksowej psychoterapii kognitywnej, behawioralnej i rodzin, uwzględniającej całość problemów chorego.

Inhibitory 5-fosfodiesterazy

Leczeniem pierwszego rzutu zaburzeń wzwodu jest obecnie terapia inhibitorami 5-fosfodiesterazy (PDE-5i). Jest to wysoce efektywna terapia doustna ułatwiająca osiągnięcie fizjologicznej erekcji.

Mechanizm działania

Działanie PDE-5i opiera się na hamowaniu 5-fosfodiesterazy (PDE) enzymu rozkładającego cGMP, które z kolei jest bezpośrednim aktywatorem kinazy zmniejszającej stężenie aktywnego Ca^{2+} w komórce a tym samym wywołującej relaksację. Za pośrednictwem cGMP tlenek azotu poszerza światło naczyń prącia umożliwiając wzwód. Należy podkreślić, że do osiągnięcia wzwodu konieczna jest

prawidłowa synteza cGMP, uzyskiwana dzięki wzrostowi stężenia NO uwalnianego z nerwów jamistych i komórek śródbłonka w wyniku pobudzenia seksualnego. Stężenie cGMP wystarczające dla prawidłowego wzwodu w danej sytuacji klinicznej zostaje osiągnięte przez synergiję procesu jego syntezy i hamowania rozpadu przez PDE-5i.

Specyficzność narządowa i działania uboczne na układ krążenia

Poznane zostało 11 fosfodiesteraz (PDE). PDE 1, 2, 3, 4 katalizują rozpad cAMP do AMP, natomiast PDE 1, 2, 5, 6 katalizują rozpad cGMP do GMP. Od lokalizacji fosfodiesteraz w narządach innych niż prącie i specyficzności inhibitorów PDE zależą działania uboczne tych leków. Specyficzność określa współczynnik IC_{50} , czyli stężenie leku konieczne do wysycenia połowy cząsteczek danej fosfodiesterazy. Stosunek skuteczności danego leku do jego działań ubocznych wynika ze stosunku pomiędzy specyficznością do PDE-5, której inhibicję lek ma na celu, a powinowactwem do innych izoform PDE. Obecnie dopuszczone do leczenia zaburzeń wzwodu są cztery PDE-5i: sildenafil, wardenafil, tadalafil i awanafil. Dla wszystkich tych substancji powyższy stosunek osiąga bardzo wysoką wartość – wykazują one wielokrotnie większą swoistość do PDE-5 niż do pozostałych izoform PDE 1 – 4 i 7 – 10.

Główne działania niepożądane stosowania PDE-5i wynikają z działania na: mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, prążkowaną mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych oraz na siatkówkę oka.

Sildenafil wykazuje wprawdzie tylko 9,7 razy mniejszą specyficzność do występującej w siatkówce PDE-6 niż do PDE-5, co wiąże się z charakterystycznym objawem ubocznym tego leku w postaci niebieskiego zabarwienia pola widzenia, ale już 80 razy mniejsze powinowactwo do PDE-1 lokalizującej się w mięśniach gładkich naczyń, kardiomiocytach i mózgu (8). W warunkach laboratoryjnych sildenafil oddziałuje na mięsień sercowy obniżając próg arytmii i poprawiając kurczliwość, co powoduje zwiększone zużycie tlenu. Równocześnie wzrost stężenia sildenafilu powoduje wzrost współczulnej i spadek przywspółczulnej aktywności układu autonomicznego oraz blokadę kanałów potasowych, co wydłuża potencjał czynnościowy kardiomiocytu. Efekty te mogą być skutkiem wzrostu stężenia cAMP na skutek blokowania PDE-1 lub znajdującej się w mięśniówce gładkiej, kardiomiocytach, ciele jamistym i trombocytach PDE-3. To proarytmiczne i obniżające tolerancję mięśnia sercowego na niedokrwienie działanie jest najprawdopodobniej równoważone właściwościami kardioprotekcyjnymi: sildenafil ogranicza strefę zawału oraz antagonistycznym do cAMP działaniem rosnącego

stężenia cGMP. Natomiast wydłużenie potencjału czynnościowego nie skutkuje w praktyce klinicznej istotnym wydłużeniem odcinka QT, nie stwierdzono również znamienego wzrostu częstości występowania częstoskurczu *torsade des pointes* (8, 24, 11).

Wpływ PDE-5i na ciśnienie tętnicze jest nieznaczny, pomimo obecności wielu izoform fosfodiesteraz w obwodowych naczyniach krwionośnych. Obniżki ciśnienia nie przekraczały średnio 10 mmHg, a wzrost częstości akcji serca był nieistotny statystycznie. Efekty te nie zależały od rodzaju inhibitora PDE-5 oraz były zbliżone u osób zdrowych i ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym (8, 24).

Wpływ PDE-5i na naczynia wieńcowe jest istotną kwestią, szczególnie jeśli terapii zaburzeń wzrodu mają zostać poddane osoby z rozpoznaną chorobą wieńcową. Obawy o ewentualne działania niepożądane wynikają z jednej strony z częstego współistnienia tych chorób, z drugiej z obecności w naczyniach PDE-1, do której powinowactwo inhibitorów PDE-5 jest wysokie (choć, jak już wspomniano, znamienne mniejsze niż do PDE-5). Poszerzenie zdrowych naczyń wieńcowych w wyniku hamowania tej fosfodiesterazy może powodować spadek przepływu w naczyniach zmienionych miażdżycowo, skutkując dodatkowym zmniejszeniem ukrwienia już słabo perfundowanych obszarów mięśnia sercowego (zjawisko podkradania). Jednak podobnie jak w przypadku naczyń obwodowych badania na modelach zwierzęcych i próby kliniczne nie potwierdzają postulowanego efektu tak w zakresie naczyń zdrowych, jak i zmienionych miażdżycowo. Zamiast przewidywanego nasilenia zarówno subiektywnych objawów dławicowych w tym spadku tolerancji wysiłku, jak i obiektywnych parametrów niedokrwienia, wzrostu ryzyka zawału serca, udaru i śmiertelności całkowitej, stwierdzono efekt odwrotny: wzrost rezerwy wieńcowej i niewielkie zmniejszenie niedokrwienia wysiłkowego (7, 8, 25). Taki efekt PDE-5i wywołuje z jednej strony przez opisywane już działanie kardioprotekcyjne, z drugiej najprawdopodobniej poprzez odwrócenie patologicznego działania acetylocholino. Hormon ten, sam będąc wazokonstryktorem, równocześnie stymuluje uwalnianie tlenu azotu. W naczyniu zmienionym miażdżycowo przeważa efekt skurczowy, jednak PDE-5i zwiększając odpowiedź komórki mięśniowej na tlenek azotu może częściowo przywracać fizjologiczną równowagę (8, 24).

Przeciwwskazania do stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy i interakcje lekowe

Pomimo braku potwierdzonego negatywnego wpływu na układ krążenia PDE-5i przez swoje działanie poszerzające łożysko naczyniowe, a tym samym zmniejszające (w

nieznacznym stopniu) ciśnienie tętnicze krwi mogą być potencjalnie niebezpieczne u chorych ze stenozą aortalną, zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, hipotonią i hipowolemią. U tych chorych należy je stosować z dużą ostrożnością (7).

Główną interakcją lekową, a zarazem głównym przeciwwskazaniem, jest równoczesna terapia nitratami, będącymi donorami tlenu azotu. Interakcja wynika z mechanizmu działania obu grup leków. NO dostarczany przez nitraty powoduje syntezę cGMP, którego rozpad blokuje PDE-5i. Równoczesne działanie leków z obu grup prowadzi do gwałtownego wzrostu stężenia cGMP, nasilonej relaksacji mięśniówki gładkiej naczyń, a w konsekwencji do trudnych do opanowania spadków ciśnienia tętniczego krwi. Z tego powodu odstęp pomiędzy przyjęciem inhibitora PDE-5 i nitratu zażywanego przewlekłe powinien wynosić nie mniej niż 24 godziny, jeżeli lekiem jest sildenafil lub wardenafil i nie mniej niż 48 godzin w przypadku tadalafilu.

W badaniach nad interakcją α_1 -blokerów i tadalafilu jedynie tamsulosyna w dawce 0,4mg nie wywoływała znamienych spadków ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku doksazosyny podawanej razem z tadalafillem spadki ciśnienia skurczowego poniżej 85 mmHg wystąpiły u ok. ¼ badanych, a u co 16-go po zastosowaniu placebo. Również połączenie vardenafilu zarówno z terazosyną jak i z tamsulosyną prowadziło do hipotonii. Nie stwierdzono natomiast znamienych spadków ciśnienia tętniczego po przyjęciu sildenafilu u chorych przewlekłe stosujących α_1 -bloker (z wyjątkiem wybiórczej interakcji sildenafilu w dawce 50 mg i doksazosyny w dawce 4 mg). Z tego powodu tadalafil nie ma przeciwwskazań do stosowania jedynie z tamsulosyną, a sildenafil jest aktualnie jedynym inhibitorem PDE-5 dopuszczonym do stosowania razem ze wszystkimi α_1 -blokerami. Zalecane są środki ostrożności polegające na czterogodzinnym odstępie pomiędzy przyjęciem α_1 -blokera i sildenafilu w dawce 50 i 100 mg (7, 8, 26).

Princeton Consensus

Przed wdrożeniem leczenia PDE-5i należy dokonać oceny ryzyka wystąpienia zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. Szczegółowa diagnostyka kardiologiczna w tej grupie jest spowodowana albo już obecnymi chorobami układu krążenia, albo wysokim ryzykiem ich rozwoju, definiowanym jako wystąpienie objawów w przeciągu 3 do 5 lat od postawienia diagnozy ED. Problem ten dotyczy nie tyle leczenia inhibitorami PDE u chorych ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, co wysiłku fizycznego związanego z samym stosunkiem seksualnym. Zostało to szczegółowo omówione w tak zwanym Konsensusie Princeton. Na drugiej konferencji Princeton (PCII) w 2004 roku

pacjentów leczonych z powodu CAD podzielono na trzy grupy ryzyka wysiłku fizycznego w zależności od stopnia nasilenia objawów chorób układu krążenia (27). Grupy te odzwierciedlają ryzyko leczenia zaburzeń wzrodu i podejmowania aktywności seksualnej. Obecnie obowiązują zalecenia trzeciej Konferencji Konsensusu Princeton (PCIII), która odbyła się w 2010 roku w Miami pod patronatem Mayo Clinic (11). W jej zaleceniach utrzymano z niewielkimi modyfikacjami podział chorych z CAD wprowadzony w PCII uzupełniając je o wytyczne dotyczące oceny pacjenta przed planowanym wdrożeniem PDE-5i bez zdiagnozowanych chorób układu krążenia.

Wdrożenie terapii zaburzeń wzrodu u chorych z już potwierdzoną chorobą układu krążenia jest wskazane jedynie po zakwalifikowaniu ich do niskiej grupy ryzyka wg. PCIII. Są to chorzy po skutecznej rewaskularyzacji wieńcowej lub / i ze stabilnym, leczonym nadciśnieniem tętniczym, łagodną wadą zastawkową, u których jeśli występuje niewydolność krążenia, to nie ogranicza ona tolerancji wysiłku poniżej 5 METs. Natomiast pacjenci z niestabilną lub nasiloną chorobą wieńcową są kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka, co powinno skutkować niezwłocznym wdrożeniem dalszej diagnostyki i leczenia kardiologicznego. Przeciwwskazana jest u nich aktywność seksualna oraz, co się z tym wiąże, leczenie farmakologiczne zaburzeń wzrodu. Są to chorzy, u których można stwierdzić jedno z poniższych kryteriów: niestabilne nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca (NYHA IV), przebyty przed dwoma tygodniami lub później zawał serca, wysokie ryzyko arytmii, kardiomiopatia (zwłaszcza przerostowa) z nasilonymi objawami, średnio i znacznie nasilona wada zastawkowa (głównie stenoza aortalna).

Dla grupy pośredniej szczegółowo opisano zalecenia diagnostyczne stanowiące podstawę do przekwalifikowania do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka. Wiąże się to albo z wykluczeniem ryzyka kardiologicznego wzmożonego wysiłku fizycznego i bezpieczną terapią ED albo z potwierdzeniem zaawansowanej choroby układu krążenia i w konsekwencji wdrożenia dalszej diagnostyki i leczenia (11).

Terapia niedoboru testosteronu

Ponieważ zaburzenia wzrodu mogą być konsekwencją zaburzeń hormonalnych, diagnostyka w tym kierunku i wdrożenie leczenia mogą okazać się kluczowym postępowaniem u chorego z ED. Jak już wspomniano najczęstszą endokrynopatią prowadzącą do dysfunkcji wzrodu jest hipogonadyzm, ale jej patogenezą obejmuje także hiperprolaktynemię i zaburzenia stężenia hormonów tarczycy.

Leczenie hipogonadyzmu po wykluczeniu jego odwracalnych przyczyn (np. leków, urazów, guzów, innych chorób) opiera się najczęściej na suplementacji testosteronu. W użyciu jest wiele jego form farmakologicznych: doustne, przezskórne, domięśniowe – również w formie o przedłużonym uwalnianiu. Optymalna terapia powinna skutkować uzyskaniem stabilnego dobowego stężenia tego hormonu w surowicy w granicach wartości referencyjnych. Inne substancje używane do leczenia niedoborów testosteronu to dihydrotestosteron (DHT), dihydroepiandrosteron (DHEA), ludzka gonadotropina kosmówkowa (HCG), anty-estrogeny i inhibitory aromatazy. W związku z niewystarczającą ilością dowodów na skuteczność tych środków w leczeniu hipogonadyzmu nie są one w chwili obecnej zalecane w praktyce klinicznej w tym wskazaniu.

Terapia hiperprolaktynemii opiera się w pierwszej kolejności na zdiagnozowaniu i leczeniu jej przyczyny. Najczęściej jest to farmakoterapia dopaminergiczna gruczolaka przysadki będąca jednocześnie leczeniem objawowym (podstawowymi środkami są bromokryptyna, chinagolid i kabergolina). W wybranych przypadkach wskazane jest leczenie chirurgiczne. Istotna jest także analiza farmakoterapii innych jednostek chorobowych pod kątem zwiększenia stężenia prolaktyny i jej ewentualna modyfikacja.

Terapie miejscowe

W przypadku niepowodzenia terapii przyczynowej oraz doustnej, kolejnym krokiem w leczeniu zaburzeń erekcji są środki podawane miejscowo. Dzieli się one na podawane do ciał jamistych w postaci iniekcji oraz aplikowane do cewki moczowej w postaci czopków i kremu.

Dostępne są następujące substancje do iniekcji: alprostadil (syntetyczna prostaglandyna E₁), papaweryna, fentolamina i VIP (wazoaktywny polipeptyd jelitowy) oraz alprostadil w postaci docewkowej. Farmaceutyki te stosowane są w monoterapii oraz w preparatach łączonych. W terapii ED na świecie do obrotu w leczeniu zaburzeń wzwodu dopuszczony jest jedynie alprostadil w zastrzykach i w postaci docewkowej. Pozostałe leki albo podawane są poza oficjalną rejestracją albo jako preparaty łączone (Bimix, Trimix) albo też na rejestrację oczekują (jak VIP). W Polsce żaden środek w postaci iniekcji nie ma rejestracji w leczeniu ED. Kilka miesięcy temu w tym wskazaniu rejestrację uzyskał alprostadil w postaci kremu docewkowego.

Terapia miejscowa wykazuje się dużą skutecznością, przy czym jest ona znacznie większa w przypadku podania dojamistego niż docewkowego. Niejednokrotnie, jak w

przypadku alprostadilu i VIP, działanie opiera się na bezpośredniej ingerencji w produkcję cAMP omijając tym samym konieczność uzyskania w prąciu odpowiedniego stężenia tlenu azotu. Wywołana erekcja nie zależy od pobudzenia seksualnego i może być skuteczna u osób z uszkodzeniem układu nerwowego na przykład po radykalnej prostatektomii. Z drugiej strony działania uboczne w postaci bolesnych wzwodów, ryzyka priapizmu, włóknienia i krwaków po iniekcjach ciał jamistych, krwawień z cewki po środkach docewkowych oraz psychologiczna bariera przed samodzielnym wykonywaniem zastrzyków stanowią istotne ograniczenia stosowania tego leczenia.

Vacuum

Leczenie przy użyciu urządzenia wytwarzającego podciśnienie jest przedostatnim przed leczeniem zabiegowym etapem postępowania w zaburzeniach wzwodu. Spadek ciśnienia wokół prącia wywołuje napływ krwi (głównie żyłnej) do tkanek. Uzyskany wzwód jest następnie podtrzymywany przez opaskę zaciskową u podstawy prącia. Efekt przypomina wzwód fizjologiczny i mimo wielu niedogodności towarzyszących procedurze umożliwia prawidłowy stosunek płciowy.

Zaletą terapii jest jej skuteczność niezależnie od patogenezy ED na poziomie 67%-90%, z poziomem satysfakcji 34%-68%. Kontynuację stosowania urządzenia stwierdzono w 19%-42% (7).

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne stosowane jest w przypadku niepowodzenia lub braku możliwości zastosowania innych form terapii zaburzeń wzwodu. Jako leczenie z wyboru znajduje zastosowanie po urazach miednicy mniejszej oraz jako element postępowania w zniekształceniu prącia w chorobie Peyronie'go.

Zabiegi chirurgiczne w przypadku ED to implantacje protez ciał jamistych, mikrochirurgia rekonstrukcyjna tętnic i żył prącia oraz angioplastyka przezskórna.

Protezy to wypełnione płynem podłużne zbiorniki wszczepiane do ciał jamistych. Dzielimy je na półsztywne i hydrauliczne. Półsztywne zawierają wewnątrz kowalny rdzeń umożliwiający utrzymanie przez protezę zadanego zgięcia. Hydrauliczne oprócz samej protezy składają się dodatkowo ze zbiornika umieszczonego w jamie brzusznej i pompki implantowanej do worka mosznowego. System ten umożliwia choremu przepompowanie płynu ze zbiornika do protez, co doprowadza prącie do stanu przypominającego wzwód.

Rewaskularyzację tętnicą można podzielić na przezskórną angioplastykę tętnic zaopatrujących prącie oraz rekonstrukcyjne zabiegi otwarte. Są to techniki w chwili obecnej uważane w tym wskazaniu za eksperymentalne.

Otwartą rekonstrukcję tętnicą stosuje się głównie u młodych chorych z potwierdzonym w badaniach obrazowych izolowanym zwężeniem tętniczym, najlepiej bez chorób współistniejących. Polega ona na wytworzeniu pomostu tętniczego pomiędzy tętnicą nabrzuszną dolną, a tętnicami prącia lub bezpośrednio ciałem jamistym. Pomimo, że jest to technika stosowana od wielu lat, niewielka ilość dobrych badań klinicznych nie pozwoliła na stworzenie jednoznacznych zaleceń dotyczących jej stosowania w praktyce klinicznej.

Procedury endowaskularne związane z terapią erekcji dotyczą odgałęzień tętnicy biodrowej aż do tętnicy sromowej wewnętrznej. Podobnie jak zabiegi otwarte także angioplastyka nie znajduje w chwili obecnej zastosowania jako rutynowe leczenie zaburzeń wzrodu. Jest to konsekwencją teorii wiążącej arteriogenne ED z miażdżycą i innymi dysfunkcjami śródbłonna. Choroby te mają charakter rozсіяny upośledzając przepływ głównie w drobnych tętnicach, niedostępnych procedurom inwazyjnym. Dodatkowy problem stanowi niewystarczająca ilość badań radiologicznych wiążących choroby tętnic miednicy z ED oraz podatność drobnych naczyń na restenozę. Być może zarówno prowadzone obecnie badania radiologiczne jak i zastosowanie stentów uwalniających substancje zapobiegające restenozie (DES) pozwolą na poszerzenie wskazań dla tych zabiegów.

Rekonstrukcja żylna znajduje zastosowanie w leczeniu wenookluzyjnej postaci ED i opiera się głównie na podwiązaniu lub kompresji grzbietowej głębokiej żyły prącia i jej odgałęzień. Skuteczność metod otwartych oscyluje koło 25%. Opisywane są też metody endowaskularne (embolizacja) ze skutecznością sięgającą nawet 89%. Terapie rekonstrukcji żylny mają zastosowanie tylko w nielicznych przypadkach izolowanego ogniskowego przecieku, podczas gdy większość wenookluzyjnych zaburzeń wzrodu jest związanych z przeciekiem na poziomie ciała jamistych. Mała ilość chorych przekłada się na fakt, że są to terapie rzadko opisywane w literaturze i zarezerwowane dla badań klinicznych (11, 28).

Ocena przebiegu i leczenia zaburzeń wzrodu po rewaskularyzacji wieńcowej

Istnieje jedynie kilka doniesień omawiających problematykę związaną z funkcjami seksualnymi po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych: angioplastyce wieńcowej lub pomostowaniu aortalno-wieńcowym. Wszystkie te prace oceniają ogólną poprawę funkcji seksualnych po leczeniu zabiegowym zarówno w porównaniu z grupą kontrolną jak i literaturą, ale tylko w trzech z nich autorzy odnieśli się w szczególności do zaburzeń wzrodu.

Akdemir i wsp. w prospektywnym, nierandomizowanym badaniu klinicznym porównał wpływ angioplastyki wieńcowej i leczenia trombolitycznego w zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) na ED. Porównanie przeprowadził na podstawie kwestionariusza IIEF-5 dotyczącego okresu przed i 6 miesięcy po zabiegu. Pomimo niedużej grupy (n = 45 ramię PCI i n = 26 ramię zachowawcze) stwierdził w ramieniu leczonym inwazyjnie zarówno statystycznie mniejszą częstość występowania ED (56% i 81%, p = 0,03) jak i statystycznie większą średnią wartość IIEF-5 (26% i 19% p = 0,02) i wyciągnął wniosek, że w porównaniu do leczenia trombolitycznego angioplastyka zmniejsza częstość występowania ED po STEMI. Próbuąc wyjaśnić swoje obserwacje postawił hipotezę, że poprawa pozabiegowej perfuzji w naczyniach wieńcowych wpływa na zmniejszenie ilości uwalnianych z myocardium substancji wazoaktywnych, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia dysfunkcji mikrokrążenia w pozostałych narządach, w tym w prąciu.

Niestety w odniesieniu do zaprezentowanych w pracy wartości liczbowych wniosek o przewadze PCI nad trombolizą w zakresie jakości erekcji można uznać jedynie za częściowo uprawniony. O ile mniejszy spadek wartości IIEF-5 po PCI jest niezaprzeczalny, to już mniejsza częstość występowania ED (diagnozowanego jako IIEF-5 ≤ 25) po 6 miesiącach nie jest do końca potwierdzona. Na różnicę w tych częstościach (PCI: 56%, tromboliza: 81%, p = 0,03) wpływ musiały mieć również różnice w częstości występowania ED przed STEMI (PCI: 25%, tromboliza: 35%, p = 0,17). Niezamiennie statystyczna różnica może wynikać z niedużej grupy chorych spełniających kryterium ED przed zawałem (n = 18). Równocześnie należy zauważyć, że w ramieniu PCI ilość tak zdefiniowanych chorych z zaburzeniami wzrodu wzrosła 2,78 razy, podczas gdy w drugim ramieniu jedynie 2,33 razy (29).

Ortiz i wsp. badając pacjentów z podejrzaną lub już stwierdzoną chorobą wieńcową wykazał, że chorzy ze stwierdzonymi (na podstawie kwestionariusza IIEF-5) zaburzeniami wzwodu mają w historii swojej choroby zarówno zawał serca jak i PCI statystycznie częściej niż chorzy, u których ED nie stwierdzono (MI: 29,9% i 16,7%, $p = 0,01$; PCI: 26,3% i 14,0%, $p = 0,01$). Jednocześnie stwierdził znamienne statystycznie związki między obecnie stwierdzanymi zaburzeniami perfuzji mięśnia sercowego i przebyłym zawałem serca ($p < 0,001$) oraz brak takiego związku pomiędzy obecnymi zaburzeniami perfuzji i przebyłym PCI ($p = 0,33$). Mogłoby to sugerować, że chorzy po PCI mają częściej zaburzenia wzwodu, ale nie zaburzenia perfuzji, czyli, że chociaż PCI ma przewlekły pozytywny wpływ na naczynia wieńcowe, to nie przekłada się on na zaburzenia wzwodu (30).

Lukkarinen H. i Lukkarinen O. w prospektywnym, nierandomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, wykazali istotną statystycznie poprawę funkcji seksualnych 8 lat po PCI i CABG. Badani poddani byli tym procedurom planowo. Ze względu na wielkość grupy badanej ($n = 120$), mieszanej pod względem płci, nie udało się wykazać statystycznie znamiennej poprawy satysfakcji seksualnej w podgrupie chorych po CABG. W podgrupie po PCI poprawa jest większa, co pomimo mniejszej podgrupy przekłada się na istotność statystyczną (CABG: $n = 63$, 57% przed zabiegiem i 62% 8 lat po zabiegu, $p = 0,70$; PCI: $n = 57$, 56% i 64%, $p = 0,42$). Wykazano jednak znamienne poprawę w całej grupie mężczyzn ($n = 101$, z 52% na 59%, $p = 0,02$). Równocześnie w grupie kontrolnej – poddanej leczeniu zachowawczemu odnotowano spadek satysfakcji seksualnej ($n = 34$, z 73% na 62%, $p = 0,34$). W badaniu posłużono się ankietą zawierającą jedno pytanie dotyczące ogólnej satysfakcji seksualnej, nie badano natomiast poszczególnych jej składowych, w tym jakości erekcji (31).

Westin i wsp. oceniając jakość życia u chorych z chorobą niedokrwienną serca odniósł się też do sfery seksualnej. Porównał 296 chorych po zawale mięśnia sercowego, 16 po PCI i 94 po CABG do grupy kontrolnej 88 zdrowych badanych. W przypadku chorych po PCI różnice w zadowoleniu ze stosunku seksualnego w porównaniu do populacji kontrolnej były nieznamiennie statystycznie zarówno po miesiącu jak i po roku ($p = 0,09$ i $p = 0,95$). Zarówno w grupie chorych po zawale jak i po CABG wyniki po 1 i 12 miesiącach były istotnie gorsze ($p < 0,001$) (32).

Foruzan-Nia i wsp. przebadal jakość wzwodu u 279 mężczyzn przed i 12 tygodni po otwartej operacji serca za pomocą skróconego kwestionariusza IIEF. 235 z 279

chorych poddanych było CABG. W tej grupie odnotował on poprawę erekcji w 11 (4,7%), brak zmian w 71 (30,2%) a pogorszenie erekcji w 153 (65,1%) przypadkach. Autorzy podają, że najistotniejszym czynnikiem wpływającym na pogorszenie jakości wzrodu był fakt wykonania zabiegu operacyjnego w krążeniu pozaustrojowym. Czynniki ten wydaje się być istotnym elementem tłumaczącym opisywaną w niektórych badaniach różnicę wpływu na ED pomiędzy PCI a CABG (33).

Papadopoulos i wsp. przeprowadził retrospektywne badanie, w którym stwierdził odzyskanie funkcji seksualnych po CABG u 84 z 92 chorych wcześniej aktywnych seksualnie oraz uzyskanie aktywności u dwóch wcześniej nieaktywnych. Pomimo odzyskania aktywności u 39% chorych odnotowano spadek częstości stosunków, a tylko u 10% wzrost częstości. 23% chorych zgłaszało podczas stosunków objawy choroby wieńcowej. Średni czas konieczny do odzyskania aktywności wynosił 7,8 tygodnia. Autorzy w podsumowaniu wskazują na istotnie lepszą jakość stosunków u chorych po CABG w porównaniu z pacjentami po MI bez następnej interwencji, opisywanymi w literaturze (34). Należy zauważyć, że pomimo przewagi negatywnego wpływu interwencji wieńcowej na ED u dwóch chorych zabieg ten spowodował powrót funkcji seksualnych.

Johnston i wsp. na podstawie ankiety listowej przeprowadzonej na grupie 87 chorych stwierdził 28% spadek aktywności seksualnej po zawale serca w porównaniu do 10% spadku aktywności po zabiegu rewaskularyzacyjnym. Dodatkowo czas do podjęcia aktywności był wyraźnie dłuższy w grupie po MI w porównaniu do grupy po leczeniu zabiegowym (35).

Langeluddecke i wsp. w przeciwieństwie do Papadopoulos'a i wsp. i Johnston'a i wsp. odnotował niewielką poprawę funkcji seksualnych po CABG. Należy zauważyć, że spośród tych trzech jedynie badanie Johnston'a i wsp. miało grupę kontrolną oraz, że we wszystkich trzech nie wyszczególniono poprawy jakości erekcji (36).

Wyniki powyższych badań nie są jednoznaczne i wydają się zależeć od rodzaju interwencji wieńcowej. Większość wskazuje na pogorszenie jakości wzrodu po CABG i poprawę po PCI. Poprawa ta jest długoterminowa (8 lat) a można ją już stwierdzić około 8 tygodni po zabiegu.

Jednak pomimo niezaprzeczalnego wpływu jakości wzrodu na całkowitą aktywność seksualną, ze względu na fakt złożoności sfery seksualnej, nie można ustanowić prostej – proporcjonalnej zależności pomiędzy ED a jakością życia

seksualnego, a literatura dotycząca tego problemu jest zróżnicowana. W dwóch badaniach uwzględniono zaburzenia wzdru po PCI jako punkt końcowy, przy czym w jednym z nich zabieg wykonywany był w trybie pilnym. W pozostałych albo oceniano ogólnie jakość współżycia albo interwencją chirurgiczną było pomostowanie aortalno - wieńcowe. Literatura opisująca wpływ angioplastyki wieńcowej na zaburzenia wzdru jest skąpa i temat ten wymaga dalszych badań.

Pomimo istotności i rozpowszechnienia zaburzeń wzdru nie istnieją również badania dotyczące leczenia tej jednostki chorobowej w omawianej grupie chorych.

Cele pracy (punkty końcowe badania)

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku sildenafil u mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową i współistniejącymi zaburzeniami wzdrodu, u których wykonana została angioplastyka wieńcowa. Ocena skuteczności polegała na wykazaniu istotnej statystycznie różnicy w nasileniu ED pomiędzy ramionami badania po 8 tygodniach leczenia ocenianej kwestionariuszami IIEF-5, QEQ oraz pośrednio kwestionariuszem zadowolenia z leczenia EDITS. Do oceny bezpieczeństwa i tolerancji służyły standardowe badania chorego z CAD: wywiad w kierunku działań niepożądanych, zmiany w EKG (spoczynkowym i próbie wysiłkowej), wyniki badań laboratoryjnych i badania fizykalnego oraz samoocena tolerancji leczenia w skali 1 do 4 i pośrednio kwestionariusz satysfakcji z leczenia EDITS.

Drugim celem badania było zbadanie hipotezy, że wykonanie angioplastyki wieńcowej również przyczynia się do zmniejszenia nasilenia obecnej wcześniej dysfunkcji wzdrodu u mężczyzn. Weryfikacji tej hipotezy służyło porównanie nasilenia ED ocenianego kwestionariuszami IIEF-5, QEQ przed i miesiąc po zabiegu angioplastyki wieńcowej, a przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego.

Trzeciorzędownym punktem końcowym była jakość życia pacjentów otrzymujących sildenafil w porównaniu z mężczyznami otrzymującymi placebo, oceniana kwestionariuszami Euro-QoL (EQ-5D).

Materiał i metodyka

Do randomizowanego badania klinicznego po uzyskaniu zgody KBE (81/KBL/OIL/2007) zostało w latach 2007 - 2010 zakwalifikowanych 83 mężczyzn ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, poddanych angioplastyce wieńcowej (PCI). Zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej został wykonany w sposób rutynowy przy użyciu stosowanych wówczas metod i leków. Zakwalifikowani chorzy nie byli nigdy wcześniej leczeni z powodu zaburzeń wzrodu.

Plan badania

Wizyta wstępna (WW)

Ocenę chorego i wstępną kwalifikację do badania, dokonywaną podczas pobytu w I Klinice Kardiologii w pierwszej do czwartej dobie po zabiegu PCI, oznaczono jako wizytę wstępną (WW). Na podstawie kwestionariusza IIEF-5 u 68 z 83 zakwalifikowanych chorych stwierdzono istotną dysfunkcję wzrodu (IIEF-5 < 21 punktów) i po udzieleniu wyczerpującej informacji na temat badania oraz uzyskaniu świadomej zgody chorych tych włączono do badania. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania pozostawali w stałym związku heteroseksualnym. W trakcie hospitalizacji dokonano oceny klinicznej, wykonano badania laboratoryjne, antropometryczne, EKG, określano frakcję wyrzutową lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym oraz poddano badanych ocenie za pomocą kwestionariuszy zaburzeń wzrodu i jakości życia. Zgodnie z informacją udzielaną badanym pytania zawarte w kwestionariuszach (włączając kwestionariusz IIEF-5 kwalifikujący do badania) odnoszą się do okresu poprzedzającego aktualną hospitalizację. Dodatkowo odnotowanym parametrem była ilość i rodzaj naczyń poddanych angioplastyce wieńcowej. Po zakończeniu hospitalizacji pacjenci wypisani byli do domu z zaleceniem odbycia wizyty kontrolnej za 30 dni.

Wizyta W0

30 ±5 dni od zabiegu następowała rutynowa kontrola pozabiegowa (W0). W czasie tej wizyty wykonane było badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta, EKG spoczynkowe oraz próba wysiłkowa na bieżni ruchomej według protokołu Bruce'a. Podczas tej wizyty oceniono również jakość wzrodu kwestionariuszem IIEF-5 oraz

odnotowano środki farmakologiczne stosowane w ciągu ostatniego miesiąca. Pacjentom spełniającym kryteria włączenia do badania, u których wynik kwestionariusza IIEF-5 był mniejszy od 21 (co świadczyło o utrzymujących się zaburzeniach wzwodu) ustalono termin przesiewowego badania urologicznego za 7 – 14 dni. Badanie to oznaczono jako Screening.

Wizyta przesiewowa (Screening)

Podczas tej wizyty pacjent miał wykonywane pełne badanie urologiczne w celu wykluczenia z badania chorych, u których ze względu na patologię narządów płciowych leczenie inhibitorami PDE-5 było przeciwwskazane. Oprócz badania lekarskiego dokonywano oceny zaburzeń wzwodu za pomocą kwestionariusza QEQ.

Wizyta W1 (Randomizacja)

Odbywająca się w 7 – 14 dni po badaniu urologicznym wizyta W1 służyła ostatecznej kontroli badanych pod kątem ewentualnych przeciwwskazań do wdrożenia leczenia zgodnie z zaleceniami Drugiego Konsensusu Princeton i następnie randomizacji do leczenia sildenafilem lub placebo.

Do randomizacji zakwalifikowano ostatecznie 51 badanych. Przyczyną niezakwalifikowania pozostałych 17 chorych było albo niespełnienie kryteriów włączenia na wizycie W0 albo utrata kontaktu. Po zakwalifikowaniu każdy z badanych otrzymał kolejny numer z „listy numerów randomizacyjnych” oraz 8 tabletek, przygotowanego przez firmę Pfizer, sildenafilu (Viagra) 50 mg lub placebo do wykorzystania w ciągu 8 najbliższych tygodni. Pacjenci zostali poinformowani o maksymalnej dawce leku: 1 tabletką na dobę oraz o sposobie zażywania: na około 60 min przed planowanym stosunkiem płciowym, najlepiej w odstępie przynajmniej 30 min od ostatniego posiłku. Rozkład dawek w kolejnych 8 tygodniach był dowolny. Pacjenci mogli wykorzystać otrzymany lek w ciągu 8 kolejnych dni (dzień po dniu) lub w dogodnym dla siebie okresie w ciągu następnych 8 tygodni, przy czym po zażyciu leku badany powinien spróbować podjąć próbę odbycia stosunku seksualnego ze swoją stałą partnerką. W trakcie wizyty W1 wykonywano również badania jakości życia przy pomocy kwestionariusza Euro-QoL.

Wizyta końcowa (W2)

Po 8 tygodniach od randomizacji następowała wizyta końcowa (W2). Do odbycia tej wizyty zostali zaproszeni wszyscy pacjenci z obu ramion badania. W czasie trwania tej wizyty wykonywano:

- ocenę działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjenta
- ocenę tolerancji leczenia w ocenie pacjenta (w skali 0 – 4)
- ocenę subiektywnego zadowolenia pacjenta ze stosowania sildenafilu (skala 0 – 4)
- odnotowanie aktualnie prowadzonego leczenia farmakologicznego
- pomiary antropometryczne analogiczne jak na wizycie wstępnej
- EKG spoczynkowe
- próbę wysiłkową na bieżni ruchomej według zmodyfikowanego protokołu Bruce'a
- oznaczenia lipidogramu, stężenia sodu, potasu, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, aminotransferazy alaninowej (ALAT), białka C reaktywnego (CRP), kinazy fosfokreatynowej (CPK) oraz izoenzymu MB w surowicy krwi
- badanie ogólne moczu
- badania kwestionariuszowe: dysfunkcja wzrodu (IIEF-5, QEQ), poprawa po leczeniu (zadowolenie z leczenia) (EDITS) oraz jakość życia (Euro-QoL – EQ-5D)

Ocena kliniczna

W badaniu analizowano:

- wiek
- wywiad rodzinny przedwczesnej choroby wieńcowej (za dodatni wywiad w kierunku przedwczesnej choroby wieńcowej uznawano jej występowanie wśród krewnych pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo) przed 55 r.ż. u mężczyzn i 65 r.ż. u kobiet)
- CSS w ostatnich 3 miesiącach
- fakt ewentualnego przebycia zawału serca oraz zabiegu PCI w przeszłości

Odnotowywano obecność chorób współistniejących i czas ich trwania. Dane te analizowano opierając się na dokumentacji medycznej. W razie jej niekompletności uwzględniano wywiad z chorym oraz zażywane leki. Postawione rozpoznania, gdy było to możliwe, konfrontowano z kryteriami rozpoznania poszczególnych jednostek chorobowych:

- choroba wieńcowa
- zaburzenia lipidowe (dyslipidemię)
stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 4,5$ mmol/l,
cholesterolu LDL $\geq 2,5$ mmol/l lub/i trójglicerydów $\geq 1,7$ mmol/l
- nadciśnienie tętnicze
średnie wartości ciśnienia tętniczego (co najmniej dwa pomiary odległe w czasie) ≥ 140 mmHg dla skurczowego i/lub ≥ 90 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi
- cukrzyca
glikemia na czczo oznaczana w kolejnych dniach ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
lub objawy takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie z towarzyszącym przygodnym stężeniem glukozy ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
lub stężenie glukozy w 120 minucie testu OGTT ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- choroby naczyń obwodowych

Zbierano wywiad w kierunku uzależnienia od palenia tytoniu – czas i nasilenie palenia oceniano w paczko-latach (ilość papierosów wypalanych dziennie podzielona przez 20 pomnożona przez czas palenia w latach).

Dokonywano pomiarów antropometrycznych:

- waga
- wzrost
- BMI
- obwód talii
- skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi

Pomiary masy ciała przeprowadzano podczas hospitalizacji oraz na wizycie W2 u wszystkich chorych, ubranych jedynie w lekką odzież lub bieliznę, używając wagi cyfrowej Seca 711 ze skalą. Pomiary wzrostu wykonywano za pomocą wagi cyfrowej Seca 711 ze skalą u chorych stojących na wadze bez obuwia, ze stopami płasko

ułożonymi na podłożu, złączonymi piętami i głową w tzw. pozycji frankfurckiej, przy głębokim wdechu i maksymalnym wyproście ciała.

Badania laboratoryjne

Poniższy panel badań laboratoryjnych wykonywano na wizycie wstępnej (WW) i na wizycie końcowej (W2).

- stężenie sodu Na⁺ i potasu K⁺
oznaczano analizatorem „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics metodą potencjometryczną
- stężenie kinazy fosfokreatynowej (CPK)
oznaczano analizatorem „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics metodą kinetyczną kreatynofosforan / ADP-akcelerator NAC, temp. 37°C
- stężenie izoenzymu MB (CK-MB) jak CPK z przeciwciałem blokującym podjednostkę M
- stężenie kreatyniny
oznaczano analizatorem „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics metodą enzymatyczną (aminohydrolaza / oksydaza sarkozyny)
- wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)
wyliczano z wzoru Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (37)
$$eGFR [ml/min] = 32788 \times \text{stężenie kreatyniny [mmol/l]} - 1,154 \times \text{wiek [lat]} - 0,203$$
- stężenie mocznika
oznaczano analizatorem „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics metodą ureazową GLDH - UV
- stężenie kwasu moczowego
oznaczano analizatorem „Hitachi 917 Modular P” metodą enzymatyczną z urykazą i peroksydazą
- stężenie aminotransferazy alaninowej (ALAT)
oznaczano analizatorem „Hitachi 917 Modular P” metodą IFCC pirogronian-mleczan bez aktywacji fosforanem pirydoksalu, test UV, temp. 37°C

- stężenie białka C-reaktywnego (CRP)
oznaczano analizatorem „Dade Behring Nephelometer II” firmy Siemens metodą immunonefelometryczną
- stężenie lipidów surowicy: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL oraz trójglicerydów, oznaczano analizatorem „Hitachi 917 Modular P”
 - cholesterol całkowity oznaczano metodą enzymatyczną CHOD-PAP
 - cholesterol frakcji HDL oznaczano metodą bezpośrednią enzymatyczno-kolorymetryczną wg Abell-Kendalla; cholesterol HDL oznaczono po wcześniejszym wytrąceniu cholesterolu LDL i VLDL mieszaniną heparyny i chlorku manganu
 - trójglicerydy oznaczano metodą oksydazową GPO-PAP
 - cholesterol frakcji LDL obliczano:
 - w oparciu o wzór Friedewalda (38): gdy stężenie trójglicerydów było mniejsze niż 4,5 mmol/l i badany był na czczo
 - w pozostałych przypadkach: metodą izolacji frakcji LDL a następnie dalszej reakcji enzymatycznej
- stężenie glukozy
oznaczano analizatorem „Vitros” firmy Ortho Clinical Diagnostics lub „Hitachi 917 Modular P” metodą enzymatyczną GOD/- PAP, oznaczenie wykonywano na czczo (po ponad 8-miu godzinach od ostatniego, wieczornego posiłku)

Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej

Elektrokardiograficzny test wysiłkowy został wykonany dwukrotnie: na wizycie W0 i W2, zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem Bruce’a, na bieżni ruchomej (Marquette Case 16). Odnotowano poziom osiągniętego wysiłku (ilość MET) osiągniętych przez badanego, czas do wystąpienia punktów końcowych badania oraz wynik badania według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (39).

Punkty końcowe próby wysiłkowej:

- wystąpienie objawów: ból w klatce piersiowej, zmęczenie, duszność i chromanie przestankowe

- wystąpienie kombinacji jednego z powyższych objawów z istotnymi zmianami w zakresie odcinka ST
- wystąpienie zmian w EKG lub wartości ciśnienia tętniczego krwi:
 - znaczne obniżenie odcinka ST (> 2 mm względne wskazanie do zakończenia, ≥ 4 mm bezwzględne wskazanie do zakończenia próby)
 - uniesienie odcinka ST ≥ 1 mm
 - istotne zaburzenia rytmu serca
 - utrzymujący się spadek ciśnienia skurczowego > 10 mmHg
 - znaczące nadciśnienie tętnicze (> 250 mmHg ciśnienie skurczowe, > 115 mmHg ciśnienie rozkurczowe)
- osiągnięcie założonej maksymalnej wartości tętna

Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca

Frację wyrzutową lewej komory obliczano metodą Simpsona podczas wykonywania przezklatkowego dwuwymiarowego badania echokardiograficznego aparatem echokardiograficznym Sonos 5500 firmy HP według standardów echokardiografii klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (40).

Kwalifikacja do badania (kryteria włączenia i wyłączenia)

Kryteria włączenia

- mężczyźni w wieku 30 – 70 lat żyjący w związkach małżeńskich lub ze stałą partnerką
- stan po angioplastyce balonowej lub angioplastyce z implantacją stentu
- istotna dysfunkcja wzrodu (mniej niż 21 punktów w kwestionariuszu IIEF-5)
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu

Kryteria wyłączenia

- mężczyźni w wieku powyżej 70 lat lub poniżej 30 lat
- mężczyźni w wieku 30 – 70 lat nie posiadający stałej partnerki
- brak dysfunkcji wzrodu w badaniach kwestionariuszowych (IIEF-5)

- stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników preparatu Viagra
- przeciwwskazania urologiczne do stosowania sildenafilu z powodu anatomicznych wad prącia
- choroba niedokrwienna serca wymagająca przewlekłego stosowania nitratów
- stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych
- świeży zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, objawowa stabilna choroba wieńcowa, objawowa niewydolność serca klasy (NYHA III – IV)
- istotne zwężenie zastawki aortalnej (maksymalny gradient skurczowy > 60 mmHg)
- kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi wypływu z lewej komory serca
- przebyty udar mózgu przed mniej niż 6 miesiącami
- utrzymujące się niedociśnienie jakiegokolwiek pochodzenia (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg)
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe > 180 mmHg i / lub ciśnienie rozkurczowe > 110 mmHg)
- ciężka niewydolność nerek (kreatynina > 250 μ mol/l i / lub klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- niewydolność wątroby (ALAT > 3 x norma: 3 x 50 U/l)
- niewyrównana cukrzyca typu 2 (glukoza na czczo > 250 mg/dL)
- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE-5
- choroba alkoholowa lub uzależnienie od leków uspokajających
- demencja, padaczka, ciężkie zaburzenia depresyjne
- przewidywany brak współpracy pacjenta w czasie badania
- obecność innej ciężkiej choroby, której przebieg sugeruje skrócenie życia pacjenta
- brak świadomej zgody na udział w badaniu

Randomizacja

Randomizację (losowanie) z zaślepieniem jej wyników przeprowadzono w celu uniknięcia błędu subiektywnego kwalifikowania pacjentów do poszczególnych ramion badania, a także w celu uniknięcia wpływu znanych i nieznanymi czynników zakłócających (charakterystyka demograficzna, wyjściowa charakterystyka kliniczna, wpływ badającego) na uzyskany wynik próby.

Każdy kolejno włączany pacjent po odbyciu badania i potwierdzeniu wszystkich kryteriów włączenia otrzymał kolejny numer randomizacyjny. Do każdego z numerów randomizacyjnych był przyporządkowany losowo, zaślepiony (oznaczony jedynie numerem) pojemnik z sildenafilem lub placebo według listy. Lista przyporządkowań stworzona została na początku badania i nie była znana badaczowi prowadzącemu wizytę W2 ani badanemu. Po zamknięciu badania każdy z badanych miał możliwość uzyskania informacji o środku, który przyjmował.

Kwestionariusze

IIEF-5 – (ang. International Index of Erectile Function – międzynarodowy indeks zaburzeń wzrodu). Stworzona w 1999 roku skrócona wersja 15-sto elementowego kwestionariusza o tej samej nazwie. Zawiera pytania dotyczące jakości wzrodu i zadowolenia ze stosunku. Każde z pięciu pytań daje możliwość odpowiedzi w skali 1 do 5. Na podstawie sumy uzyskanych punktów (5 – 25) diagnozowana jest obecność i nasilenie zaburzeń wzrodu. Na podstawie badania na 1152 mężczyznach (1036 z ED i 116 próba kontrolna) ustalono liczbę od 5 do 21 punktów stanowiącą podstawę do stwierdzenia zaburzeń wzrodu (czułość = 0.98, specyficzność = 0.88) (41).

QEQ – (ang. Quality of Erection Questionnaire – kwestionariusz jakości wzrodu). Kwestionariusz stworzony na podstawie badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych i Australii na 60 mężczyznach w wieku 18 – 65 lat leczonych z powodu zaburzeń wzrodu a następnie potwierdzony w kolejnych badaniach (n = 562, średni wiek 54 lata). Składa się on z sześciu pytań dotyczących jakości wzrodu i zadowolenia ze stosunku w skali 1 do 5. Wartość sumaryczna jest następnie przeliczana na skalę 1 do 100, od najbardziej do najmniej nasilonego ED, co odpowiada skali procentowej (42).

EDITS – (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction – kwestionariusz satysfakcji z leczenia zaburzeń wzrodu). Kwestionariusz stworzony na podstawie dwóch niezależnych prób obejmujących 28 i 29 par. W każdej z prób badani

wykonywali test dwukrotnie. Analizie statystycznej poddano 29 pytań dla chorych leczonych z powodu zaburzeń wzrodu i 20 dla ich partnerek. Na tej podstawie sformułowano kwestionariusz zawierający 11 pytań: 9 w skali od 1 do 5 oraz 2 pytania w skali od 1 do 4. Wartość sumaryczna jest następnie przeliczana na skalę 1 do 100, od najmniejszego do największego zadowolenia z leczenia, co odpowiada skali procentowej (43).

Euro-QoL (EQ-5D-3L, EQ-5D) (QoL – ang. Quality of Life – jakość życia)

Kwestionariusz jakości życia szeroko stosowany u pacjentów z chorobami układu krążenia (44). Składa się z dwóch części: zestawu pięciu pytań i wizualnej skali analogowej Euro-QoL VAS. Pytania odnoszą się do następujących kwestii: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort, niepokój / przygnębienie. Dla każdego z pytań możliwe są trzy warianty odpowiedzi: brak, średnie i ekstremalne nasilenie problemu. Następnie zestawowi pięciu wartości, każda w skali od 1 – 3, przyporządkowywana jest liczba określana jako Euro-QoL Index. Jest ona odczytywana z tabeli dołączonej do klucza do testu. Odrębne tabele zostały opracowane dla poszczególnych krajów na podstawie badań populacyjnych. W związku z brakiem takiego opracowania dla Polski przy porównaniu wzięto pod uwagę tabelę dla całej Europy. Drugą częścią testu Euro-QoL jest Euro-QoL VAS. Ma on na celu odnotowanie samooceny zdrowia na pionowej, przypominającej termometr, wizualnej skali analogowej. Skala zawiera się pomiędzy wartościami 0 i 100 czyli odpowiednio najgorszym na dole a najlepszym na górze wyobrażalnym stanem zdrowia (45).

Metody analizy statystycznej

Dane liczbowe przedstawiono w postaci średnich i odchyłeń standardowych oraz 95% przedział ufności (95% CI).

Różnice między wartościami średnimi dla dwóch grup analizowano przy pomocy testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych, gdy rozkład zmiennych był normalny oraz można było stwierdzić homogenność wariancji dla obu analizowanych grup z prawdopodobieństwem powyżej 96%, w innych przypadkach stosowano test U Mann'a-Whitney'a.

Ocenę istotności różnic pomiędzy wartościami analizowanych parametrów w kolejnych etapach badania przeprowadzono przy użyciu testu t-Studenta dla zmiennych zależnych.

Korelacje pomiędzy badanymi parametrami wyliczono za pomocą testu korelacji r-Pearsona.

Łączny wpływ czynników analizowano za pomocą analizy wieloczynnikowej ANOVA lub ANCOVA.

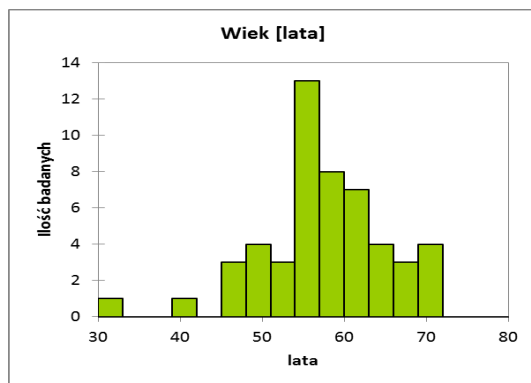
Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 10 for Windows. Za poziom istotności przyjęto $\alpha < 0,05$.

Wyniki

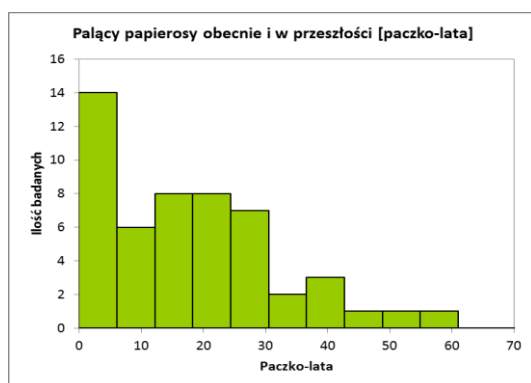
Charakterystyka badanej grupy

W badaniu wzięło udział 51 chorych w wieku 31 – 70 lat (średnim $56,9 \pm 7,7$ lat) (Ryc. 1). U 40 z nich wykonano angioplastykę pojedynczego naczynia wieńcowego, u 7 dwóch naczyń wieńcowych, a w 4 przypadkach były to trzy naczynia. U 39 badanych założono jeden stent wieńcowy, u 8 badanych dwa stenty, a u 4 badanych trzy stenty. W 24 przypadkach naczyniem poddanym zabiegowi była gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej, w 12 przypadkach była to gałąź okalająca tej tętnicy, w 23 angioplastyce poddano prawą tętnicę wieńcową, a u 7 badanych – inne naczynie. Chory z najdłuższym wywiadem CAD był leczony od 21 lat. Średni czas leczenia z powodu CAD wynosił $4,59 \pm 4,68$ roku. 38 (74,5%) chorych miało potwierdzone nadciśnienie tętnicze, 8 (15,7%) cukrzycę, a 41 (80,4%) zaburzenia lipidowe. 41 (80,4%) chorych podało w wywiadzie palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, w tym 23 (45,1%) deklarowało się jako obecnie niepalący. Średnio ilość paczko-lat wyniosła $17,5 \pm 14,6$ (0 – 60) (Ryc. 2).

Ryc. 1. Rozkład wieku w populacji badanych.

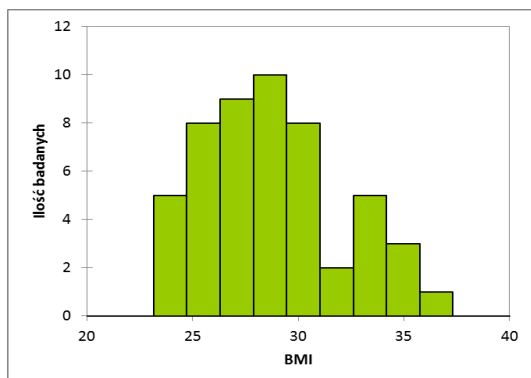


Ryc. 2. Rozkład ilości paczko-lat (iloczyn paczek papierosów wypalanych dziennie i czasu palenia w latach, stosowano założenie, że jedna paczka to 20 papierosów) w populacji badanych.

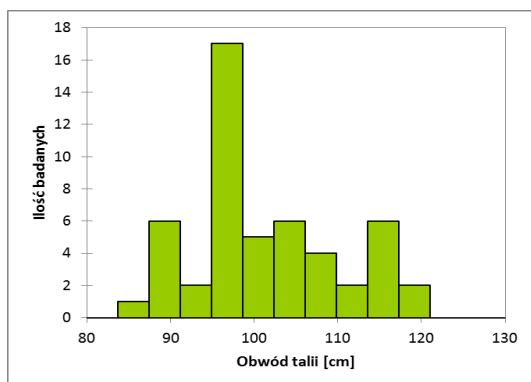


Średnie BMI w badanej grupie wynosiło $28,7 \pm 3,3$ ($23,2 - 36,3$) (Ryc. 3), natomiast średni obwód talii wynosił $101,2 \pm 9,1$ cm ($84 - 120$ cm) (Ryc. 4).

Ryc. 3. Rozkład BMI w populacji badanych.



Ryc. 4. Rozkład obwodu w talii w populacji badanych.



W tabeli (Tab. 1) zebrano średnie dla poszczególnych parametrów opisujących chorych w obu ramionach próby. Żaden z parametrów mogących mieć znaczenie dla przebiegu zarówno choroby wieńcowej jak i zaburzeń wzrodu nie różnił się statystycznie pomiędzy ramionami ($p > 0,05$). Nie było różnic w lipidogramie (trójglicerydy, cholesterol całkowity, HDL, LDL) pomiędzy grupami (46, 47).

Podobnie wyniki próby wysiłkowej na bieżni ruchomej ($p = 0,07$ dla czasu do wystąpienia punktów końcowych próby wysiłkowej i $p = 0,13$ dla obciążenia w MET) oraz średnia frakcja wyrzutowa lewej komory serca oceniona w badaniu echokardiograficznym ($p = 0,93$) nie różniły się istotnie pomiędzy ramionami badania.

Obie grupy przetestowano również pod kątem porównywalnego statystycznie nasilenia palenia tytoniu – istotnego czynnika ryzyka zarówno zaburzeń wzrodu jak i choroby niedokrwiennej serca (przedstawiono w postaci paczko-lat: iloczynu paczek papierosów wypalanych dziennie (stosowano założenie, że jedna paczka to 20

papierosów) i czasu palenia mierzonego w latach). Istotnej statystycznie różnicy nie stwierdzono (18,26 paczko-lat i 16,77 paczko-lat, $p = 0,72$). Podobnie nie ma takich różnic w zakresie innych badanych parametrów, wymienianych w literaturze jako czynniki ryzyka (47, 48): nadciśnienie tętnicze (deklarowany czas leczenia: 5,68 lat i 5,80 lat, $p = 0,90$; ciśnienie skurczowe: 131,3 mmHg i 134,3 mmHg, $p = 0,50$; ciśnienie rozkurczowe: 79,9 mmHg i 80,0 mmHg, $p = 0,97$), obwód talii (100,36 cm i 101,96 cm, $p = 0,53$), BMI (28,26 i 29,19, $p = 0,32$). Dawki trzech podstawowych grup środków farmakologicznych używanych przez chorych przy włączaniu do badania zamieszczono w tabeli (Tab. 2). Wybrano grupy leków mogące mieć wpływ na wynik leczenia ED, dla których częstość stosowania w badanej grupie mogła stanowić podstawę do porównania statystycznego i nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy ramionami badania.

Przy kwalifikowaniu chorych do badania zbierano wywiad w kierunku chorób współistniejących, mogących mieć wpływ na przebieg zaburzeń wzrodu oraz czasu ich trwania: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. Stwierdzono 8 przypadków cukrzycy typu II, 38 – nadciśnienia tętniczego i 41 – dyslipidemii. Wśród kwalifikowanych chorych 21 podało w wywiadzie przebyty zawał mięśnia sercowego (10 z nich zakwalifikowano następnie do ramienia z sildenafilem a 11 do ramienia z placebo), a 19 przebyty PCI (11 w ramieniu z sildenafilem i 8 z placebo). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ramionami badania (Tab. 1).

Tab. 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych w obu ramionach próby.

Zmienna	placebo		sildenafil		p
	średnia	SD	średnia	SD	
Wiek [lat]	56,80	7,27	56,96	8,19	0,94
CCS	1,84	0,94	2,11	0,81	0,18
Czas od zawału serca [lat]	3,31	4,06	2,80	2,89	0,91
Czas od poprzedniego PCI [lat]	2,69	3,10	3,36	3,32	0,68
Frakcja wyrzutowa lewej kom. [%]	54,96	8,77	54,58	10,19	0,93
Czas p. wysiłkowej [min]	8,27	2,08	7,28	1,57	0,07
Obciążenie (MET) w p. wysiłkowej	8,00	2,07	7,12	1,78	0,13
Zab. lipidowe [lat]	4,18	3,38	5,23	5,21	0,66
Nadciśnienie [lat]	5,68	4,77	5,80	5,72	0,90
Cukrzyca [lat]	0,44	2,00	1,76	3,80	0,14
Choroba n. obwodowych [lat]	0,60	2,19	1,80	4,33	0,25
Nie pali od [lat]	5,90	3,06	6,69	6,75	0,77
Pali lub palił [lat]	16,52	11,64	18,78	14,25	0,72
Pali lub palił [sztuk]	22,78	8,03	19,31	10,94	0,09
Pali lub palił [paczko-lat]	18,26	14,23	16,77	15,27	0,72
Waga [kg]	84,12	9,37	85,47	12,15	0,65
Wzrost [m]	1,72	0,06	1,70	0,07	0,35
BMI [kg/m ²]	28,26	3,35	29,19	3,23	0,32
Obwód talii [cm]	100,36	7,80	101,96	10,32	0,53
SBP [mmHg]	131,3	19,58	134,38	12,29	0,50
DBP [mmHg]	79,92	12,16	80,00	7,55	0,97
Cholesterol [mmol/l]	4,58	0,92	4,55	1,08	0,91
HDL [mmol/l]	1,13	0,26	1,13	0,35	0,97
LDL [mmol/l]	2,57	0,84	2,32	0,80	0,27
Trójglicerydy [mmol/l]	1,67	0,46	1,93	0,57	0,07

Tab. 2. Charakterystyka przewlekłego używania środków farmakologicznych mogących mieć potencjalny wpływ na ED przed PCI [wyrażono jako ułamek maksymalnej dawki dziennej danego leku].

Lek	placebo		sildenafil		p
	średnia	SD	średnia	SD	
β-bloker	0,39	0,27	0,42	0,23	0,54
ACE-I	0,55	0,34	0,66	0,56	0,83
Statyna	0,52	0,29	0,53	0,30	0,99

Na wizycie WW u 4 badanych stwierdzono łagodny, u 12 średnio łagodny, u 16 średni, a u 19 znaczny stopień zaburzeń wzrodu (IIEF-5 odpowiednio: 1 – 7, 8 – 11, 12 – 16, 17 – 21 punktów (41)). Średnia wartość IIEF-5 wynosiła $9,25 \pm 4,44$ punktu, QEQ: $26,47 \pm 21,71\%$, Euro-QoL VAS: $57,72 \pm 17,47$ punktu, a Euro-QoL Index $72,94 \pm 19,29\%$.

Zarówno na WW jak i w ponownych badaniach wykonanych na wizycie W0, podczas Screening'u i wizycie W1 przed randomizacją na podstawie powyższych kwestionariuszy nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w nasileniu ED i jakości życia pomiędzy ramionami badania (Tab. 3).

Tab. 3. Charakterystyka zaburzeń wzrodu obu badanych grup przed randomizacją.

Zmienna	placebo		sildenafil		p
	średnia	SD	średnia	SD	
IIEF	10,84	4,49	10,68	3,93	0,89
QEQ	31,17	21,08	39,58	19,19	0,14
Euro-QoL VAS	67,32	15,51	66,81	9,30	0,89
Euro-QoL Index	76,04	15,26	69,96	22,40	0,26

Wpływ leku sildenafil na zaburzenia wzrodu

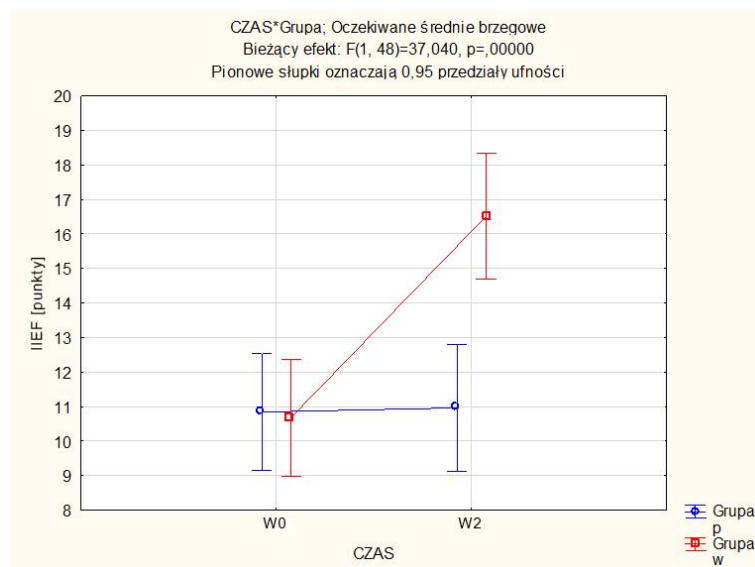
Aby zbadać wpływ sildenafilu na zaburzenia wzrodu u chorych po angioplastyce wieńcowej, na wizycie W1 dokonano randomizacji z podwójnie ślełą próbą dzieląc populację badaną na ramię, w którym następnie wdrożono sildenafil i ramię z placebo. Następnie dla obydwu ramion porównano wyniki kwestionariuszy IIEF-5 i QEQ wykonanych na wizycie W0, Screening i W2 oraz kwestionariusz zadowolenia z terapii EDITS na wizycie W2. W teście IIEF-5 w ramieniu sildenafil uzyskano poprawę o średnio $5,84 \pm 11,65$ punktu (W0: $10,65 \pm 14,88$ (95% CI, 8,97 – 12,33); W2: $16,50 \pm 14,90$ (95% CI, 14,78 – 18,22)), natomiast w ramieniu placebo o średnio $0,12 \pm 9,94$ punktu (W0: $10,84 \pm 20,14$ (95% CI, 9,05 – 12,63); W2: $10,96 \pm 25,79$ (95% CI, 9,05 – 12,87)) (Tab. 4, Ryc. 5). Różnica w przebiegach w czasie pomiędzy ramionami jest istotna statystycznie ($p < 0,001$). Znamienne statystycznie ($p = 0,02$) jest również różnica w średniej wartości IIEF-5 pomiędzy ramionami na wizycie W2 podczas gdy na wizycie W0 znamienności tej nie stwierdzono ($p = 0,87$). W teście QEQ w ramieniu sildenafil uzyskano poprawę o średnio $22,43 \pm 23,27\%$ (Screening: $39,58 \pm 19,19\%$ (95% CI, 31,38 – 47,78); W2: $62,02 \pm 26,25\%$ (95% CI, 52,64 – 71,40)), a w ramieniu placebo o średnio: $1,83 \pm 18,28\%$ (Screening: $31,17 \pm 21,08\%$ (95% CI, 22,61 – 39,73); W2: $33,00 \pm 21,61\%$ (95% CI, 23,14 – 42,86)) (Tab. 5, Ryc. 6). Również w zakresie wartości tego kwestionariusza różnica w przebiegach w czasie pomiędzy ramionami jest istotna statystycznie ($p < 0,001$). Podobnie jak w przypadku IIEF-5 znamienne statystycznie ($p < 0,001$) jest różnica w średniej wartości QEQ pomiędzy ramionami na wizycie W2 przy braku tej znamienności na wizycie Screening ($p = 0,14$).

Zaburzenia wzrodu u chorych w ramieniu z sildenafilem uległy znamiennej zmniejszeniu w porównaniu do ramienia z placebo. Dodatkowo uzyskano statystycznie znamiennej różnicę w zadowoleniu z terapii pomiędzy ramionami badania na korzyść sildenafilu. Średnia różnica w wartościach kwestionariusza EDITS na wizycie W2 wyniosła 28,29 punktu i była wysoce znamiennej statystycznie ($p < 0,001$) (średnia w ramieniu sildenafil wyniosła: $41,20 \pm 20,64$ punktu (95% CI, 33,12 – 49,30), a w ramieniu placebo: $69,50 \pm 13,91$ punktu (95% CI, 64,15 – 74,85)) (Tab. 6, Ryc. 7).

Tab. 4. Porównanie wartości kwestionariusza IIEF-5 dla W0 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo. Znamienność statystyczna różnicy w przebiegu pomiędzy ramionami $p < 0,001$.

IIEF-5	sildenafil			placebo		
	W0	W2	różnica	W0	W2	różnica
Średnia	10,60	16,50	5,84	10,84	10,96	0,12
SD	14,88	14,90	11,65	20,14	25,79	9,94
95% CI	8,97 – 12,33	14,78 – 18,22		9,05 – 12,63	9,05 – 12,87	

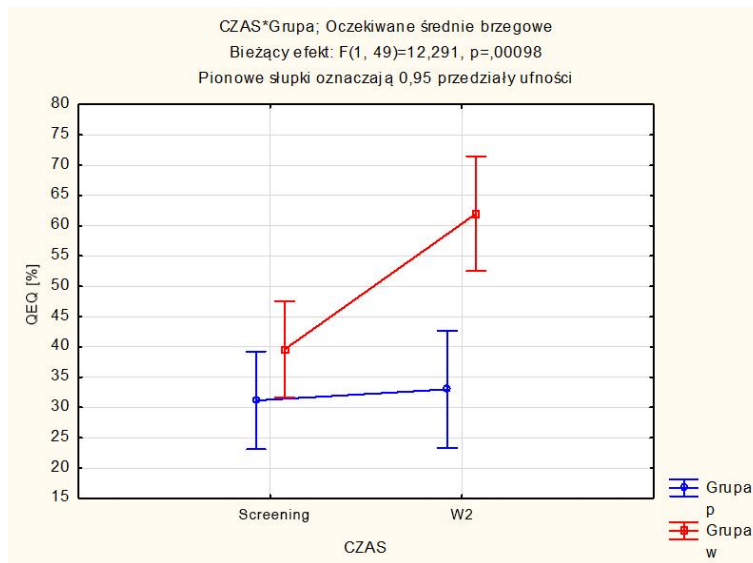
Ryc. 5. Zmienność IIEF-5 w czasie pomiędzy W0 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.



Tab. 5. Porównanie wartości kwestionariusza QEQ dla Screening i W2 w ramieniu sildenafil i placebo. Znamienność statystyczna różnicy w przebiegu pomiędzy ramionami $p < 0,001$.

QEQ	sildenafil			placebo		
	Screening	W2	różnica	Screening	W2	różnica
Średnia	39,58	62,02	22,43	31,17	33,00	1,83
SD	19,19	26,25	23,27	21,08	21,61	18,28
95% CI	31,38 – 47,78	52,64 – 71,40		22,61 – 39,73	23,14 – 42,86	

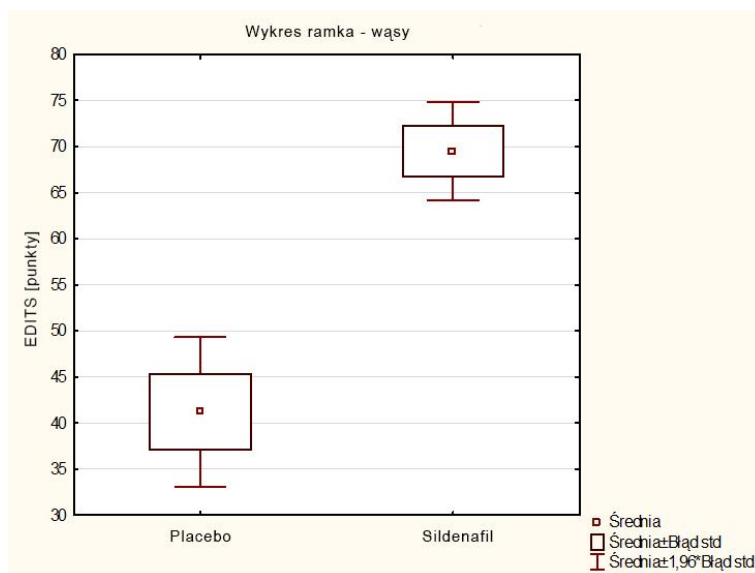
Ryc. 6. Zmienność QEQ w czasie pomiędzy Screening i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.



Tab. 6. Porównanie wartości kwestionariusza EDITS dla W2 w ramieniu sildenafil i placebo. Znamienność statystyczna różnicy pomiędzy ramionami $p < 0,001$.

EDITS	sildenafil	placebo	różnica
średnia	41,20	69,50	28,29
SD	20,64	13,91	
95% CI	33,12 – 49,30	64,15 – 74,85	

Ryc. 7. Porównanie wartości kwestionariusza EDITS na W2 w ramieniu sildenafil i placebo.



Wpływ leku sildenafil na jakość życia

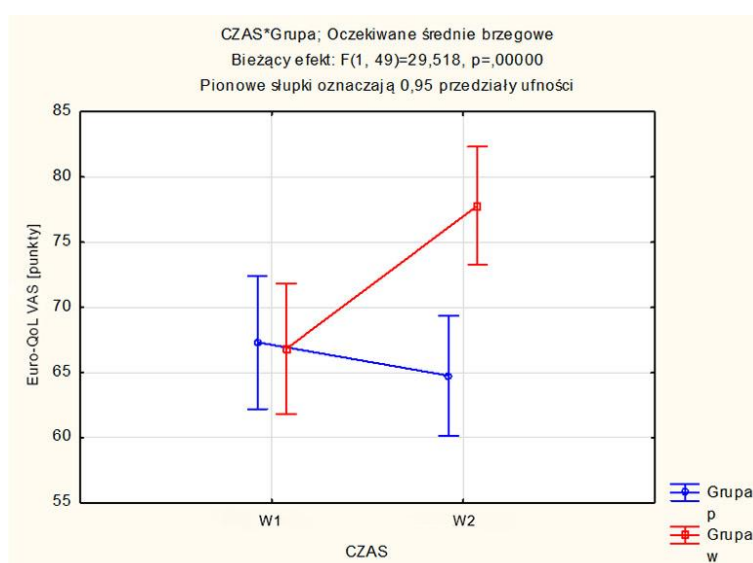
Wpływ sildenafilu na jakość życia analizowano za pomocą kwestionariusza jakości życia Euro-QoL porównując chorych przed i po randomizacji w dwóch ramionach

badania: sildenafil i placebo. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy zmianami w czasie w ramionach badania pomiędzy W1 i W2 w obydwu obszarach Euro-QoL (Euro-QoL VAS i Euro-QoL Index). W obszarze Euro-QoL VAS w ramieniu sildenafil uzyskano poprawę o średnio 11,00 ±8,80 punktu (W1: 66,80 ±9,29 (95% CI, 63,25 – 70,36); W2: 77,80 ±7,44 (95% CI, 74,96 – 80,65)), natomiast w ramieniu placebo wystąpiło pogorszenie o średnio 2,56 ±9,01 punktu (W1: 69,00 ±15,51 (95% CI, 61,27 – 73,36); W2: 64,76 ±14,52 (95% CI, 59,09 – 70,42)) (Tab. 7, Ryc. 8). Różnica w przebiegu w czasie pomiędzy ramionami jest istotna statystycznie ($p < 0,001$). Z kolei Euro-QoL Index uległ poprawie w ramieniu sildenafil o średnio 6,47 ±10,12% ((W1: 83,47 ±13,96 (95% CI, 78,14 – 88,81); W2: 89,94 ±12,29 (95% CI, 85,24 – 94,64)), natomiast w ramieniu placebo wartość Euro-QoL Index obniżyła się o 2,85 ±12,23% (W1: 83,06 ±15,19 (95% CI, 77,13 – 88,98); W2: 80,21 ±16,75 (95% CI, 73,76 – 86,74)) (Tab. 8, Ryc. 9). Również w tym obszarze testu Euro-QoL różnica pomiędzy ramionami jest istotna statystycznie ($p < 0,01$).

Tab. 7. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL VAS dla W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.
Znamiennność statystyczna różnicy w przebiegu pomiędzy ramionami $p < 0,001$.

Euro-QoL VAS	sildenafil			placebo		
	W1	W2	różnica	W1	W2	różnica
Średnia	66,80	77,80	11,00	69,00	64,76	-2,56
SD	9,29	7,44	8,80	15,51	14,52	9,01
95% CI	63,25 - 70,36	74,96 - 80,65		61,27 - 73,36	59,09 - 70,42	

Ryc. 8. Zmienność Euro-QoL VAS w czasie, pomiędzy W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.

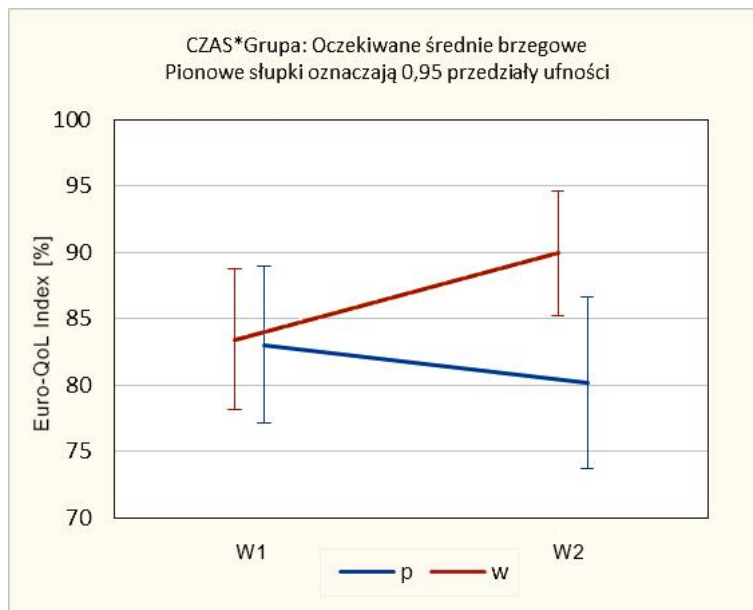


Tab. 8. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL Index dla W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.

Znamiennosc statystyczna różnicy w przebiegu pomiędzy ramionami $p < 0,01$.

Euro-QoL Index	sildenafil			placebo		
	W1	W2	różnica	W1	W2	różnica
Średnia	83,47	89,94	6,47	83,06	80,21	-2,85
SD	13,96	12,29	10,12	15,19	16,75	12,23
95% CI	78,14 - 88,81	85,24 - 94,64		77,13 - 88,98	73,76 - 86,74	

Ryc. 9. Zmienność Euro-QoL Index w czasie pomiędzy W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.



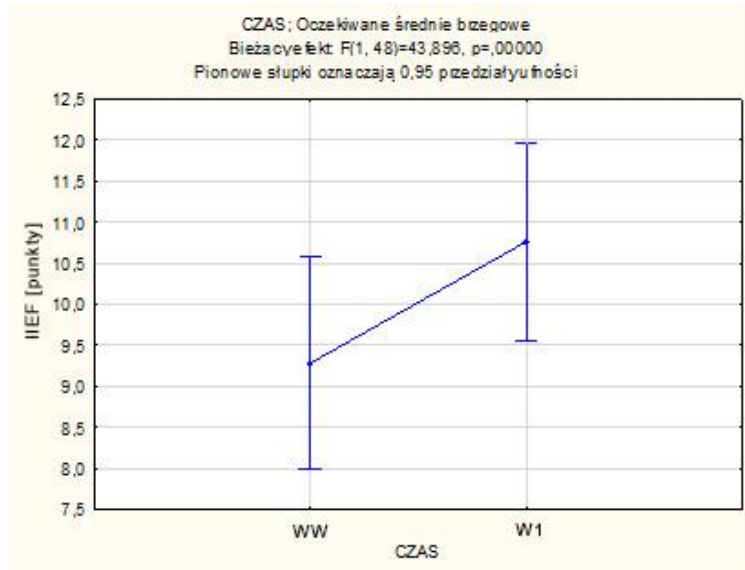
Wpływ angioplastyki wieńcowej na zaburzenia wzdrodu

Wpływ angioplastyki wieńcowej na zaburzenia wzdrodu oceniano analizując statystyczne różnice pomiędzy wynikami kwestionariuszy jakości wzdrodu odnoszącymi się do okresu przed interwencją wieńcową (WW) oraz okresu po tej interwencji, poprzedzającego wizytę W0 dla IIEF-5 i Screening dla QEQ. Wykazano wysoce znaczącą statystycznie poprawę jakości wzdrodu po angioplastyce: w wartościach IIEF-5 średnio o $1,49 \pm 1,55$ punktu (WW: $9,25 \pm 4,44$ (95% CI, 8,04 – 10,47), W0: $10,74 \pm 4,14$ (95% CI: 9,60 – 11,88) (Tab. 9, Ryc. 10), w wartości QEQ średnio o $8,99 \pm 12,17\%$ (WW: $26,47 \pm 21,71$ (95% CI, 20,51 – 32,42); Screening: $35,46 \pm 20,28$ (95% CI, 29,86 – 41,05)) (Tab. 10, Ryc. 11) w całej badanej populacji ($p < 0,001$ dla obydwu testów).

Tab. 9. Porównanie wartości kwestionariusza IIEF-5 dla WW i W0 w całej badanej grupie.
Znamiennosc statystyczna różnicy pomiędzy ramionami $p < 0,001$.

IIEF-5	WW	W0	różnica
średnia	9,25	10,74	1,49
SD	4,44	4,14	1,55
95% CI	8,04 – 10,47	9,60 – 11,88	

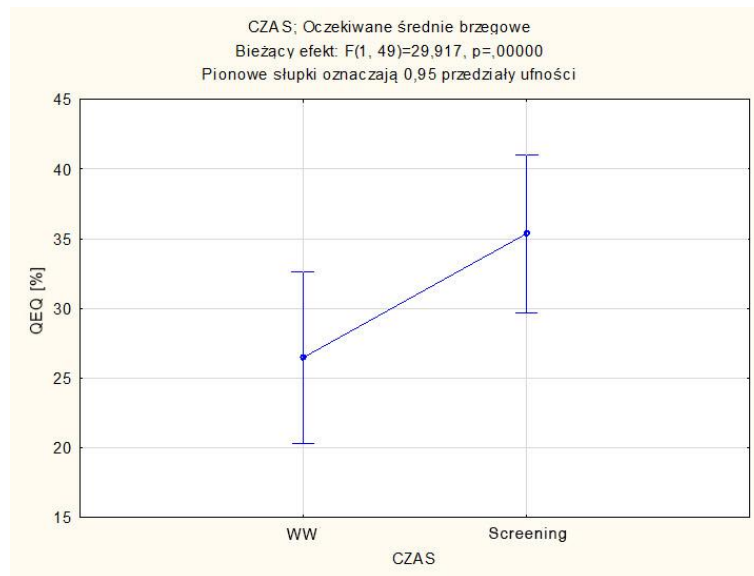
Ryc. 10. Porównanie wartości IIEF-5 dla WW i W0 w całej badanej grupie.



Tab. 10. Porównanie wartości kwestionariusza QEQ dla WW i Screening w całej badanej grupie.
Znamiennosc statystyczna różnicy pomiędzy ramionami $p < 0,001$.

QEQ	WW	Screening	różnica
średnia	26,47	35,46	8,99
SD	21,71	20,28	12,17
95% CI	20,51 – 32,42	29,86 – 41,05	

Ryc. 11. Porównanie wartości QEQ dla WW i Screening w całej grupie.



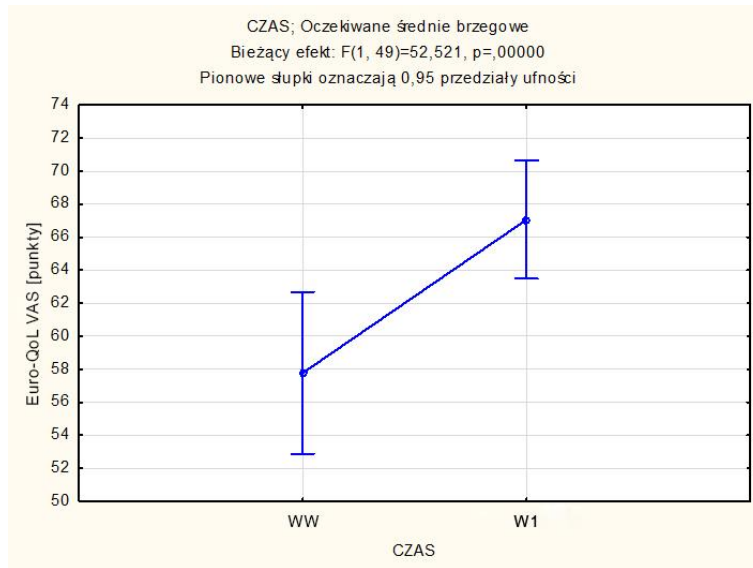
Wpływ angioplastyki wieńcowej na jakość życia

Podobnie jak w przypadku zaburzeń wzrodu angioplastyka wieńcowa przyczyniła się w badanej populacji do poprawy jakości życia. Wykazano to posługując się kwestionariuszem Euro-QoL Index oraz Euro-QoL VAS. Różnice pomiędzy wynikami tych kwestionariuszy pomiędzy okresem przed angioplastyką (wizyta WW) i po (wizyta W1) wynoszą: Euro-QoL Index wzrost o średnio $10,33 \pm 16,22\%$ (WW: $72,94 \pm 19,29$ (95% CI, 67,68 – 78,21); W1: $83,27 \pm 14,43$ (95% CI, 79,33 – 87,21) (Tab. 12, Ryc. 13) i Euro-QoL VAS wzrost o średnio $9,33 \pm 9,43$ punktu (WW: $57,72 \pm 17,47$ (95% CI, 52,95 – 62,49); W1: $67,05 \pm 12,60$ (95% CI, 63,61 – 70,50)) (Tab. 11, Ryc. 12) i są wysoce znamienne statystycznie (w obydwu przypadkach $p < 0,001$). Poprawę jakości życia odnotowano u 56,9% i 88,2% badanych, brak zmian 33,3% i 5,9%, pogorszenie 9,8% i 5,9% (odpowiednio dla Euro-QoL Index i Euro-QoL VAS).

Tab. 11. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL VAS dla WW i W1. Istotność statystyczna różnicy $p < 0,001$.

Euro-QoL VAS	WW	W1	różnica
średnia	57,72	67,05	9,33
SD	17,47	12,60	9,43
95% CI	52,95 – 62,49	63,61 – 70,50	

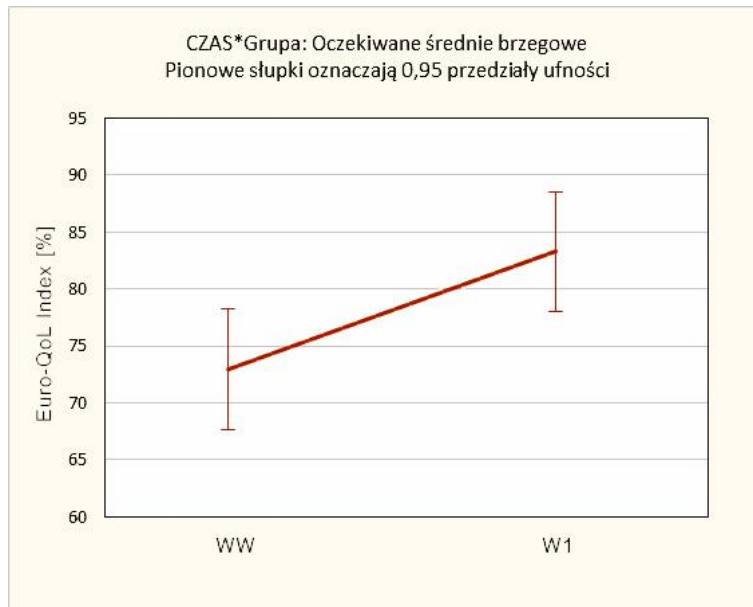
Ryc. 12. Porównanie wartości kwestionariusza Euro QoL VAS dla WW i W1.



Tab. 12. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL Index dla WW i W1. Istotność statystyczna różnicy $p < 0,001$.

Euro-QoL Index	WW	W1	różnica
średnia	72,94	83,27	10,33
SD	19,29	14,43	16,22
95% CI	67,68 – 78,21	79,33 – 87,21	

Ryc. 13. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL Index dla WW i W1.



Związek poprawy jakości życia i poprawy jakości wzrodu po angioplastyce wieńcowej

Oceniono korelację zmiany w czasie testu Euro-QoL ze zmianą w czasie wartości poszczególnych testów jakości wzrodu u chorych przed i miesiąc do dwóch po wykonanej angioplastyce wieńcowej. Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy poprawą wartości QEQ i obydwu obszarów Euro-QoL (dla Euro-QoL VAS $p < 0,001$, dla Euro-QoL Index $p < 0,001$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy poprawą wartości testu IIEF-5 a Euro-QoL Index ($p = 0,28$), natomiast dodatnia korelacja pomiędzy poprawą wartości testu IIEF-5 a Euro-QoL VAS była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$).

Związek między czynnikami ryzyka a nasileniem zaburzeń wzrodu i jakości życia

Wśród najczęściej opisywanych czynników wpływających na nasilenie i przebieg zaburzeń wzrodu znajdują się wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, BMI, obwód talii oraz profil lipidowy. W grupie włączonej do badania z powyższych parametrów wykazano na wizycie wstępnej istotną statystycznie korelację jedynie pomiędzy wartością kwestionariusza IIEF-5 a BMI ($p = 0,03$). Dla innych badanych czynników, przy założeniu korelacji jednoczynnikowej, związku tego nie wykazano. Nie udało się również stworzyć istotnego statystycznie modelu analizy wieloczynnikowej opisującego zależność jakości wzrodu stwierdzanego w chwili włączenia do badania od wyżej wymienionych czynników.

Pomimo braku istotnych korelacji powyższych czynników z ED, udało się wykazać istotny statystycznie związek jakości wzrodu (zarówno dla testu IIEF-5 jak i QEQ) z jakością życia (mierzoną przy pomocy kwestionariusza Euro-QoL VAS) oraz jakości życia z podawanym w wywiadzie nasileniem uzależnienia od tytoniu (w paczko-latach). Korelacja jakości życia z jakością wzrodu jest dodatnia: więcej punktów w testach ED wiąże się z lepszym QoL (dla IIEF-5: $p < 0,01$, dla QEQ: $p = 0,02$), a z ilością paczko-lat ujemna: im więcej i dłużej badany palił tym jego subiektywna jakość życia była niższa ($p = 0,03$). Równocześnie brak korelacji pomiędzy ilością paczko-lat a jakością wzrodu sugeruje niezależny od ED wpływ palenia na jakość życia. Fakt, że w badaniu nie stwierdzono opisywanego w literaturze wpływu palenia na ED może wiązać się

liczebnością grupy badanej. Hipotezy te znajdują pośrednie potwierdzenie w wynikach regresji liniowej badającej sumaryczny wpływ obu tych parametrów na jakość życia. Statystyczna znamienność wpływu ilości paczko-lat w analizie wieloczynnikowej nie zmienia się ($p = 0,03$), natomiast wpływ ED na QoL jest silniejszy jeśli badamy go łącznie z wpływem palenia ($p < 0,01$).

Związek między czynnikami ryzyka a poprawą zaburzeń wzroku

Zbadano korelację pomiędzy czynnikami opisywanymi w literaturze jako wpływające na nasilenie i przebieg zaburzeń wzroku a zmianą ED w czasie w populacji badanej w ciągu całego badania. W ciągu pierwszych dwóch miesięcy po angioplastyce wieńcowej nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu żadnego z tych czynników na poprawę jakości wzroku. Znamienna statystycznie korelacja pojawia się dopiero po około 110 dniach.

Porównując różnicę w wartości testów jakości wzroku pomiędzy WW i W2 wykazano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy BMI a różnicą w IIEF-5 ($p = 0,02$), obwodem talii a różnicą w IIEF-5 ($p = 0,03$) i QEQ ($p = 0,02$) oraz stężeniem trójglicerydów w surowicy a różnicą w IIEF-5 ($p = 0,02$) i QEQ ($p = 0,01$).

Wykazano również znamiennej ujemnej korelację pomiędzy wstępnymi wartościami obydwu testów jakości wzroku, a późniejszym wzrostem ich wartości. I tak niska wartość IIEF-5 koreluje z poprawą w zakresie samego IIEF-5 ($p = 0,03$), jak i QEQ ($p = 0,03$). Również niska wartość QEQ na wizycie wstępnej koreluje z jego istotną statystycznie poprawą po około 100 dniach ($p < 0,01$) i nieistotną statystycznie poprawą IIEF-5 ($p = 0,09$). Przeciwnie do pozostałych badanych parametrów, dla których istotność pojawia się po dłuższym czasie, można wykazać korelację niskiej wartości testu QEQ na wizycie wstępnej z poprawą jakości wzroku już po miesiącu od angioplastyki wieńcowej. Istotny statystycznie związek niskiej początkowej wartości QEQ i poprawy ED w tym okresie można wykazać dla zmiany w czasie w zakresie obydwu testów (QEQ: $p < 0,01$, IIEF-5: $p < 0,01$).

Równocześnie, wykorzystując regresję liniową, stworzono model wiążący wiek, BMI oraz stężenie HDL i trójglicerydów w surowicy podczas włączenia do badania (WW) z poprawą jakości wzroku w trakcie całego badania (istotność statystyczna modelu $p < 0,001$). Zgodnie z tym modelem wymienione parametry wpływają w 33% na

ostateczną poprawę ED mierzoną kwestionariuszem IIEF-5, przy czym bardziej istotny statystycznie wpływ na model ma BMI i stężenie HDL (odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,01$) niż stężenie trójglicerydów w surowicy i wiek (odpowiednio $p = 0,01$ i $p = 0,02$). Po dodaniu informacji z randomizacji zmienność różnicy w początkowym i końcowym wyniku IIEF-5 model tłumaczył w 65% ($R^2=0,655$ w teście ANCOVA). Pomimo uwzględnienia wielu innych parametrów wstępnych opisujących stan kliniczny badanego, nie znaleziono czynnika wpływającego w istotny sposób na pozostałe 35% zmienności. Do stworzonego modelu nie wносиły dodatkowych informacji inne parametry jak: obwód talii, cholesterol całkowity, stężenie LDL, ilość zajętych naczyń wieńcowych i choroby współistniejące.

Bezpieczeństwo stosowania leku sildenafil

Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu oceniano na podstawie standardowych badań wykonywanych u chorego z CAD. Są to: wywiad w kierunku działań niepożądanych, EKG spoczynkowe oraz próba wysiłkowa i badania laboratoryjne.

Działania niepożądane

Z całej populacji badanej objawy niepożądane na wizycie W2 zgłosiło 8 badanych: 5 w ramieniu z sildenafilem (2 osoby – okresowe uczucie gorąca na twarzy „flush”, 1 osoba – słabo nasilone dolegliwości bólowe okolicy czołowej, 1 osoba – krótkotrwałe miernie nasilone bóle głowy, 1 osoba – zawroty głowy) i 3 w ramieniu z placebo (1 osoba – trudności z zasypianiem, 2 osoby – okresowe uczucie gorąca na twarzy „flush”). Dodatkowo 9 badanych zgłosiło dolegliwości, które w ich ocenie wystąpiły w trakcie badania, ale nie wiązały się z terapią sildenafilem / placebo. W ramieniu z sildenafilem było to 5 badanych (1 osoba – zaburzenia ruchomości ręki lewej, 1 osoba – zgaga, 1 osoba – kilkuminutowe niemiernie bicia serca, 1 osoba – duszność przy dużym wysiłku, 1 osoba – okresowe uczucie duszności), w ramieniu z placebo było to 4 badanych (1 osoba – bóle okolicy lędźwiowej kręgosłupa, 1 osoba – bóle stawów kolanowych, 1 osoba – nasilenie odczuwanego przed badaniem zmęczenia podczas wysiłku, 1 osoba – okresowe zawroty głowy).

Badanie elektrokardiograficzne spoczynkowe i próba wysiłkowa

Kontrola bezpieczeństwa stosowania leku sildenafil w badanej grupie chorych opierała się również na ocenie EKG spoczynkowego i wysiłkowego. W tym celu porównano zapisy spoczynkowego EKG z wizyty W0 (sprzed randomizacji) i W2 dla poszczególnych badanych nie stwierdzając zmian mogących świadczyć o nasileniu choroby wieńcowej. Porównano również wyniki prób wysiłkowych na bieżni ruchomej z wizyty W0 i W2 dla poszczególnych chorych. W ocenie uwzględniono obciążenie (w MET) osiągnięte przez badanego, czas do wystąpienia punktów końcowych badania oraz wynik badania zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (39). Jedynie w dwóch przypadkach odnotowano na wizycie W2 mniejsze uzyskane obciążenie MET w porównaniu do W0 – oba w ramieniu placebo. U 7 badanych odnotowano skrócenie czasu próby (6 w ramieniu z placebo i jeden w ramieniu z sildenafilem). Wynik wszystkich prób wysiłkowych na wizycie W2, z wyjątkiem jednej elektrokardiograficznie dodatniej w ramieniu z placebo, oceniono jako klinicznie i elektrokardiograficznie ujemny.

Badania laboratoryjne

Dla obydwu ramion badania porównano wartości badań laboratoryjnych na wizycie W2 (Tab. 13) nie stwierdzając różnic istotnych statystycznie.

Tab. 13. Charakterystyka wartości badań laboratoryjnych na wizycie W2 w obu ramionach badania.

Badanie lab.	placebo		sildenafil		p
	średnia	SD	średnia	SD	
Na [mmol/l]	139,09	3,15	138,32	2,97	0,31
K [mmol/l]	4,27	0,48	4,16	0,34	0,61
Mocznik [mmol/l]	5,92	1,02	6,15	1,36	0,51
Kreatynina [mmol/l]	98,61	24,31	92,90	17,33	0,49
GFR (MDRD)	76,05	15,66	81,38	21,24	0,53
Kwas moczowy [mmol/l]	306,60	63,29	321,88	67,74	0,45
Glu [mg/dl]	5,92	0,83	5,77	1,23	0,12
ATAT [U/l]	36,80	15,10	34,27	14,95	0,55
CRP [mg/l]	5,47	1,68	5,08	2,45	0,37
CPK [U/l]	87,33	42,55	98,62	91,85	0,74
CK-MB [U/l]	8,89	4,54	7,60	4,44	0,29
Cholesterol [mmol/l]	4,40	1,18	4,51	0,86	0,72
HDL [mmol/l]	1,31	0,54	1,19	0,32	0,48
LDL [mmol/l]	2,48	0,86	2,43	0,85	0,84
3glic [mmol/l]	1,67	0,50	1,80	0,50	0,36

Dyskusja

Wpływ leku sildenafil na zaburzenia wzwodu po angioplastyce wieńcowej

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zaburzeń wzwodu inhibitorami 5-fosfodiesterazy u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zostały wielokrotnie potwierdzone w literaturze, zarówno w pracach oryginalnych jak i w metaanalizach. Stały się one podstawą stworzenia wytycznych przez Konferencję Princeton (11, 27, 49), które zostały następnie zaakceptowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne. Nie ma natomiast w dostępnej literaturze badań dotyczących leczenia ED u chorych bezpośrednio po angioplastyce wieńcowej.

W tej pracy wykazana została wysoka skuteczność i bezpieczeństwo sildenafilu u takich chorych. Ograniczeniami badania była niewielka grupa i brak oceny poziomu testosteronu, jego mocną stroną był fakt, że badanie to było prospektywne i randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Wpływ leku sildenafil na jakość życia po angioplastyce wieńcowej

Istnieje kilka prawdopodobnych mechanizmów poprawy jakości życia po zastosowaniu inhibitorów PDE-5 u badanych ze stwierdzonymi chorobami układu krążenia. Na pierwszym miejscu można wymienić poprawę jakości erekcji i w konsekwencji poprawę jakości współżycia. Wiąże się to z jednej strony ze znaczącym wpływem sfery seksualnej na QoL, z drugiej strony z wysokim odsetkiem zaburzeń wzwodu u chorych z chorobami układu krążenia.

Związek pomiędzy poprawą jakości wzwodu a poprawą funkcji psychospołecznych podkreślają Montorsi, Padma-Nathan i Glina we wnioskach ze swojej metaanalizy (50). Obejmowała ona 33 badania sildenafilu fazy drugiej, trzeciej i czwartej, z których większość była prospektywna i randomizowana z użyciem placebo. Wśród kilku różnych ankiet zastosowanych w tych badaniach w tym jakości wzwodu, jakości życia i zadowolenia z leczenia, duże znaczenie miały IIEF-5 oraz EDITS. Podobny wniosek o związku poprawy jakości wzwodu z poprawą jakości życia i redukcji depresji wyciągają Al-Ameri i Kloner w swoim podsumowaniu dotyczącym roli inhibitorów PDE-5 u

chorych z ED i niewydolnością serca (51). Opierają się oni głównie na badaniu Webster'a i wsp. (52) oraz Guazzi'ego i wsp. (53). Obydwa te badania są prospektywne, randomizowane, z użyciem placebo. Obydwa zostały przeprowadzone na kilkudziesięciosobowych grupach (odpowiednio $n = 35$ i $n = 23$).

Zarówno Webster i Guazzi jak i Al-Ameri i Kloner w mechanizmie poprawy jakości życia po wdrożeniu sildenafilu postulują nie tylko poprawę jakości wzrodu, ale również zmniejszenie nasilenia objawów niewydolności krążenia i związanego z nią nadciśnienia płucnego. Poprawa w zakresie nadciśnienia płucnego nie wymaga omówienia – sildenafil jest lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu, natomiast zmniejszenie nasilenia przewlekłej niewydolności krążenia jest wciąż przedmiotem badań. Mechanizm, w którym inhibitory PDE-5 wpływają na przebieg i objawy tej choroby jest najpewniej wieloczynnikowy. Sildenafil ma podobny efekt na pre-load i after-load jak klasycznie stosowane leki. Badany jest równocześnie wpływ sildenafilu bezpośrednio na komórkę myocardium: poprawę jej kurczliwości i zmniejszenie nasilenia przerostu mięśnia sercowego (51). Wyniki badań są kontrowersyjne, na przykład ostatnie duże prospektywne badanie kliniczne nie potwierdziło poprawy wydolności wysiłkowej czy objawów klinicznych po leczeniu sildenafilem u chorych z niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową (54).

Trzecim mechanizmem mogącym odpowiadać za poprawę jakości życia w badanej grupie chorych jest postulowany w ostatnich latach wpływ inhibitorów PDE-5 na objawy związane z dolnymi drogami moczowymi. Liczne badania kliniczne i jedna metaanaliza (55) wykazały skuteczność tej grupy leków w tym wskazaniu. Stały się one podstawą wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, w których stwierdzono, że PDE-5i zmniejszają objawy z dolnych dróg moczowych o dużym i średnim stopniu nasilenia. Dotyczy to zarówno objawów związanych z fazą opróżniania jak i wypełniania pęcherza, rozpoznanych u chorych z zaburzeniami wzrodu jak i bez takich zaburzeń. W chwili obecnej na terenie Europy, ale nie w Polsce, zarejestrowany jest w tym wskazaniu jedynie tadalafil. W mechanizmie działania postuluje się zmniejszenie napięcia wypieracza pęcherza oraz stercza i cewki, modulację neuronów rdzenia kręgowego oraz neurotransmiterów cewki, stercza i pęcherza zarówno przez sam inhibitor PDE-5 jak i tlenek azotu. Dodatkowymi możliwymi mechanizmami są poprawa ukrwienia i zmniejszenie nasilenia stanu zapalnego dolnych dróg moczowych (56).

W omawianym badaniu poprawa QoL w ramieniu sildenafil była znamienne statystycznie większa niż w ramieniu placebo. Znamienne różnice między ramionami odnotowano także dla testu satysfakcji z leczenia EDITS. Stosowanie innych kwestionariuszy w przytaczanych wyżej badaniach uniemożliwia bezpośrednie porównanie, jednak wyniki te są porównywalne do opisywanych w literaturze. Oznacza to, że zmiana jakości życia w wyniku leczenia sildenafil u chorych z zaburzeniami wzrodu, po angioplastyce wieńcowej wykazuje zbliżoną tendencję jak w pozostałych grupach chorych z chorobami układu krążenia.

Wpływ angioplastyki wieńcowej na zaburzenia wzrodu

W badaniu uzyskano zmienną poprawę jakości wzrodu w 4 do 6 tygodni po wykonaniu angioplastyki wieńcowej. Złożoność życia seksualnego skutkuje różnorodnością mechanizmów mogących tłumaczyć ten efekt. Mechanizm bezpośredniego wpływu poprawy funkcji krążenia wieńcowego na ED postuluje Akdemir i wsp (29). Uważa on, że lepsza jakość mikrokrążenia mięśnia sercowego po leczeniu zabiegowym i co za tym idzie zmniejszone wydzielanie substancji wazoaktywnych skutkuje mniejszym ich wpływem na pozostałe narządy, w tym poprawą na poprawę przepływu krwi przez naczynia prącia. Bezpośredni wpływ zmniejszenia perfuzji mięśnia sercowego w mechanizmie dezaktywacji tlenu azotu przez wolne rodniki uwalniane z uszkodzonego myocardium postuluje też Rastogi i wsp. (20). Można wnioskować, że ograniczenie obszaru uszkodzenia powinno się przyczynić do zmniejszenia nasilenia ED. Z drugiej strony jakość wzrodu pośrednio zależy również od kondycji psychicznej mężczyzny, od jego pewności co do swoich możliwości seksualnych. W 1977 roku Kavanagh i Shephard opisali przyczyny pogorszenia jakości stosunku po zawale mięśnia sercowego (57). Okazuje się, że wśród 26 chorych zgłaszających utrzymującą się arytmie lub objawy stenokardialne, 10 za główną przyczynę pogorszenia jakości stosunku podało właśnie te objawy, a 16 obawę (swoją lub partnerki), że stosunek wywoła kolejny zawał. Z kolei z 81 chorych, u których stosunek po zawale uległ pogorszeniu: 44% jako przyczynę podało obawę swoją lub żony, związaną z mogącymi wystąpić objawami kardiologicznymi, 38% utratę libido a 19% kombinację powyższych czynników. Wśród chorych badanych przez Papadopoulos'a i wsp. 28% z 44 chorych z CAD jako przyczynę braku aktywności seksualnej podało przeżyty zawał serca lub objawy stenokardialne, a 11% zaburzenia wzrodu (34).

Jak widać lęk przed dolegliwościami związanymi z dysfunkcją mięśnia sercowego wpływa w istotny sposób na pogorszenie jakości stosunku. Z drugiej strony lęk ten skutkuje obniżeniem jakości życia, a brak pewności co do swoich możliwości seksualnych może prowadzić u mężczyzny do zaburzeń wzdodu. Dodatkowo nasilenie choroby wieńcowej wiąże się z obniżeniem tolerancji wysiłku. Wszystkie te czynniki skutkują pogorszeniem jakości stosunku – pojawia się sprzężenie zwrotne. Angioplastyka wieńcowa przez poprawę ukrwienia mięśnia sercowego nie tylko zmniejsza bezpośredni wpływ substancji wazoaktywnych na naczynia prącia, ale również przez redukcję objawów ze strony układu krążenia, poprawę tolerancji wysiłku i ogólną poprawę jakości życia może prowadzić do poprawy jakości stosunku i zmniejszenia ED.

Pomimo potwierdzonego związku choroby wieńcowej i zaburzeń wzdodu, oraz wysokiego prawdopodobieństwa wpływu jej leczenia na poprawę ED, ilość badań opisująca zależność pomiędzy przebytą angioplastyką wieńcową a zaburzeniami wzdodu jest skąpa.

Ortiz i wsp. badając zależność pomiędzy ED a upośledzeniem perfuzji mięśnia sercowego zebrał w wywiadzie obok informacji o chorobach współistniejących i przebyłym zawale mięśnia sercowego również te dotyczące przebytego PCI (30). Stwierdził, że w grupie chorych z ED, PCI wykonano istotnie częściej (26,3% i 14,0% $p = 0,01$), pomimo braku różnicy w perfuzji mięśnia sercowego u chorych z i bez PCI w wywiadzie. Wydaje się, że nasuwający się wniosek o negatywnym wpływie angioplastyki na jakość wzdodu stoi w sprzeczności z wynikami mojego badania. W tym badaniu jednak prospektywnie porównane zostało nasilenie zaburzeń wzdodu przed i po angioplastyce wieńcowej, podczas gdy w pracy Ortiz'a i wsp. porównano retrospektywnie chorych, którzy przeszli PCI z niemającymi tego zabiegu w wywiadzie. Z badania Ortiz'a i wsp. nie wynika zatem, że PCI skutkuje nasileniem ED, co stało by w sprzeczności z moim badaniem, a jedynie, że chorzy, którzy w przeszłości wymagali wykonania angioplastyki (a więc najpewniej mieli bardziej zaawansowaną chorobę wieńcową) mają obecnie gorszą jakość wzdodu. Nie wyklucza to jednak, opisanej w moim badaniu, poprawy ED po przebytej w tej grupie chorych angioplastyce.

Stwierdzony w moim badaniu pozytywny wpływ PCI na jakość wzdodu znajduje potwierdzenie we wnioskach z badania Akdemir'a i wsp. (29). Porównał on prospektywnie wpływ angioplastyki wieńcowej i zachowawczego leczenia trombolitycznego na ED po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST

(STEMI). U badanych nie wdrożono leczenia zaburzeń wzrodu. Stwierdzono w ramieniu leczonym inwazyjnie zarówno statystycznie mniejszą częstość występowania ED (56% i 81%, $p = 0,03$) jak i statystycznie większą średnią wartość IIEF-5 (26% i 19% $p = 0,02$). 7% różnica w wartości IIEF-5 jest zbliżona do 5,2% poprawy w wartości tego testu po PCI wykazanej w moim badaniu. Wyników tych nie da się jednak porównać bezpośrednio. Po pierwsze, w badaniu Akdemir'a do oceny zaburzeń wzrodu użyto 30 punktowej skali ED opierając się na 5 z 15 pytań kwestionariusza IIEF-15 (58), które, pomimo że zbliżone, nie są identyczne z zastosowanym w omawianym badaniu kwestionariuszem IIEF-5. Po drugie, badani przebyli STEMI co najprawdopodobniej przyczyniło się do nasilenia ED w obu ramionach: po leczeniu trombolitycznym 20%, po PCI 6,7% i to jest właściwy parametr, który można porównać z 5,2% poprawą wykazaną w moim badaniu. Podobnie nasilenie ED wykazał Johnston i wsp. na podstawie listowej ankiety (35), ale również w tym badaniu nasilenie ED było istotnie mniejsze po leczeniu interwencyjnym (10% vs 28%). Różnicę w jakości wzrodu pomiędzy PCI a terapią doustną Akdemir tłumaczy lepszą jakością mikrokrążenia mięśnia sercowego po leczeniu zabiegowym i co za tym idzie zmniejszonym wydzielaniem substancji wazoaktywnych i mniejszym ich wpływem na pozostałe narządy. Autorzy postulując ten niewątpliwie interesujący mechanizm i nie uwzględniając równocześnie innych omawianych powyżej czynników, w pewnym sensie uzasadniają opisywane w ich pracy pogorszenie jakości wzrodu. Biorąc jednak pod uwagę złożoność relacji seksualnej oraz wpływ choroby wieńcowej na ten aspekt życia, takie rozumowanie wydaje się być uproszczone.

W częściowej opozycji do wyników badań Akdemir'a są prace autorstwa Lukkarinen H. i Lukkarinen O. (31). W prospektywnym, nierandomizowanym badaniu klinicznym, z grupą kontrolną, wykazali istotną statystycznie poprawę funkcji seksualnych 8 lat po PCI i CABG ($n = 101$, 52% przed i 59% po zabiegu, $p = 0,02$), oraz ich pogorszenie w grupie kontrolnej leczonej zachowawczo.

Utrzymanie się funkcji seksualnych po PCI na poziomie populacji zdrowej opisał też Westin i wsp. (32). Stosował on ankietę zawierającą dwa pytania o zadowolenie ze stosunku i jedno o wtórną do choroby wieńcowej zmianę zainteresowania życiem seksualnym. W przypadku chorych po PCI różnice w wyniku ankiety w porównaniu do populacji kontrolnej (zdrowi) były nieznamiennie statystycznie zarówno po miesiącu jak i po roku ($p = 0,09$ i $p = 0,95$). Natomiast w grupie chorych po zawale leczonym zachowawczo jak i po CABG wyniki po 1 i 12 miesiącach były istotnie gorsze

($p < 0,001$). Wyniki te nie tylko wpisują się pomiędzy badania wykazujące, że angioplastyka wieńcowa może przyczynić się do poprawy jakości wzrodu, wskazują również różnicę pomiędzy PCI a pomostowaniem aortalno wieńcowym w aspekcie ED. To może tłumaczyć opisane powyżej pogorszenie jakości wzrodu po CABG wykazane przez Papadopoulos'a i wsp. (34) czy Johnston'a i wsp. (35). Niestety niewielka liczba badanych poddanych PCI: 18 chorych w tym 12 mężczyzn, nie pozwala na uogólnienie wyników. Westin i wsp. opisał też chorych, którzy przeszli zawał mięśnia sercowego i w trakcie rocznej obserwacji zostali poddani interwencji wieńcowej: 9 PCI i 39 CABG. U wszystkich tych badanych stwierdził on zarówno nasilenie objawów CAD jak i spadek jakości życia w tym satysfakcji z życia seksualnego. Obserwacja ta jest pozornie przeciwstawna z wynikami zarówno omawianego badania jak i pozostałych wykazujących poprawę ED po PCI. Takie zestawienie jest jednak nieprawidłowe. Po pierwsze oba rodzaje interwencji wieńcowej zostały w tym wypadku opisane łącznie, co w świetle wcześniejszych obserwacji i przewagi ilościowej CABG w tej grupie nie pozwala wyciągnąć wniosków o wpływie PCI. Dodatkowo w moim badaniu u chorych, którzy przebyli wcześniej MI średni czas pomiędzy tym incydentem a angioplastyką wynosił 3,3 roku w ramieniu z placebo i 2,8 roku w ramieniu z sildenafilem, podczas gdy u Westin'a badani najpierw przebyli ostry incydent wieńcowy skutkujący opisanym obniżeniem jakości życia w tym życia seksualnego, a następnie w ciągu niespełna roku przeszli interwencję wieńcową. Tak krótki odstęp pomiędzy traumatycznymi dla badanego zdarzeniami mógł mieć negatywny wpływ zarówno na QoL jak i jakość stosunku.

Porównanie tego badania z badaniem Akdemir'a utrudnia fakt użycia w nim tylko jednego pytania o satysfakcję seksualną w miejsce normalizowanego kwestionariusza IIEF, ale zasadniczą różnicą jest brak ostrego incydentu wieńcowego. Badani mieli wykonywaną procedurę planowo.

Choroba wieńcowa nasila zaburzenia wzrodu, jest to fakt wielokrotnie potwierdzony w literaturze, przy czym nasilenie ED może zależeć od rozległości niedokrwienia (18, 46). Istnieje jedynie niewielka ilość badań oceniająca wpływ inwazyjnej poprawy ukrwienia mięśnia sercowego na jakość życia seksualnego i jakość wzrodu w szczególności. Badania te istotnie różnią się metodologią: sposobem oceny ED, grupą badanych, rodzajem interwencji wieńcowej i trybem jej wykonania (pilny czy planowy). Z tego powodu ich porównanie jest bardzo utrudnione. Wydaje się jednak, że

leczenie zabiegowe choroby wieńcowej zmniejsza nasilenie ED. Choć nie jest to jednoznaczne, wydaje się, że nasilenie dysfunkcji wzrodu jest mniejsze po PCI w porównaniu z CABG. Jednym z czynników wpływających na tą różnicę jest zapewne zastosowanie krążenia pozaustrojowego, które w badaniu Foruzan-Nia (33) w istotny sposób pogarszało jakość erekcji.

Wszystkie powyższe czynniki mogą tłumaczyć różnice w wynikach pomiędzy badaniami wykazującymi zmniejszenie objawów ED po interwencji wieńcowej (co stwierdzono również w tym badaniu), a pracami, w których obserwowano efekt przeciwny.

Wpływ angioplastyki wieńcowej na jakość życia

W dostępnej literaturze nie znaleziono badań łączących ocenę wpływu angioplastyki wieńcowej na jakość erekcji i jakość życia. W większości badań stosowano testy opisujące przede wszystkim jakość życia związaną z objawami ze strony układu krążenia.

W krakowskiej Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CM UJ Przewłocki i wsp. (59) przebadali 447 chorych (w tym 353 mężczyzn) poddanych angioplastyce wieńcowej za pomocą opracowanego w tym celu kwestionariusza średnio 5,5 roku po PCI. U 85,7% chorych wykazano trwałą poprawę ogólnej jakości życia, u 11,8% nie odnotowano zmian, a tylko 2,3% zgłosiło pogorszenie. W odniesieniu do funkcji seksualnych mężczyzn poprawę po 5,5 roku odnotowano u 15,2%, u 63,1% brak zmian, a pogorszenie u 17,2%. Ogólna zmiana QoL wykazuje tendencję zbliżoną do wyników Euro-QoL VAS i Euro-QoL Index opisywanych w moim badaniu, odpowiednio: poprawa u 56,9% i 88,2% badanych, brak zmian 33,3% i 5,9%, pogorszenie 9,8% i 5,9%. Ze względu na ogólny charakter pytania o funkcje seksualne nie ma możliwości bezpośredniego porównania tych wyników do kwestionariuszy jakości wzrodu stosowanych w moim badaniu. Zastanawia jednak fakt, że jednym z elementów poprawy QoL u prawie 86% badanych nie była poprawa funkcji seksualnych – istotnego składnika jakości życia (poprawa QoL w 85,7%, poprawa funkcji seksualnych w 15,2%).

Belardinelli i wsp. (60) przebadał prospektywnie 118 chorych po PCI w aspekcie jakości życia. Porównał on grupę, w której wdrożono program ćwiczeń z grupą niećwiczącą, przy użyciu dwóch kwestionariuszy QoL: (Duke Activity Status Index (DAS) i MOS short-form General Health Survey (MOS SF-36)). Chorych badano

trzykrotnie: po PCI, oraz 6 i 12 miesięcy później. W grupie ćwiczącej wykazał on poprawę jakości życia w trakcie całego okresu obserwacji. W grupie niećwiczącej po 6 miesiącach QoL utrzymywał się na tym samym poziomie, by po roku ulec pogorszeniu. Interesującym wydaje się fakt, że za pogorszenie QoL odpowiada w tym ramieniu badania głównie nasilenie bólu, oraz w mniejszym stopniu ogólna percepcja zdrowia oraz sfera emocjonalna. Poprawie natomiast ulega sfera fizyczna i socjalna testu MOS SF-36. Co więcej, bez uwzględnienia dolegliwości bólowych suma pozostałych parametrów QoL jest w tym ramieniu wyższa po pół roku, a po roku porównywalna z wyjściową. Wyniki badania Belardinelli'ego (w szczególności na wizycie drugiej) są więc, co do zasady, zbieżne z wynikami tego badania.

Istnieje wiele badań wykazujących poprawę jakości życia po PCI. Większość z nich bazuje na kwestionariuszu SAQ (Seattle Angina Questionnaire), którego ocena QoL opiera się w dużej mierze na dolegliwościach ze strony układu krążenia. Ustąpienie tych dolegliwości po inwazyjnym leczeniu choroby wieńcowej skutkuje znacznym wzrostem średniej wartości punktowej tego kwestionariusza (61). W badaniach, w których do oceny QoL użyto kwestionariusza Euro-QoL, zawierającego pytania zorientowane bardziej ogólnie, wzrost jakości życia po angioplastyce wieńcowej jest zazwyczaj mniejszy.

Denvir i wsp. (62) posługując się kwestionariuszem Euro-QoL (zarówno częścią opisową jak i skalą analogową) wykazał poprawę jakości życia po 12 miesiącach od angioplastyki wieńcowej. Zasadniczym celem pracy było porównanie dwóch grup chorych obu płci, o różnym statusie społecznym i zbadanie wpływu tego statusu na zmianę jakości życia po PCI. Z tego powodu pomimo ewidentnej poprawy indeksu Euro-QoL: $20 \pm 35\%$ i $15 \pm 40\%$ (odpowiednio grupa o wysokim i niskim statusie społecznym) oraz Euro-QoL VAS: $14,9 \pm 24$ punkty i $4,8 \pm 28$ punktów nie ma możliwości przytoczenia istotności statystycznych tych wartości. W badaniu autorzy podają jedynie istotność statystyczną różnic pomiędzy badanymi grupami, co stanowi punkt końcowy badania. Biorąc pod uwagę liczebność grup włączonych do badania odpowiednio $n = 876$ i $n = 462$ można wyliczyć, że średni wzrost wartości Euro-QoL Index to około 18% a Euro-QoL VAS około 11,5 punktu. Są to wartości nieco większe od stwierdzonych w moim badaniu odpowiednio: $10,33 \pm 16,22\%$ i $9,33 \pm 9,43$ punktu.

Serruys i wsp. w prospektywnym, randomizowanym badaniu porównuje jakość życia chorych po PCI i CABG. Autorzy podają istotności statystyczne pomiędzy ramionami badania, nie oceniając ich, podobnie jak w badaniu Denvir'a, w zakresie

poprawy pomiędzy poszczególnymi wizytami. Niemniej, pomimo znacznie większej grupy poddanej PCI ($n = 600$) wartości testu Euro-QoL badania Serruys'a i omawianego badania są zbliżone. Euro-QoL VAS wzrósł z 58 ± 19 punktów do 75 ± 16 punktów po miesiącu, co stanowi większą wartość w porównaniu do omawianego badania (z 58 ± 17 punktów do 67 ± 13 punktów po półtora miesiąca), natomiast Euro-QoL Index wzrósł z $69 \pm 20\%$ do $84 \pm 16\%$ co pokrywa się z wynikami omawianego badania (z $73 \pm 19\%$ do $83 \pm 14\%$ po półtora miesiąca).

Poprawa jakości życia po PCI wykazana w tym badaniu znajduje swoje potwierdzenie w literaturze. Dodatkowym elementem, który omawiane badanie wnosi, jest istotna statystycznie korelacja pomiędzy poprawą QoL a poprawą jakości wzwodu u chorych po PCI. Zależność jakości życia i jakości wzwodu w populacji ogólnej jest naukowo potwierdzona, nie znaleziono natomiast badań omawiających ten problem u chorych po angioplastyce wieńcowej. Stwierdzona w tym badaniu korelacja pomiędzy poprawą QoL i poprawą ED sugeruje związek między tymi wartościami, nie pozwala natomiast ustalić zależności przyczynowo-skutkowej. Należy domniemywać, że w grupie chorych po PCI, podobnie jak w populacji ogólnej, zależność ta jest obustronna: poprawa jakości życia wpływa na poprawę ED, natomiast satysfakcjonujący stosunek seksualny, możliwy przy prawidłowym wzwodzie, jest istotnym elementem jakości życia.

Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu po angioplastyce wieńcowej

Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu u chorych z chorobą niedokrwienną serca było przedmiotem wielu badań. Stały się one podstawą do wydania zaleceń przez kolejne Konferencje Konsensusu Princeton. Pomimo, że według tych zaleceń przebyta skuteczna rewaskularyzacja jest podstawą do kwalifikacji chorego do grupy niskiego ryzyka, w dostępnej literaturze nie znaleziono badań bezpieczeństwa stosowania sildenafilu po PCI.

Monografia produktu Viagra (sildenafil) (63) wylicza 13 powikłań, które wystąpiły w badaniach drugiej i trzeciej fazy z częstością większą niż 2%. Jedno z nich: infekcja dróg oddechowych wystąpiło z częstością mniejszą niż placebo (odpowiednio 4,2% i 5,4%). Pozostałe to: ból i zawroty głowy, uczucie gorąca - zaczerwienienie twarzy (flush), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (dyspepsja), przekrwienie błony śluzowej nosa, objawy grypopodobne, zakażenie dróg moczowych, łagodne i przejściowe zaburzenia widzenia, biegunka, wysypka, ból pleców, bóle stawów. Spośród nich tylko 4

wystąpiły z częstością większą niż 4%, są to: ból głowy 15,8%, zaczerwienienie twarzy (flush) 10,5%, dyspepsja 6,5%, przekrwienie błony śluzowej nosa 4,2%. Istnieją opisy przypadków, w których po użyciu leku wystąpiły istotne klinicznie objawy ze strony układu krążenia w tym: zawał serca, nagły zgon sercowy, arytmia komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy i przemijające objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. Większość z tych pacjentów miała czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Większość z tych zdarzeń wystąpiło w trakcie lub krótko po aktywności seksualnej, jedynie w kilku aktywność seksualna nie miała miejsca. Część z nich wystąpiło kilka godzin do kilku dni po zastosowaniu leku i dla nich wykazanie związku przyczynowo-skutkowego nie było możliwe.

Większość raportowanych w literaturze, sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych wynika raczej z wysiłku fizycznego związanego z aktem seksualnym niż bezpośrednio z działania ubocznego sildenafilu. Dlatego przed wdrożeniem terapii tym lekiem istotne jest zastosowanie kryteriów Konsensusu Princeton, co też uczyniono przy włączaniu chorych do tego badania. Raportowane w tym badaniu działania niepożądane były niewielkie i przemijające. Pokrywały się one z najczęściej wykazanymi w badaniach drugiej i trzeciej fazy i dotyczyły głównie zaczerwienienia twarzy oraz bólu i zawrotów głowy. Kilku chorych zgłosiło okresowe obniżenie tolerancji wysiłku, nie wiążąc tego z bezpośrednim podaniem leku. Pomimo, że grupę badaną stanowili jedynie chorzy z chorobą wieńcową, nie stwierdzono ani jednego z nasilonych, istotnych klinicznie objawów ze strony układu krążenia.

Wnioski

1. Sildenafil stosowany u mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową, u których wykonana została angioplastyka wieńcowa, wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu zaburzeń wzrodu.
2. Stosowanie sildenafilu u chorych po przebytej angioplastyce wieńcowej, kwalifikujących się do grupy niskiego ryzyka leczenia zaburzeń wzrodu, jest związane z niską częstością występowania działań niepożądanych.
3. Po wykonaniu angioplastyki wieńcowej u chorych z chorobą niedokrwienną serca współistniejącą z zaburzeniami wzrodu dochodzi do istotnego zmniejszenia nasilenia zaburzeń erekcji.
4. Stosowanie sildenafilu w tej grupie chorych istotnie poprawia jakość życia i powoduje znamienne większe subiektywne zadowolenie z leczenia w porównaniu do placebo.

Streszczenie

Wprowadzenie:

Zaburzenia wzwodu (ED) są powszechnym problemem, często współistniejącym z chorobą niedokrwienną serca. Jednym ze sposobów postępowania w zaawansowanej postaci choroby wieńcowej jest przeszskórna angioplastyka wieńcowa (PCI). Skuteczność sildenafilu, inhibitora 5-fosfodiesterazy, w leczeniu ED została wielokrotnie potwierdzona, jednak brakuje badań odnoszących się do tej terapii u chorych po przebytej angioplastyce naczyń wieńcowych.

Cele badania:

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu u mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową (CAD) i współistniejącymi zaburzeniami wzwodu, u których wykonana została angioplastyka wieńcowa.

Drugorzędowym celem badania było zbadanie hipotezy, że wykonanie angioplastyki wieńcowej przyczynia się również do zmniejszenia nasilenia obecnej wcześniej dysfunkcji wzwodu.

Trzeciorzędowym punktem końcowym była ocena zmiany jakości życia pacjentów w wyniku wykonania zabiegu PCI, a następnie w wyniku wdrożenia terapii sildenafiliem.

Materiał i metoda:

Do randomizowanego badania klinicznego zostało zakwalifikowanych 51 mężczyzn ze stabilną chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego leczonych angioplastyką wieńcową, u których na podstawie kwestionariusza IIEF-5 stwierdzono zaburzenia wzwodu. Głównymi kryteriami wyłączenia było przebyte wcześniej leczenie ED, utrzymująca się niestabilna choroba wieńcowa, objawowa niewydolność serca klasy (NYHA III – IV) oraz konieczność przewlekłej terapii donorami tlenu azotu.

Osiągnięcie pierwszorzędowego punktu końcowego polegało na wykazaniu istotnej statystycznie różnicy w nasileniu ED pomiędzy ramionami badania po 8 tygodniach leczenia ocenianej kwestionariuszami IIEF-5, QEQ oraz pośrednio kwestionariuszem zadowolenia z leczenia EDITS.

Do oceny bezpieczeństwa i tolerancji służyły standardowe badania chorego z CAD: wywiad w kierunku działań niepożądanych, zmiany w EKG (spoczynkowym i próbie wysiłkowej), wyniki badań laboratoryjnych i badania fizykalnego oraz samoocena tolerancji leczenia w skali 1 do 4 i kwestionariusz satysfakcji z leczenia EDITS.

Weryfikacji hipotezy wpływu PCI na ED służyło porównanie wyników kwestionariusza IIEF-5 i QEQ przed i jeden miesiąc po zabiegu angioplastyki wieńcowej, przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego.

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza Euro-QoL (EQ-5D).

Wyniki:

Uzyskano statystycznie znamiennej różnicę w poprawie jakości wzrodu pomiędzy ramionami sildenafil i placebo ($p < 0,001$ dla obydwu testów). Wartość kwestionariusza IIEF-5 wzrosła o średnio 5,84 punktu w ramieniu z sildenafilem i 0,12 punktu w ramieniu z placebo, natomiast kwestionariusza QEQ odpowiednio o średnio 22,43% i 1,87%.

W trakcie badania nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych sildenafilu. Spośród kilku zgłoszonych efektów ubocznych najczęściej występowały okresowe uczucie gorąca na twarzy „flush” i krótkotrwałe, miernie nasilone bóle i zawroty głowy. U żadnego z badanych nie skutkowało one przerwaniem terapii. Wdrożona terapia nie powodowała zmian w spoczynkowym EKG, ani nie skutkowało pogorszeniem parametrów próby wysiłkowej. W ramieniu z sildenafilem nie odnotowano żadnej dodatniej klinicznie czy elektrokardiograficznie próby wysiłkowej. Nie odnotowano również statystycznie znamiennej różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie badań laboratoryjnych i parametrów fizykalnych.

Porównując wyniki testów jakości wzrodu i jakości życia odnoszące się do okresu przed i po PCI odnotowano statystycznie znamiennej wzrost średnich wartości IIEF-5 o 1,49 punktu, QEQ o 8,99%, Euro-QoL VAS o 9,33 punktu i Euro-QoL Index o 10,33% (dla wszystkich czterech testów $p < 0,001$).

Zmiana jakości życia po wdrożeniu farmakologicznego leczenia zaburzeń wzrodu, stanowiąca trzeciorzędowy punkt końcowy badania, była dodatnia w ramieniu z sildenafilem i nieznacznie ujemna w ramieniu placebo. Zmiana wartości średniej w teście Euro-QoL wyniosła odpowiednio 11,00 i -2,56 punktu dla obszaru Euro-QoL VAS ($p < 0,001$) oraz 6,47% i -2,85% dla Euro-QoL Index ($p < 0,01$).

Wnioski:

1. Sildenafil stosowany u mężczyzn ze stabilną chorobą wieńcową, u których wykonana została angioplastyka wieńcowa, wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu zaburzeń wzrodu.
2. Stosowanie sildenafilu u chorych po przebytej angioplastyce wieńcowej, kwalifikujących się do grupy niskiego ryzyka leczenia zaburzeń wzrodu, jest związane z niską częstością występowania działań niepożądanych.
3. Po wykonaniu angioplastyki wieńcowej u chorych z chorobą niedokrwienną serca współistniejącą z zaburzeniami wzrodu dochodzi do istotnego zmniejszenia nasilenia zaburzeń erekcji.
4. Stosowanie sildenafilu w tej grupie chorych istotnie poprawia jakość życia i powoduje znamienne większe subiektywne zadowolenie z leczenia w porównaniu do placebo.

Summary

Background:

Erectile dysfunction (ED) is a common problem especially in patients with ischemic heart disease. Percutaneous coronary intervention (PCI) plays an important role as a treatment of advanced ischemic heart disease. Sildenafil citrate, a 5-phosphodiesterase inhibitor, is effective in treating ED in general population, yet, its effectiveness and safety has never been evaluated in patients who underwent PCI.

Objectives:

The primary end point of the current study was to determine the effectiveness and safety of ED treatment with sildenafil citrate in patients with stable ischemic heart disease and coexisting erectile dysfunction, treated by PCI. The secondary end point was the improvement of ED after PCI itself. The tertiary end point was the change in quality of life induced by both PCI and the following sildenafil citrate ED pharmacotherapy.

Methods:

The study included 51 men (ages 30 – 70 years) with stable ischemic heart disease, who underwent PCI in a prospective, placebo-controlled, double-blinded trial for 16 weeks. The inclusion required a history of chronic ED (assessed with the International Index of Erectile Function (IIEF-5) questionnaire), absence of symptomatic ischemia or heart failure (NYHA class III – IV) or nitrate use. The improvement in ED was assessed by the use of the IIEF-5 questionnaire, the Quality of Erection Questionnaire (QEQ) and partially by the Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS) questionnaire. The safety and tolerability of sildenafil citrate therapy was established by adverse events self-reports, basic clinical tests (blood pressure, rest electrocardiography), treadmill stress test (Bruce protocol), laboratory tests and EDITS questionnaire. The change in the quality of life was assessed by the use of the Euro-QoL (EQ-5D) questionnaire.

Results:

Sildenafil caused a mean increase in IIEF-5 score of 5,84 vs 0,12 in placebo arm and a mean increase in QEQ of 22,43% vs 1,87% in placebo arm. The difference between arms according to both tests were statistically significant ($p < 0,001$). At the end of the trial there was significant ($p < 0,001$) difference between arms in a mean EDITS score of 28,29 in favor of sildenafil arm.

During the trial there was no significant adverse effects reported. There were a few minor side effects such as: face flushing, headaches and sleep disturbances, yet these did not cause any patient to cease therapy. Neither rest nor stress electrocardiography showed signs of increased myocardial ischemia. The mean time to treadmill stress test end points did not decrease and there was no positive stress test in sildenafil arm. There was no significant difference in basic clinical tests or in laboratory tests between trial arms.

PCI itself, even before randomization, caused a mean increase in IIEF-5 score of 1,49 and QEQ of 8,99%. There was also a statistically significant increase in quality of life after PCI measured by both: Euro-QoL VAS score of a mean 9,33 and Euro-QoL Index of a mean 10,33% (both of mentioned difference were statistically significant – $p < 0,001$).

The tertiary end point, the change in quality of life, was positive with sildenafil and slightly negative in placebo arm. The mean change over time within sildenafil arm comparing to placebo was: Euro-QoL VAS score 11,00 vs -2,56 ($p < 0,001$) and Euro-QoL Index 6,47% vs -2,85% ($p < 0,01$) respectively.

Conclusion:

1. Sildenafil citrate is an effective treatment for ED in men with stable ischemic heart disease who underwent PCI.
2. Sildenafil citrate is a safe treatment in this patients' group, when it is preceded by the application of existing patient's selection criteria.
3. PCI itself provides an improvement in ED symptoms.
4. This therapy also leads to an improvement in the perception of quality of life.

Piśmiennictwo

1. NIH Consens Statement. 1992; 10(4): 1-33.
2. Nicolosi A, Mereira ED JR, Shirai M, et al.: Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology* 2003; 61: 201-6.
3. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al.: Sexual problems among women and men aged 40–80 years: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005; 17: 39-57.
4. Lewis RW: Epidemiology of sexual dysfunction in Asia compared to the rest of the world. *Asian J Androl*. 2011; 13(1): 152-8.
5. O'Donnell AB, Araujo AB, McKinlay JB: The health of normally aging men: the Massachusetts Male Aging Study (1987–2004). *Exp Gerontol* 2004; 39(7): 975–984.
6. Sokołowska-Pituchowa J: *Anatomia Człowieka* wyd. V, PZWL Warszawa 1988.
7. Campbell-Walsh *Urology* 10th Edition. 2012: Chapter 23.
8. Bryniarski L, Rzepecki M, Klocek M, Wyczółkowski M: Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy w leczeniu zaburzeń erekcji u pacjentów z chorobami układu krążenia. *Przegl Lek* 2009; 66(4): 192-7.
9. Lizza EF, Rosen RC: Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res* 1999; 11(3): 141-3.
10. Steers WD: Neural pathways and central sites involved in penile erection: neuroanatomy and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(5): 507-16.
11. Nehra A, Jackson G, Miner M: The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(8): 766-78.
12. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al.: Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol, a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27-31.

13. Schwarz ER, Rastogi S, Kapur V, et al.: Erectile dysfunction in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1111-1119.
14. Nurkalem Z, Yildirimtürk Ö, Özcan KS, et al.: Wpływ rosuwastatyny i atorwastatyny na zaburzenia erekcji u chorych z hipercholesterolemią. *Kardiologia Pol* 2014; 72(3): 275-9.
15. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA* 2001 16; 285(19): 2486-97.
16. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al.: Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): e13-8.
17. de Boer BJ, Bots ML, Lycklama a Nijeholt AA, et al.: Erectile dysfunction in primary care: prevalence and patient characteristics. The ENIGMA study. *Int J Impot Res* 2004; 16(4): 358-64.
18. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al.: Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 2006; 27(22): 2632-9.
19. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, et al.: Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(6): 1493-505.
20. Rastogi S, Rodriguez JJ, Kapur V, et al.: Why do patients with heart failure suffer from erectile dysfunction? A critical review and suggestions on how to approach this problem. *Int J Impot Res*. 2005; 17(1 Suppl): S25-36.
21. Kaiser DR, Billups K, Mason C, et al.: Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilatation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 179-184.
22. Lew-Starowicz M, Gellert R: The sexuality and quality of life of hemodialyzed patients--ASED multicenter study. *J Sex Med* 2009; 6(4): 1062-71.
23. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al.: Guidelines on Male Sexual

Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology 2014 edition: Chapter 2.

24. Reffellmann T, Kloner RA: Therapeutic Potential of Phosphodiesterase 5 Inhibition for Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 108: 239-244.
25. Herrmann HC, Chang G, Klugherz B, et al.: Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1622-1626.
26. Kloner RA: Cardiovascular Effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3149-3155.
27. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al.: Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 313-321.
28. Kim ED, Owen RC, White GS, et al.: Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2015; 17(1): 40-3.
29. Akdemir R, Karakurt Ö, Orcan S, et al.: Comparison between primary angioplasty and thrombolytic therapy on erectile dysfunction after acute ST elevation myocardial infarction. *Asian J Androl* 2012; 14(5): 784-7.
30. Ortiz J, Ortiz ST, Monaco CG, et al.: Erectile dysfunction: a marker for myocardial perfusion impairment? *Arq Bras Cardiol* 2005; 85(4): 241-6.
31. Lukkarinen H, Lukkarinen O: Sexual satisfaction among patients after coronary bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty: eight-year follow-up. *Heart Lung* 2007; 36(4): 262-9.
32. Westin L, Carlsson R, Israelsson B, et al.: Quality of life in patients with ischaemic heart disease: a prospective controlled study. *J Intern Med* 1997; 242(3): 239-47.
33. Foruzan-Nia SK, Abdollahi MH, Hekmatimoghaddam SH, et al.: Incidence of sexual dysfunction in men after cardiac surgery in Afshar hospital, Yazd. *Iran J Reprod Med* 2011; 9(2): 89-94.
34. Papadopoulos C, Shelley SI, Piccolo M, et al.: Sexual activity after coronary bypass surgery. *Chest* 1986; 90(5): 681-5.
35. Johnston BL, Cantwell JD, Watt EW, et al.: Sexual activity in exercising patients after myocardial infarction and revascularization. *Heart Lung* 1978;

- 7(6): 1026-31.
36. Langeluddecke P, Fulcher G, Baird D, et al.: A prospective evaluation of the psychosocial effects of coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res* 1989; 33(1): 37-45.
 37. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470.
 38. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
 39. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al.: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(23): 2902-3.
 40. Hoffman P, Drożdż J, Gąsior Z, et al.: Standardy Echokardiografii Klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol Pol* 1999; 51(8): 173-187.
 41. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al.: Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319-326.
 42. Porst H, Gilbert C, Collins S, et al.: Development and validation of the Quality of Erection Questionnaire. *J Sex Med* 2006; 3(3 Suppl): 274.
 43. Althof SE, Corty EW, Levine SB, et al.: EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology* 1999; 53(4): 793-9.
 44. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ: A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 28: 8-13.
 45. Euro-QoL Group.: Euro-QoL--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.
 46. Canat L, Çiçek G, Atış G, et al.: Is there a relationship between severity of

- coronary artery disease and severity of erectile dysfunction? *Int Braz J Urol* 2013; 39(4): 465-73.
47. Chang ST, Chu CM, Hsu JT, et al.: Independent determinants of coronary artery disease in erectile dysfunction patients. *J Sex Med* 2010; 7: 1478-87.
 48. Demir T, Demir O, Kefi A, et al.: Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol*. 2006; 13(4): 385-8.
 49. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, et al.: Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract* 2010; 64(2): 240-255.
 50. Montorsi F, Padma-Nathan H, Glina S: Erectile function and assessments of erection hardness correlate positively with measures of emotional well-being, sexual satisfaction, and treatment satisfaction in men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 2006; 68(3 Suppl): 26-37.
 51. Al-Ameri H, Kloner RA: Erectile dysfunction and heart failure: the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Int J Impot Res* 2009; 21(3): 149-57.
 52. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL: Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004; 164(5): 514-20.
 53. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al.: Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2136-44.
 54. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al.: Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(12): 1268-77.
 55. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al.: A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61(5): 994-1003.
 56. Gravas S, Bach T, Bachmann A, et al.: Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign

Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2015 edition: Chapter 3C.

57. Kavanagh T, Shephard RJ: Sexual activity after myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 1977; 116(11): 1250–1253.
58. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al.: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822–30.
59. Przewłocki T, Syty M, Ryniewicz W, et al.: Quality of life and working status in patients with coronary artery disease treated by percutaneous coronary angioplasty during long-term observation. *Przegl Lek* 2000; 57(12): 691-8.
60. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, et al.: Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1891-900.
61. Fatima K, Yousuf-Ul-Islam M, Ansari M, et al.: Comparison of the Postprocedural Quality of Life between Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review. *Cardiol Res Pract* 2016; 7842514.
62. Denvir MA, Lee AJ, Rysdale J, et al.: Influence of socioeconomic status on clinical outcomes and quality of life after percutaneous coronary intervention. *J Epidemiol Community Health*. 2006; 60(12): 1085-8.
63. VIAGRA (sildenafil citrate) Product Monograph, 2013.

Spis rycin i tabel

Ryc. 1. Rozkład wieku w populacji badanych.	49
Ryc. 2. Rozkład ilości paczko-lat w populacji badanych.....	49
Ryc. 3. Rozkład BMI w populacji badanych.	50
Ryc. 4. Rozkład obwodu w talii w populacji badanych.	50
Ryc. 5. Zmienność IIEF-5 w czasie pomiędzy W0 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	54
Ryc. 6. Zmienność QEQ w czasie pomiędzy Screening i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	55
Ryc. 7. Porównanie wartości kwestionariusza EDITS na W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	55
Ryc. 8. Zmienność Euro-QoL VAS w czasie, pomiędzy W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	56
Ryc. 9. Zmienność Euro-QoL Index w czasie pomiędzy W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	57
Ryc. 10. Porównanie wartości IIEF-5 dla WW i W0 w całej badanej grupie.....	58
Ryc. 11. Porównanie wartości QEQ dla WW i Screening w całej grupie.	59
Ryc. 12. Porównanie wartości kwestionariusza Euro QoL VAS dla WW i W1.....	60
Ryc. 13. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL Index dla WW i W1. ...	60
Tab. 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych w obu ramionach próby.	52
Tab. 2. Charakterystyka przewlekłego używania środków farmakologicznych mogących mieć potencjalny wpływ na ED przed PCI [wyrażono jako ułamek maksymalnej dawki dziennej danego leku].	52
Tab. 3. Charakterystyka zaburzeń wzrodu obu badanych grup przed randomizacją.	53
Tab. 4. Porównanie wartości kwestionariusza IIEF-5 dla W0 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	54
Tab. 5. Porównanie wartości kwestionariusza QEQ dla Screening i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	54
Tab. 6. Porównanie wartości kwestionariusza EDITS dla W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	55

Tab. 7. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL VAS dla W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	56
Tab. 8. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL Index dla W1 i W2 w ramieniu sildenafil i placebo.....	57
Tab. 9. Porównanie wartości kwestionariusza IIEF-5 dla WW i W0 w całej badanej grupie.	58
Tab. 10. Porównanie wartości kwestionariusza QEQ dla WW i Screening w całej badanej grupie.....	58
Tab. 11. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL VAS dla WW i W1. ...	59
Tab. 12. Porównanie wartości kwestionariusza Euro-QoL Index dla WW i W1. ...	60
Tab. 13. Charakterystyka wartości badań laboratoryjnych na wizycie W2 w obu ramionach badania.	64

Załączniki

Załącznik 1. Kwestionariusz IIEF-5

Możliwość współżycia jest jednym z ważniejszych elementów ogólnego zdrowia fizycznego i psychicznego. Zaburzenia wzwodu prącia (określane mianem dysfunkcji erekcyjnej) są częstymi dolegliwościami dotyczącymi sfery życia płciowego (seksualnego) mężczyzn. Istnieje wiele możliwości leczenia tej dolegliwości. Poniższy kwestionariusz został zaprojektowany tak, aby był pomocny Panu i Pańskiemu lekarzowi do określenia Pana funkcji erekcyjnej, rozpoznania ewentualnych zaburzeń wzwodu prącia i wskazania potrzeby ich leczenia.

Każde pytanie jest opatrzone kilkoma odpowiedziami. Spośród odpowiedzi na każde pytanie proszę wybrać tylko jedną - tę, która najlepiej określa Pańskie odczucia.

W PRZECIĄGU OSTATNICH 6 MIESIĘCY

- | | |
|---|--|
| <p>1) <u>Jak ocenia Pan swoją pewność, że mógłby Pan osiągnąć i utrzymać erekcję?</u></p> <ul style="list-style-type: none">1 - bardzo nisko?2 - nisko3 - umiarkowanie4 - wysoko5 - bardzo wysoko <p>2) <u>Jeśli erekcja wystąpiła w wyniku stymulacji seksualnej, jak często była nasiloną na tyle, że umożliwiła odbycie stosunku płciowego?</u></p> <ul style="list-style-type: none">0 - nie było aktywności seksualnej1 - prawie nigdy lub nigdy2 - kilkakrotnie (znacznie rzadziej, niż co drugi raz)3 - czasami (mniej więcej do drugi raz)4 - wielokrotnie (znacznie częściej, niż co drugi raz)5 - prawie zawsze lub zawsze <p>3) <u>Jak często podczas stosunku płciowego był Pan w stanie utrzymać erekcję?</u></p> <ul style="list-style-type: none">0 - nie podejmowałem stosunków płciowych1 - prawie nigdy lub nigdy2 - kilkakrotnie (znacznie rzadziej, niż co drugi raz)3 - czasami (mniej więcej co drugi raz)4 - wielokrotnie (znacznie częściej, niż co drugi raz)5 - prawie zawsze lub zawsze | <p>4) <u>Jak trudno było Panu utrzymać erekcję do zakończenia stosunku płciowego?</u></p> <ul style="list-style-type: none">0 - nie podejmowałem stosunków płciowych1 - niezwykle trudno2 - bardzo trudno3 - trudno4 - nieznacznie trudno5 - nie miałem trudności <p>5) <u>Jeśli podejmował Pan stosunek płciowy, jak często dostarczył on panu zadowolenie?</u></p> <ul style="list-style-type: none">0 - nie podejmowałem stosunków płciowych1 - prawie nigdy lub nigdy2 - kilkakrotnie (znacznie rzadziej, niż co drugi raz)3 - czasami (mniej więcej co drugi raz)4 - wielokrotnie (znacznie częściej, niż co drugi raz)5 - prawie zawsze lub zawsze |
|---|--|

Kwestionariusz IIEF-5

Załącznik 2. Kwestionariusz Euro-QoL

EuroQoL (EQ-5D)

Kwestionariusz dotyczący zdrowia (Wersja polska)

Zaznaczając symbolem (✓) jeden kwadrat w każdej grupie podanej poniżej, wybierz zdanie najlepiej określające stan Twojego zdrowia dzisiaj.

Zdolność poruszania się

- Nie mam problemów z chodzeniem
- Mam trochę problemów z chodzeniem
- Jestem zmuszony pozostawać w łóżku

Samoopieka

- Nie mam żadnych problemów z samoopieką
- Mam trochę problemów z myciem i ubieraniem się
- Nie mogę sam się umyć ani ubrać

Zwykłe czynności (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym)

- Nie mam problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności
- Mam trochę problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności
- Nie mogę wykonywać moich zwykłych czynności

Ból/Dyskomfort

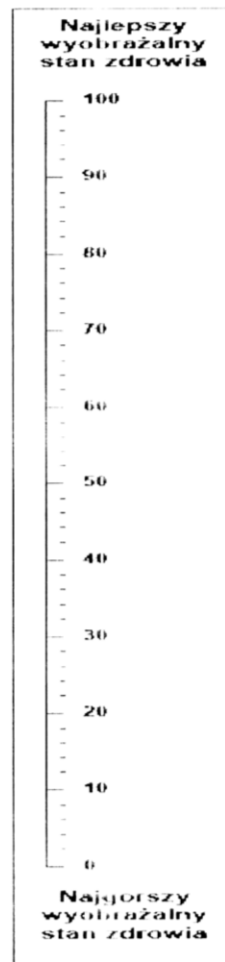
- Nie odczuwam bólu ani dyskomfortu
- Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort
- Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort

Niepokój/Przygnębienie

- Nie jestem niespokojny ani przygnębiony
- Jestem umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony
- Jestem krańcowo niespokojny lub przygnębiony

Aby umożliwić Państwu ocenę jak dobry lub zły jest ich stan zdrowia przygotowaliśmy skalę (podobną do skali termometru), na której najlepszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony liczbą 100 a najgorszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony jako 0.

Chcielibyśmy, abyś wskazał na skali, jak dobry lub zły jest według Ciebie stan Twojego zdrowia dzisiaj. Zrób to rysując linię z kostki poniżej Do jakiegokolwiek punktu na skali, określającego jak dobry lub zły jest Twój aktualny stan zdrowia.



Twój stan
zdrowia
dzisiaj

Załącznik 3. Kwestionariusz EDITS

Pytania zawarte w niniejszym badaniu odnoszą się do delikatnego tematu, jakim jest Pana życie z żoną/partnerką. Ponadto poprzez to badanie pragniemy dowiedzieć się, jakie jest Pańskie nastawienie oraz oczekiwania wobec metody leczenia, jaką Pan stosuje w związku z istniejącym problemem natury seksualnej. Prosimy odpowiedzieć na poniższe pytania w sposób możliwie najbardziej szczerzy i otwarty. Wszelkie przekazane przez pana informacje będą ściśle poufne.

Jeśli jakieś zagadnienia lub określenia wydają się Panu niejasne prosimy, aby spytał Pan o wyjaśnienie osobę prowadzącą badanie. Dziękujemy za czas poświęcony na udzielenie odpowiedzi na nasze pytania.

1. W jakim stopniu jest Pan ogólnie zadowolony z tego leczenia?

1. bardzo zadowolony
2. zadowolony
3. ani zadowolony ani niezadowolony
4. niezadowolony
5. bardzo niezadowolony

2. W jakim stopniu, w ciągu ostatnich czterech tygodni, leczenie spełniło Pańskie oczekiwania?

1. całkowicie
2. w znacznym stopniu
3. połowicznie
4. trochę
5. zupełnie ich nie spełniło

3. Jakie jest prawdopodobieństwo, że będzie Pan kontynuował to leczenie?

1. bardzo duże
2. umiarkowane
3. umiarkowanie niskie
4. bardzo małe

4. Na ile łatwe było, w ciągu ostatnich czterech tygodni, stosowanie tego leczenia?

1. bardzo łatwe
2. umiarkowanie
3. ani łatwe ani trudne
4. umiarkowanie trudne
5. bardzo trudne

5. Na ile był Pan, w ciągu ostatnich czterech tygodni, zadowolony z szybkości działania tego leczenia?

1. bardzo zadowolony
2. zadowolony
3. ani zadowolony ani niezadowolony
4. niezadowolony
5. bardzo niezadowolony

6. Na ile był Pan, w ciągu ostatnich czterech tygodni, zadowolony z tego jak długo utrzymywał się efekt leczenia?

1. bardzo zadowolony
2. zadowolony
3. ani zadowolony ani niezadowolony
4. niezadowolony
5. bardzo niezadowolony

7. Na ile czuje się Pan dzięki temu leczeniu pewien swoich zdolności do podejmowania czynności płciowych?

1. bardzo pewien
2. pewien
3. leczenie nie miało wpływu
4. mniej pewien
5. znacznie mniej pewien

8. Ogólnie rzecz biorąc, w jakim stopniu według Pana, Pańska partnerka jest zadowolona ze skutków tego leczenia?

1. bardzo zadowolona
2. zadowolona
3. ani zadowolona ani niezadowolona
4. niezadowolona
5. bardzo niezadowolona

9. Co sądzi Pańska partnerka odnośnie dalszego stosowania przez Pana tej terapii?

1. moja partnerka zdecydowanie chce, abym kontynuował
2. moja partnerka woli, abym kontynuował
3. moja partnerka nie ma wyrobionego zdania na ten temat
4. moja partnerka woli, abym przestał
5. moja partnerka zdecydowanie chce, abym przestał

10. Na ile naturalny wydawał się być proces osiągnięcia erekcji podczas stosowania tej terapii przez okres ostatnich czterech tygodni?

1. bardzo naturalny
2. naturalny
3. ani naturalny ani nienaturalny
4. nienaturalny
5. bardzo nienaturalny

11. W porównaniu do okresu zanim zaczął Pan mieć problemy z erekcją, jak mógłby Pan ocenić pod względem sztywności stopień naturalności Pańskiego wzwodu podczas stosowania tej terapii przez okres ostatnich czterech tygodni?

1. znacznie sztywniejsza niż zanim zacząłem mieć problemy ze wzwodem
2. sztywniejsza niż zanim zacząłem mieć problemy ze wzwodem
3. taka sama niż zanim zacząłem mieć problemy ze wzwodem
4. mniejsza niż zanim zacząłem mieć problemy ze wzwodem
5. znacznie mniej sztywna niż zanim zacząłem mieć problemy ze wzwodem

Załącznik 4. Kwestionariusz QEQ

Poniższe pytania dotyczą jakości pana wzwodów **w ciągu ostatnich czterech tygodni**. Proszę zaznaczyć pole, które najlepiej oddaje Pana odpowiedź na każde z pytań.

Odpowiadając na pytania, należy pamiętać o następujących definicjach:

Czynności seksualne obejmują stosunek, pieszczoty, grę wstępną i masturbację.

Stosunek płciowy rozumiemy jako penetrację [pochwową] partnerki (Pana wejście w partnerkę).

1. Miał Pan wzwody wystarczająco twarde, aby możliwe było wejście w partnerkę:

- Prawie zawsze lub zawsze
- Częściej niż w połowie przypadków
- Mniej więcej w połowie przypadków
- Rzadziej niż w połowie przypadków
- Prawie nigdy lub nigdy

2. Pana zdolność utrzymania wzwodu do dokończenia stosunku była:

- Bardzo zadawalająca
- W miarę zadawalająca
- Ani zadawalająca ani niezadawalająca
- Dość niezadawalająca
- Bardzo niezadawalająca

3. Ilość czasu (od rozpoczęcia czynności seksualnych) do chwili, gdy Pana wzwód stał się wystarczająco twardy do odbycia stosunku płciowego była:

- Bardzo zadawalająca
- W miarę zadawalająca
- Ani zadawalająca ani niezadawalająca
- Dość niezadawalająca
- Bardzo niezadawalająca

4. Ilość czasu, przez jaki był Pan w stanie utrzymać wzwód w trakcie stosunku była:

- Bardzo zadawalająca
- W miarę zadawalająca
- Ani zadawalająca ani niezadawalająca
- Dość niezadawalająca
- Bardzo niezadawalająca

5. Twardość pana wzwodu była:

- Bardzo zadawalająca
- W miarę zadawalająca
- Ani zadawalająca ani niezadawalająca
- Dość niezadawalająca
- Bardzo niezadawalająca

6. Ogólna jakość Pana wzwodu była:

- Bardzo zadawalająca
- W miarę zadawalająca
- Ani zadawalająca ani niezadawalająca
- Dość niezadawalająca
- Bardzo niezadawalająca

Kwestionariusz jakości wzwodu (QEQ)