

Erektilise düsfunktsiooni ja arteriaalse hüpertensiooni seosed

Urmo Kiitam¹, Margus Viigimaa^{1,2}

Eesti Arst 2018;
97(4):194–201

Saabunud toimetusse:
23.11.2017
Avaldamiseks vastu võetud:
02.01.2018
Avaldatud internetis:
27.04.2018

¹ PERHi kardioloogiakeskus,
² TTÜ tervisetehnoloogiate
instituut

Kirjavahetajaautor:
Urmo Kiitam
urmo.kiitam@
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
erektiline düsfunktsioon,
kardiovaskulaarne risk,
arteriaalne hüpertensioon,
antihüpertensiivne
ravi, fosfodiesteras-5
inhibiitorid

Erektilne düsfunktsioon (ED) on püsiv võimetus saavutada või säilitada rahuldavaks seksuaalseks vahekorras piisavat erektsiooni. Tegu on sagedasima meeste seksuaalfunktsiooni häirega, mis vähendab oluliselt patsientide ja nende seksuaalpartnerite elukvaliteeti ning võib sageli olla peamine motivaator arstiabi poole pöördumiseks. Enim levinud on vaskulaarse geneesiga ED, mille põhjuseks on peenise arterite ateroskleroosiline kahjustus. ED esinemissagedus on suurem kaasvate südame-veresoonkonnahaiguste või riskitegurite, näiteks arteriaalse hüpertensiooni korral. ED võib sageli olla esimene kaebus patsiendil, kellel esineb diagnoosimata südame isheemiatõbi või perifeersete arterite haigus, seetõttu peaks ED avaldumine juhtima tähelepanu ka patsiendi kardiovaskulaarsele riskiprofiilile. Erektilset funktsiooni võivad mõjutada antihüpertensiivsed ravimid, mistõttu on ED ravi alustamisel fosfodiesteras-5 (PDE-5) inhibiitoritega vaja korrigeerida raviskeemi ka potentsiaalselt erektilset funktsiooni pärssivate ravimite suhtes.

EPIDEMIOLOOGIA

ED esinemissagedus 30–80 aasta vanuste meeste seas on Kölni küsitlusuuringu alusel 19,2%, kusjuures levimus kasvab järsult vanuse suurenedes, olles minimaalselt 2,3% ning jõudes kuni 53,4%-ni (1). USAs on Massachusettsi vananemisuuringu (MMAS) alusel keskmise kuni raske astme erektilise düsfunktsiooni (ED) levimus 40–70aastastel meestel 34,8%, haigestumus on 26 uut juhtu 1000 mehe kohta aastas (2, 3). Esimest korda ED tõttu arsti vastuvõtule pöördujatest on iga neljas patsient noorem kui 40aastane, nendest pooltel on kaebuseks raske erektilne düsfunktsioon (4). Täpset epidemioloogilist hindamist takistavad läbi viidud uuringute meetodika ning uuritud

patsientide kultuurilise tausta ja sotsiaal-majandusliku olukorra erinevused (5).

ESMANE DIAGNOSTILINE KÄSITLUS

Põhjalik meditsiiniline ning seksuaaleluga seondud anamnees on ED diagnoosimisel esimene ja sageli kõige informatiivsem diagnostiline meetod (vt tabel 1). ED põhjused saab jagada orgaanilisteks (vaskulogeenne, neurogeenne, anatoomilise põhjusega, hormonaalne, ravimitest põhjustatud ED) või psühhogeenseks. Sagedasim orgaaniline etioloogia on vaskulogeenne ED. Levinud on ka segatüüpi düsfunktsioon, mille korral orgaanilisele erektilisele funktsioonihäirele lisandub täiendav psühholoogiline

Tabel 1. Orgaanilise ja psühhogeense erektilise düsfunktsiooni (ED) tunnused (6)

	Peamiselt psühhogeenne ED	Peamiselt orgaaniline ED
ED kaebuste teke	Järsu algusega	Progresseeruv süvenemine
Tekke olukord	Sõltuv situatsioonist	Esineb alati
Kulg ajas	Vahelduv	Püsiv
Mittekoitaalne erektsioon	Rigiidne	Nõrk
Õised/varahommikused erektsioonid	Tavapärased	Mittejärjepidevad
Psühhoseksuaalsed probleemid	Varem esinevad	Sekundaarsed ED suhtes
Partneriga seotud probleemid	Seostuvad ED algusega	Sekundaarsed ED suhtes
Ärevus/hirm	Primaarselt esinev kaebus	Sekundaarne ED suhtes

komponent. Lisaks füüsilistele takistustele (võimetus saavutada rahuldavat erektsiooni) võib meeste seksuaalfunktsiooni häire ehk seksuaalne düsfunktsioon kajastuda ka mitmetes psühholoogilistes aspektides, näiteks vähene seksuaaltung või hirm ebaõnnestunud vahekorra ees (6, 7).

Patsiendile võib seksuaalse düsfunktsiooniga seonduvatest probleemidest rääkimine sageli ebaameeldiv olla, seega on arstil vaja luua pingevaba ja toetav õhkkond. Mitmekülgse objektiivse anamneesi saamisel on abiks valideeritud standardküsimustikud, näiteks *International Index of Erectile Function* (IIEF) või selle lühendatud variant *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM ehk IIEF-5) (6).

Kuna vaskulogeense ED esinemine on märk suurenenud südame-veresoonkonna haiguse riskist, on vaja eristada valdavalt vaskulogeense EDga mehed psühhogeense või orgaanilise mittevaskulaarse ED põhjusega patsientidest. Kuse-suguelundkonna objektiivse uurimise käigus potentsiaalselt selguvateks leidudeks on näiteks Peyronie tõbi, suguelundite pahaloomuline kasvaja, eesnäärme suurenemine ja/või struktuuri muutus, hüpoponadismi tunnused (väikesed munandid, kõrvalekalded sekundaarsetes sugutunnustes). Perifeersetel pulsside nõrgenemine, kaasuv vaskulaarne haigus, kõrgem vanus, mitmete kardiovaskulaarsete riskitegurite esinemine ja metaboolsed häired suurendavad vaskulogeense ED tõenäosust (6). Vaja on määrata vererõhk ja pulsisagedus, kehamassiindeks ja vööümbermõõt (8).

Laboratoorsete analüüside valik sõltub patsiendi riskiprofiilist ja kaasuvatest haigustest. Üldjuhul on vaja määrata verest paastuglükoos või glükoohemoglobiin (HbA1c), vereliipidide profiil ja kreatiniini sisaldus seerumis (9). Kõikidel EDga meestel on soovitatav määrata hommikune (ca kell 8.00) testosterooni kontsentratsioon, et välistada hüpoponadism kui võimalik ED põhjus. Kui testosterooni tase on normivahemiku alumise piiri lähedal või kergelt langenud (5–12 nmol/l), on hüpoponadismi diagnoosimisel täpsem meetod vaba testosterooni määramine, mis on vähem mõjutatud suguhormoone siduva globuliini sisalduse vähenemisest. Sageli võib selline olukord esineda vanematel kui 60aastastel või rasvunud meestel (10). Kui testosterooni sisaldus seerumis on referentsvää-

tusest väiksem, on vajalikud täiendavad hormoonanalüüsid: folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH), luteiniseeriva hormooni (LH) ja prolaktiini taseme määramine. Hüpoponadismi kahtluse korral on patsient vaja suunata meestearsti konsultatsioonile (6).

EREKTIILSE DÜSFUNKTSIOONI PATOFÜSIOLOOGIA, SEOSSED ARTERIAALSE HÜPERTENSIOONIGA

Peenise erektsioon on kompleksne füsioloogiline funktsioon, mis eeldab neuroloogiliste, endokriinsete ja vaskulaarsete süsteemide ning kostruktuuride tasakaalustatud koostööd. Ereksiooni saavutamise eelduseks on kavernoskeha arterite dilatatsioon, trabekulaarse silelihaskoe lõõgastumine ja kavernoskeha veno-oklusiivse mehhanismi aktiveerumine (7).

Arteriaalne hüpertensioon on üks sagedasemaid kardiovaskulaarhaiguste riskitegureid, mis esineb ligikaudu ühel kolmandikul maailma täiskasvanud rahvastikust. Tulenevalt pikenevast keskmisest elueast on levimus üle maailma kasvutrendiga, hinnanguliselt võivad aastaks 2025 olla kuni 60% maailma täiskasvanutest kõrge- nend vererõhuga (11). Hüpertensiooni ja ED haigestumus suureneb korrelatsioonis vanusega, seega on järgmiste aastakümnete jooksul oodata mõlema haigusseisundi levimuse olulist suurenemist (5).

Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendis käsitleti arteriaalse hüpertensiooni ja ED seoseid esimest korda 2009. aastal. Viimati, 2016. aastal avaldatud südamehaiguste preventsiiooni juhendis on rõhutatud EDga meeste uurimise vajadust kardiovaskulaarhaiguste riskitegurite ning sümptomite esinemise suhtes (5, 12). USA värskemas, 2017. aasta hüpertensiooni ravijuhendis on toonitatud seksuaalse düsfunktsiooni mitmepalgelisust, tuues välja beetablokaatorite ja aldosterooni retseptori antagonistide potentsiaalse negatiivse toime nii seksuaaltungile kui ka erektiilsele funktsioonile. Tähelepanu on pööratud ka süsteemsetele vaskulaarset kude (nt kavernoskeha) kahjustavatele mehhanismidele, mis hüpertensiooni esinemise korral ED teket soodustavad (13).

ED on hüpertensiivsete patsientide seas ligi kaks korda sagedasem kui normotensiivsetel isikutel. Hüpertensiivsete patsientide relatiivne risk ED tekkeks on hinnanguli-

selt vahemikus 1,3–6,9, olles seega kuni seitse korda suurenenud võrreldes normotensiivsete meestega (3, 5). Arteriaalse hüpertensiooni esinemist on seostatud ED raskusastme süvenemisega (5).

Ülal toodud tähelepanekud viitavad võimalusele, et lisaks vanusest sõltuvale seosele on arteriaalsel hüpertensioonil ja ED-l ka ühiseid patofüsioloogilisi mehhanisme. Mitmed uuringutulemused viitavad võimalusele, et kõrge vererõhk tekitab peenise vaskulaaturis struktuurseid ja funktsionaalseid muutusi sarnaselt teiste organismi vaskulaarsete elunditega (14). Arteriaalne hüpertensioon tekitab kavernoskeha arterite silelihaste hüpertroofiat ning soodustab aterosklerootilise kahjustuse progresseerumist. Pikaajaline eksponeeritus kõrgele süsteemsele vererõhule vähendab silelihaste relaksatsiooni vastusena lämmastikoksiidi (NO) vabanemisele, takistades seega üht põhilist erektsiooni saavutamise ja säilitamise mehhanismi (5). Tulemusena tekkiv peenise vaskulaatori verevoolu vähenemine annab alust hüpertensiooni ja ED põhjuslikuks seostamiseks (15).

ANTIHIPERTENSIIVSETE RAVIMITE MÕJU EREKTIILSELE FUNKTSIOONILE

Antihüpertensiivsete ravimite erinevatel klassidel on täheldatud nii erektilset funktsiooni toetavat kui ka halvendavat toimet (vt tabel 2). Patsientide poolt antihüpertensiivse ravi kõrvaltoimena tajutav seksuaalse võimekuse vähenemine on üks sagedasemaid halvenenud ravisoostumuse või ravi katkestamise põhjuseid. Vaatamata vähenenud ravisoostumuse tervist kahjustavale mõjule ei ole antihüpertensiivsete ravimite toimet erektilsele funktsioonile kliinilistes uuringutes põhjalikult kajastatud. Praegusaja andmed antihüpertensiivse ravi ja erektilsele funktsiooni seoste kohta pärinevad peamiselt monoteeraapiat käsitlevatest vaatlusuuringutest (5).

Beetablokaatorite ravimiklassi negatiivset mõju seksuaalsele aktiivsusele ja erektilsele funktsioonile on kirjeldatud mitmetes uuringutes (16–18). Potentsiaalse mehhanismina on välja pakutud beetablokaatorite tekitatud kõrvalekalded adrenergilise süsteemi töös, häirides seega erektsiooni ja ejakulatsiooni tavapärasest regulatsiooni (19). Erandiks on vasodilateeriva toimega beetablokaator nebivolool, mille tarvita-

misel on täheldatud toimet ED sümptomite leevenemisele. Toimet seostatakse lämmastikoksiidi (NO) suurenenud vabanemisega vaskulaarsetes elundites (19, 20).

Hilisemad publikatsioonid on beetablokaatorite EDd tekitava toime küsimärgi alla seadnud, juhtides tähelepanu võimalusele, et tegemist võib olla teadlikkusega kõrvaltoimete kohta ja sellest tingitud psühholoogilise mõjutusega ehk notseeboefektiga (21–23).

Kaaliumi säästvate diureetikumide (sh aldosterooni retseptori antagonistide), südameglükosiidide ja tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimite tarvitamine on küsitlusuuringute alusel seotud halvenenud erektilse funktsiooniga (24). Tuleb silmas pidada, et eelnimetatud ravimid on sageli üks osa kombinatsioonravist ning vaatlusuuringu alusel ei saa otsest negatiivset toimet erektilsele funktsioonile kinnitada. Tiasiiddiureetikumidel on mitmetes uuringutes täheldatud kõrvaltoimena erektilset düsfunktsiooni, samas tiasiidisarnane antihüpertensiivse toimega diureetikum indapamiid ei tekita enamasti seksuaalfunktsiooni halvenemist ning võib kombinatsioonravi osana vähendada ravimite põhjustatud seksuaalset düsfunktsiooni (23).

Antihüpertensiivse toimega selektiivsete α_1 -blokaatorite (nt doksasosiin, tamsulosiin) toimet erektilsele funktsioonile on uuritud eelkõige ED ja kaasuva eesnäärme hüperplaasiaga meeste seas. Alumise urotrakti sümptomite vähenemise tõttu paraneb α_1 -blokaatorite kasutajate elukvaliteet ning suureneb seksuaalne aktiivsus (25, 26). Olulist negatiivset mõju erektilsele funktsioonile ei ole täheldatud, häid tulemusi on saadud ka α_1 -blokaatori ja fosfodiesteras-5 (PDE-5) inhibiitori kombinatsioonravi kasutamisel (27).

Kaltsiumikanali antagonistide ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKEI) toimet erektilsele funktsioonile peetakse neutraalseks (5, 24, 28).

Angiotensiini retseptori blokaatorid (ARB) on üksikutes uuringutes näidanud märgatavat positiivset toimet erektilsele funktsioonile, valsartaani kasutamist on seostatud ka seksuaalse aktiivsuse suurenemisega (5, 16, 28). ARBe on seetõttu esile tõstetud kui potentsiaalseid esmavaliku ravimeid arteriaalse hüpertensiooni ja kaasuva ED korral või alternatiivse preparaadina ravimist põhjustatud seksuaalse

düsfunksiooni puhul (28). Tuleb siiski silmas pida, et ARBide soodsat toimet kirjeldavad uuringud on olnud pimendama ja lühikese jälgimisperioodiga (14). Vastukäiv tulemus on saadud uuringus ONTARGET-TRANSCEND, mis ei kinnitanud telmisartaani soodsat toimet erektilisele funktsioonile suure kardiovaskulaarse riskiga patsientide rühmas (29), samas on ARB selles uuringus lisatud täiendava preparaadina eelnevale antihüpertensiivsele kombinatsioonravile.

Kombineeritud antihüpertensiivse ravi ja ED seoseid on uuritud vähe. 218-l varem ravimata hüpertensiivsel mehel tehtud kliinilises uuringus võrreldi felodipiini-irbesartaani ja felodipiini-metoprolooli kombinatsiooni toimet erektilisele funktsioonile. 48nädalase jälgimisperioodi vältel ei tekkinud ED esinemises kahe rühma vahel erinevust, kuid irbesartaani-felodipiini kombinatsiooni saajatel täheldati sugutungiloolist paranemist (30). Praeguste teadmise valguses võib seega väita, et ARBide toime erektilisele funktsioonile on kas neutraalne või nõrgalt positiivne, kusjuures efekt ei ole kombinatsioonravi foonil selgelt väljendunud. Direktse reniini inhibiitori aliskireeni (5) ja sakubitriili/valsartaani kombinatsiooni toime kohta erektilisele funktsioonile puuduvad kindlad andmed.

EREKTIILSE DÜSFUNKTSIOONI RISKITEGURID

Vaskulogeenselt ED-l on mitmed ühised riskitegurid kardiovaskulaarhaigustega: arteriaalne hüpertensioon, rasvumus, diabeet, düslipideemia, vähene füüsiline aktiivsus, suitsetamine, madal haridustase. ED esinemissageduse suurenemine on seotud vanuse tõusuga, diabeedi kestuse ja halva veresuhkru-kontrolliga ning kardiovaskulaarsüsteemi väljakujunenud haiguse olemasoluga (3, 31, 32).

Arteriaalse hüpertensiooni järel on diabeet ED sageduselt teine riskitegur. ED areneb välja 50–75%-l diabeetikutest. Patofüsioloogiliselt on diabeet seotud kiirenenud süsteemse ateroskleroosi progressiooniga, androgeenide erituse vähenemisega, perifeerse närvisüsteemi kahjustuse tekkega, endoteeli ja silelihaste funktsiooni häiretega. Insuliiniresistentsus korreleerub NO-süntaasi aktiivsuse vähenemisega. Vastus ED medikamentoosle ravile on diabeetikutel sageli nõrgenenud ja see

Tabel 2. Antihüpertensiivsete ravimite mõju erektilisele funktsioonile

Ravimirühm	Toime
beetablokaatorid	
– mitteselektiivsed	↓↓
– kardioselektiivsed, v.a nebivolool	↓/-
– nebivolool	↑
Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEI-d)	–
Angiotensiini retseptori blokaatorid (ARBid)	↑/-
Tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid	↓
α ₁ -blokaatorid	-/↑
Kaltsiumikanali antagonistid	–
Kaaliumi säästvad diureetikumid	↓
Tiasiiddiureetikumid	↓
Indapamiid	-/↑

↓↓ – halvendab palju; ↓ – halvendab; – – neutraalne; ↑ – parandab

nõuab suuremate ravimiannuste kasutamist ning sagedasemat teise ja kolmanda valiku ravimeetodite rakendamist (6).

Elustiilimuutused (suitsetamisest loobumine, kehakaalu kontroll, alkoholi liigtarvitamise vältimine ja toitumise tasakaalustamine, sh liigse soolatarbimise piiramine) (33, 34) ja kardiovaskulaarsete riskitegurite medikamentoosne kontroll (34, 35) võivad mõjuda EDga meestel seksuaalfunktsiooni toetavalt. Potentsiaalselt saavutatav kliiniline kasu on suurem kaasuva kardiovaskulaarse või metaboolse haigusega, näiteks arteriaalse hüpertensiooni või diabeediga patsientidel (36, 37). Elustiilimuutuste elluviimine ja riskitegurite kontroll peaks toimuma enne või samal ajal ED medikamentoosse ravi alustamisega. Mitmete elustiilimuutuste, näiteks füüsilise aktiivsuse suurendamise võimalik ravitoime ED raskusastme vähenemisele vajab siiski edasisi prospektiivseid uuringuid.

EREKTIILNE DÜSFUNKTSIOON KUI VARAJANE KARDIOVASKULAARHAIGUSTE NÄITAJA

Südame-veresoonkonna haigused on sage suremuse põhjus, mille varajane diagnoosimine ja ravi alustamine on patsientidele elulise tähtsusega. Järjest laiemat tunnustust on kogunud arusaam, et ED esinemine patsiendil võib ennustada diagnoosimata asümptomaatilise kardiovaskulaarhaiguse esinemist (8). Nn arteri suuruse hüpoteesi kohaselt on ED üks esimesi veresoonkonna haiguste avaldumisvorme, kuna peenise

1–2 mm läbimõõduga arterites tekitab aterosklerootiliste naastude kasvamine hemodünaamiliselt olulise takistuse kiiremini kui 3–4 mm läbimõõduga koronaararterites, 5–7 mm valendikuga karotiidarterites või 6–8 mm diameetriga alajäseme arterites (38).

Teadaoleva südame isheemiatõvega, sealhulgas asümptomaatiliste patsientide seas on täheldatud suurt ED levimust (5). Isheemiatõvega patsientidel korreleerub ED levimus kahjustatud koronaararterite arvuga, sealjuures on märkimisväärne, et ED esinemine eelneb stenokardiliste kaebuste ja kliiniliselt väljendunud isheemiatõve tekkele. ED ja südame isheemiatõve sagedast koosinemist kirjeldati 2003. aastal: 300-l angiograafiliselt kinnitatud koronaarhaigusega mehest esines ED 49%-l. Isheemiatõve sümptomitele eelnes ED 70% juhtudel, keskmise ajaintervalliga 3 aastat (39). Ajavahemikku 2–5 aastat ED tekkest südame isheemiatõve kliinilise avaldumiseni on kirjeldatud ka mitmes teises, sh prospektiivses uuringus (6). ED esinemine on sõltumatu kardiovaskulaarse haigustumise ennustaja, mille relatiivne riskitegur 1,45 on sarnane mitmete klassikaliste isheemiatõve riskitegurite omaga (düslipideemia, suitsetamine, südameveresoonekonnahaiguste perekonnaanamnees) (40). Suurim suhteline risk esineb nooremate meespatsientide seas – alla 40 aasta vanuste EDga meeste risk tulevaseks kardiovaskulaarse põhjusega haigestumiseks on üldrahvastikuga võrreldes ligi 7 korda suurem (9). Prospektiivsed uuringud diabeediga patsientidel on kinnitanud ED esinemise kui tulevaste kardiovaskulaarsündmuste sõltumatu ennustaja (5, 6).

Uuringus ONTARGET-TRANSCEND kinnitati ED kardiovaskulaarset haigestumist ennustav roll ka suure kardiovaskulaarse riskiga patsientide seas (29).

Kuigi täpsemate prognostiliste tegurite leidmiseks on vajalikud edasised uuringud, on oluline, et südame-veresoonekonnahaiguste ja seksuaalfunktsiooni kaebustega kokku puutuvad arstid oleksid teadlikud ED-patsientidel esinevast diagnoosimata kardiovaskulaarhaiguse võimalusest. ED on ohumärk, millele tähelepanu pööramine lihtsustab südamehaiguste diagnoosimist varases asümptomaatilises staadiumis, seeläbi edasi lükates või ennetades tulevasi kardiovaskulaarse geneesiga tervisekahjustusi (6).

FOSFODIESTERAAS-5 INHIBIITORITE KASUTAMINE SÜDAMEHAIGETEL

Fosfodiesteras-5 (PDE-5) isoensüüm toimib katalüsaatorina rakusiseses signaalmolekuli tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) lagundamises. PDE-5 leidub inimorganismi veresoonte silelihaskoes, suurima tihedusega peenise kavernooskehas (8). Esimene ED raviks heakskiidu saanud PDE-5 inhibiitor sildenafili võeti kasutusele 1998. aastal. Eestis kasutatavad PDE-5 inhibiitorid on lisaks sildenafilile ka vardenafiil, tadalafil ja avanafiil (vt tabel 3). PDE-5 inhibiitorid on ED medikamentoosse ravi esmavaliku preparaadid, mille raviefektiivsus on suur: 56–84% patsientidest saavutab erektilise funktsiooni märgatava paranemise (8).

PDE-5 inhibiitorite vasodilateeriv toime tingib manustamise järel mõningase vererõhulanguse, mis võib tekitada küsimusi ravimite kasutamise ohutuse ja võimalike koostoimete kohta antihüpertensiivset ravi

Tabel 3. Eestis kasutusel olevad PDE-5 inhibiitorid (8)

	Tavapärane algannus	ED raviks kasutatav annus	Aeg ravitoime alguseni	Toime kestus	Märkused
Sildenafil	50 mg	25–100 mg	30–60 minutit	Kuni 12 tundi	Rasvase toiduga koosmanustamine vähendab efektiivsust
Tadalafil	10 mg	10–20 mg	30 minutit	Kuni 36 tundi	<ul style="list-style-type: none"> Võimalik kasutada regulaarse ravina 2,5–5 mg 1 kord päevas Vähendab eesnäärme hüperplaasiast tingitud sümptomeid
Vardenafiil	10 mg	5–20 mg	30 minutit		Rasvase toiduga koosmanustamine vähendab efektiivsust
Avanafiil	100 mg	50–200 mg	15–30 minutit		Väga selektiivne PDE-5 isoensüümi suhtes, seetõttu kõrvaltoimete sagedus väiksem

ED – erektiline düsfunktsioon; PDE-5 – fosfodiesteras-5

saavatel patsientidel (41). PDE-5 inhibiitorite kasutamine põhjustab üldiselt vähe kõrvaltoimeid, kaasa arvatud antihüpertensiivse kombinatsioonravi foonil (42). PDE-5 inhibiitoritega seotud vererõhulangus on tavaliselt vähene ning kliiniliselt ebaoluline, seda nii hüpertensiivsetel kui ka normotensiivsetel patsientidel. Samaaegne manustamine β -blokaatoritega võib siiski provotseerida ortostaatilist hüpotensiooni. Praegused soovitusel ei keela PDE-5 inhibiitorite ja β -blokaatorite koos manustamist, kuid eelistatud on β -blokaatorite väikeste algannuste kasutamine PDE-5 inhibiitoreid tarvitavatel patsientidel. Ortostaatilist hüpotensiooni võivad süvendada ka eesnäärme hüperplaasia ravis kasutatavad alfablokaatorid, seetõttu on samaaegse manustamise vajaduse korral soovitatav kasutada raviskeemi lisanduva preparaadi väiksemat esialgset annust (8).

PDE-5 inhibiitorid on vastunäidustatud patsientidel, kes võtavad lühi- või pikatoimelisi nitraate. Orgaanilised nitraadid suurendavad tsüklilise guaniini monofosfaadi (cGMP) teket, mille katabolismi inhibeerimine PDE-5 inhibiitorite poolt kutsub esile võimendunud vasodilatsiooni, tekitades ettearvamatu kuluga sümptomaatilise hüpotensiooni (43).

Patsiendid, kellel on eelnevalt ravimata või halvasti kontrollitud hüpertooniatõbi, ei peaks alustama ravi PDE-5 inhibiitoriga enne, kui perearst või kardioloog on nende tervislikku seisundit hinnanud ning esmane hüpertensiooni kontroll saavutatud (9).

PDE-5 inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud järgmiste suure kardiovaskulaarse riskiga patsientide seas:

- patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardiinfarkt, peaauguinsult või eluohtlik rütmihäire;
- patsiendid, kellel esineb rahuoleku hüpotensioon < 90/50 mm Hg või hüpertensioon > 170/100 mm Hg;
- patsiendid, kellel esineb stenokardia seksuaalvahekorra ajal, ebastabiilne stenokardia või NYHA (*New York Heart Association*) IV klassi südamepuudulikkus (9, 44, 45).

PDE-5 inhibiitorite kasutamine ravitud hüpertensiivsetel patsientidel võib kaasa tuua ka märkimisväärseid soodsaid toimeid. PDE-5 inhibiitoreid tarvitavatel hüpertooniatõvega meestel on täheldatud paremat antihüpertensiivse ravi soostumust (46). Kui ED sümptomid on PDE-5 inhibiitori-

tega hästi kontrollitud, on patsientidel lihtsam leppida uute raviskeemi lisatavate ravimitega ning esineb väiksem tõenäosus katkestada määratud ravimite võtmine. Lihtsustatud on ka antihüpertensiivse ravi toime jälgimine. 36%-l eelnevalt puuduliku ravisoostumusega patsientidel on täheldatud PDE-5 inhibiitoriga ravi alustamise järel raviskeemist kinnipidamise olulist paranemist (47). Ahvatlev tulevikuperspektiiv on pikatoimelise PDE-5 inhibiitori arendamine, millel lisaks seksuaalfunktsiooni parandamisele oleks ka kliiniliselt oluline antihüpertensiivne toime.

KOKKUVÕTE

Erektiilne düsfunktsioon on sage kliiniline probleem kaasuva südame-veresoonkonna haigusega patsientidel, näiteks arteriaalse hüpertensiooni, südame isheemiatõve või perifeersetes arterite haiguse korral. ED võib olla esimene süsteemse vaskulaarse kahjustuse sümptom, mille esinemine peaks juhtima raviarsti tähelepanu patsiendi kardiovaskulaarse riski hindamisele. Patsiendi tahe seksuaalfunktsioonist rääkida on sageli vähene, seega on vajalik ka arstide initsiatiiv, et korrektselt diagnoosida erektiilse funktsiooni häireid suurenenud kardiovaskulaarse riskiga meeste seas.

Seksuaalsel düsfunktsioonil ja südame-veresoonkonna haigustel on mitmed ühised patofüsioloogilised mehhanismid, seetõttu on ED ravis vajalik ka mõjutatavate kardiovaskulaarsete riskitegurite kontroll. Patsiendi jaoks võib elustiilimuutuste algatamisel ja järgimisel olla oluliseks motivaatoriks potentsiaalne toime erektiilse funktsiooni paranemisele.

Teadmised enam kasutatavate antihüpertensiivsete ravimikombinatsioonide toime kohta erektiilsele funktsioonile on praegu piiratud. Mitmetes uuringutes on kinnitust leidnud nebivolooli ja angiotensiini retseptori blokaatorite soodne toime seksuaalsele funktsioonile, samas on aldosterooni retseptori antagonistide, tiasiiddiureetikumide ja mitteselektiivsete beetablokaatorite tarvitamist seostatud ED süvenemisega. Erinevate ravimiklasside toimet seksuaalfunktsioonile on vaja täpsustada edasistes kontrollrühmaga kliinilistes juhuslikustatud uuringutes.

Fosfodiesteras-5 inhibiitorid on efektiivne ja hea ohutusprofiiliga esimese valiku ravivõimalus ED leevendamiseks. PDE-5

inhibiitoreid on hüpertensiivsetel patsientidel üldjuhul võimalik ohutult kasutada, välja arvatud ülalmainitud erandjuhtudel. PDE-5 inhibiitorite potentsiaalne panus antihüpertensiivse ravi soostumuse parandamiseks on märkimisväärne, kuid samal ajal ravi alustamisega tuleb korrigeerida ka raviskeemi võimalike erektilset funktsiooni pärssivate ravimite suhtes.

Normaalne seksuaalfunktsioon on inimese tervise ja heaolu üks alustalasid, seetõttu on täiendavad andmed erektilise düsfunktsiooni tõhusama käsitluse kohta väärtuslikud nii esmatasandi arstiabis kui ka mitmete erialaspetsialistide seas.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

SUMMARY

Links between erectile dysfunction and arterial hypertension

Urmo Kiitam¹, Margus Viigimaa^{1,2}

Erectile dysfunction is a commonly encountered clinical problem in men and its frequency is increasing in the aging population. The most prevalent form of organic ED is caused by atherosclerotic damage to the penile arteries. Vasculogenic ED and cardiovascular diseases share common risk factors and pathophysiological mechanisms. Onset of ED can be a warning sign of undiagnosed cardiovascular disease such as coronary artery disease or peripheral artery disease and this should direct the physicians' attention to the cardiometabolic risk profile of the patient. Antihypertensive medications can have an additional effect on erectile function, which necessitates evaluation of the patients' medical therapy for medications potentially responsible for treatment-induced ED. Phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors are an effective and safe first-line therapy option for ED and should be used in combination with life style modification and optimal control of modifiable cardiovascular risk factors.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res* 2000;12:305–11.
- McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;12:S6–S11.

- Johannes C, Araujo A, Feldman H, Derby C, Kleinman K, McKinlay J. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163:460–3.
- Capogrosso P, Colicchia M, Ventimiglia E, et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man – worrisome picture from the everyday clinical practice. *J Sex Med* 2013;10:1833–41.
- Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 2011;29:403–7.
- Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, eds. *Erectile dysfunction in hypertension and cardiovascular disease: a guide for clinicians*. Springer International Publishing Switzerland; 2015.
- Gratzke C, Angulo J, Chitale J, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:445–75.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:804–14.
- Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:766–78.
- Sinha S, Jackness C. Total T or Free T: which is the better test for androgen deficiency? *Medpage Today Hypogonadism Resource Center* 2016.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewell S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2016;37:2315–81.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017 November [Epub ahead of print].
- Doumas M, Viigimaa M, Papademetriou V. Combined antihypertensive therapy and sexual dysfunction: terra incognita. *Cardiology* 2013;125:232–4.
- Toblli JE, Stella I, Inserra F, Ferder L, Zeller F, Mazza ON. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2000;13:686–92.
- Fogari R, Preti P, Derosa G, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:177–80.
- Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14:27–31.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *J Am Med Assoc* 2002;288:351–7.
- Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006;8:177–82.
- Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:327–31.
- Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928–32.
- Cocco G. Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect. *Cardiology* 2009;112:174–7.
- Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Antihypertensive drugs and male sexual dysfunction: a review of adult hypertension guideline recommendations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:233–44.
- Steinke EE, Mosack V, Hill TJ. The influence of comorbidities, risk factors, and medications on sexual activity in individuals aged 40 to 59 years with and without cardiac conditions: US National Health and Nutrition Examination Survey, 2011 to 2012. *J Cardiovasc Nurs* 2017 [Epub ahead of print].
- Fwu CW, Eggers PW, Kirkali Z, McVary KT, Burrows PK, Kusek JW. Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. *J Urol* 2014;191:1828–34.
- Wang T, Wang L, Liang Y, et al. Effect of α -receptor blockers on lower urinary tract symptoms, sexual function and quality of life in young and middle-aged men with benign prostatic hyperplasia. *Exp Ther Med* 2017;14:587–92.
- Kim SW, Park NC, Lee SW et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination therapy of tamsulosin and tadalafil for patients with lower urinary tract symptoms and erectile

¹ Cardiology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
² Department of Health Technologies, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Urmo Kiitam
urmo.kiitam@regionaalhaigla.ee

Keywords:
erectile dysfunction, cardiovascular risk, arterial hypertension, antihypertensive therapy, phosphodiesterase-5 inhibitors

- dysfunction: results of a randomized, double-blinded, active-controlled trial. *J Sex Med* 2017;14:1018–27.
28. Doumas M, Douma S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens* 2006;8:359–64.
 29. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, et al. ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile Dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE InTolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010;121:1439–46.
 30. Yang L, Yu J, Ma R, et al. The effect of combined antihypertensive treatment (felodipine with either irbesartan or metoprolol) on erectile function: a randomized controlled trial. *Cardiology* 2013;125:235–41.
 31. Salonia A, Castagna G, Sacca A, et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. *J Sex Med* 2012;9:2708–15.
 32. Binmoammar TA, Hassounah S, Alsaad S, et al. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *JRSM Open* 2016;7(3):2054270415622602.
 33. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2014;65:968–78.
 34. Glina S, Sharlip ID, Hellstrom WJ. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013;10:115–9.
 35. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034–46.
 36. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–803.
 37. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, et al. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. *Urol Clin North Am* 2004;31:259–73.
 38. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(12B):19M–23M.
 39. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360–4.
 40. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *J Am Med Assoc* 2005;294:2996–3002.
 41. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273–82.
 42. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004;17:1135–42.
 43. Swearingen D, Nehra A, Morelos S, Peterson CA. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context* 2013;2013:212248.
 44. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2014;12:185.
 45. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005;96(12B):32M–36M.
 46. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:459–63.
 47. McLaughlin T, Harnett J, Burhani S, Scott B. Evaluation of erectile dysfunction therapy in patients previously nonadherent to long-term medications: a retrospective analysis of prescription claims. *Am J Ther* 2005;12:605–11.

LÜHIDALT

Võimalus kaitsta patsiendi soole mikrofloorat antibiootikumravi korral

Enamik suu kaudu manustatud antibiootikume laguneb ja resorbeerub osaliselt, lagundamata antibiootikumid kahjustavad soole mikrofloorat. Analoogselt toimivad ka parenteraalselt manustatud antibiootikumid, lagunedes maksas vaid osaliselt ja lagundamata ravimijäägid satuvad sapi kaudu soolde. Soole normaalse mikrofloora kahjustusel on nii lühiajalised tagajärjed – kõhulahtisus, antibiootikumiresistentsete tüvede areng – kui ka pikaajaline mõju – allergia ja rasvumise kujunemine.

Välja on töötatud mitmed adsorbendid, mis soolde viiduna

neutraliseerivad sooles antibiootikumijäägid ja kaitsevad nii soole mikrofloorat.

Hiljuti rahvusvahelises nakkushaiguste ajakirjas avaldatud uuringus hinnati suu kaudu soolde manustatud aktiveeritud puusütt sisaldava adsorbendi DAV132 toimet 28 vabatahtlikul, keda raviti 5 päeva vältel fluoro-kinolonide rühma kuuluva antibiootikumi moksifloksatsiiniga. Katsealused jagati kahte rühma: isikud, keda raviti vaid antibiootikumiga, ning teised isikud, kellele määrati antibiootikum ja DAV132. Osales veel 8 vabatahtlikku, kes kasutasid vaid DAV132.

Adsorbendi kasutajatel oli erinevalt selle mittekasutajatest antibiootikumisisaldus roojas minimaalne, samas oli antibioo-

tikumi kontsentratsioon plasmamõlema rühma katsealustel ühesugune. DAV132 kasutajate soole mikrofloora koosseis ja selle hulk antibiootikumi toimel ei muutunud. Ainult DAV132 kasutajatel preparaadist tingitud kõrvaltoimeid ei ilmnenud.

Kirjeldatud uuringus osutus DAV132 tõhusaks preparaadiks soole mikrofloora kaitsel antibiootikumi moksifloksatsiiniga ravimisel. Analoogsed uuringud jätkuvad.

REFEREERITUD

de Gunzburg J, Ghazlane A, Ducher A, et al. Protection of the human gut microbiome from antibiotics. *J Infect Diseases* 2018;217:628–36.