

# החולה הקרדיאלי והפעילות המינית בעידן מעכבי phosphodiesterase type 5 (PDE5)

## נכתב על ידי:

פרופ' מיכאל שכטר

ד"ר בועז צור

פרופ' דן צבעוני

פרופ' דוד חסדאי

ד"ר יעקב קליין

פרופ' יוסי שמש

## בשם:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל

א פ ר י ל 2 0 1 6

המכון לאיכות  
ברפואה



מסמך עמדה של האיגוד הקרדיולוגי  
עידכון למסמך עמדה משנת 1999

### **חברי הוועדה**

פרופ' מיכאל שכטר – יו"ר

ד"ר בועז צור

פרופ' דן צבעוני

פרופ' דוד חסדאי

ד"ר יעקב קליין

פרופ' יוסי שמש

תוכן העניינים

4	הקדמה
4	פיזיולוגיה של זיקפה
5	ED=endothelial dysfunction
5	פרמקולוגיה של מעכבי PDE5
6	תופעות לוואי למעכבי PDE5
7	השפעות של מעכבי PDE5 על מערכת קרדיווסקולרית
	ED מזהה גברים
7	בסיכון לאירועי לב
8	השימוש במעכבי PDE5 בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית [5]
8	הערכה וניהול של סיכון קרדיו וסקולרי בחולים עם ED ועם CVD:
9	מטופל בסיכון נמוך
9	מטופל בסיכון גבוה
9	מטופל בסיכון בינוני
10	אי ספיקת לב
11	שימוש במעכבי PDE5 בהעדר ED
11	יל"ד ריאתי
11	מחלת לב קונגניטלית
12	קביעת דרגת הסיכון הגלובלי והאישית של כל מטופל
12	הטיפול בחולה עם כאבים בחזה אשר יתכן והשתמש במעכבי PDE5
13	סיכום
13	מקורות

# הקדמה

הפרעה בתפקוד המיני (Erectile Dysfunction, ED) הינה שכיחה ופוגעת בקרוב ל 40% מגברים מעל לגיל 40 שנה ועולה בשכיחות עם הגיל. ל-ED ומחלות לב גורמי סיכון דומים הכוללים גיל, היפרכולסטרולמיה, יתר לחץ דם (יל"ד), עמידות לאינסולין, סכרת, עישון, השמנה ותסמונת מטבולית, חוסר פעילות גופנית ודכאון. ED שכיח בחולים עם מחלות כלי דם כגון חולים במחלת לב כלילית, צרברווסקולרית ומחלת כלי דם היקפית (PAD peripheral arterial disease). ED הינו גורם סיכון להופעה של אירוע וסקולרי בחולה ללא מחלה וסקולרית ידועה [1, 2].

מלבד טיפול בגורמי סיכון ושינוי אורחות חיים, הגישה הטיפולית בחולים עם ED בעשור האחרון כוללת שימוש בתכשירים מהקבוצה של מעכבי 5 phosphodiesterase type 5 (PDE5) הניתנים לפי דרישה או על בסיס יומי קבוע.

## פיזיולוגיה של זיקפה

הזיקפה כוללת הרפיה סינסואודלית, הרחבת ארטריולות ולחץ של ורידים בפין. כיוון שהפין הינו איבר וסקולרי עשיר, זיקפה של הפין הינו תהליך פיזיולוגי וסקולרי. האנדוהל של כלי הדם בפין משחק תפקיד חשוב האחראי לשינוי הטונוס הוסקולרי וזרימת הדם לפין בתגובה לגירוי הומורלי, עיצבי ומכני. תאי האנדוהל המצפים את כלי הדם בפין והסינוסואידים בריקמה הקברנוזית משפיעים על תאי השריר החלק הסמוכים, דרך שיחרור גורמים מרפים (כגון NO, פרוסטגלנדין E<sub>2</sub>, type-C natriuretic peptide) וחומרים ואזוקונסטריקטורים (כגון אנדותלין-1 ואנגיוטנסיין-II). למערכת ה-NO תפקיד חיוני באינדוקציה התקינה ובשמירה על הזיקפה. הרפית השרירים החלקים בריקמה הקברנוזית התלויה ב-NO מובילה ללחץ בורידים הקטנים, חסימה של החזרה הורידית הגורמת לזיקפה עצמה.

ED מוגדרת כחוסר יכולת להתחיל או לשמור על זיקפה של הפין לשמירה על ביצוע מיני משיבי רצון. ניתן לחלק את ED לסיבות אורגניות בעיקר, סיבות פסיכולוגיות או סיבות משולבות. סיבות אורגניות הן לרוב על רקע וסקולרי, הומורלי או נאורוגני. ED כתוצאה מסיבות אורגניות מתחילה לרוב בהדרגה, מהלך קבוע, ולעיתים מלווה גם במרכיב פסיכולוגי. הסיבה השכיחה ביותר ל-ED אורגני היא רקע וסקולרי. בד"כ כאשר מתלווה מחלה וסקולרית, גיל מתקדם, נוכחות של גורמי סיכון למחלת לב כלילית והפרעות מטבוליות מעלות את הסבירות לאטיולוגיה וסקולרית ל-ED. מצב לאחר פרוסטטקטומיה הינו גורם שכיח ל-ED אורגני.

ED פסיכוגני הינו לרוב אקוטי, האטיולוגיה הינה מולטיפקטוריאלי והמרכיבים יכולים להיות הפרעות נפשיות (בעיקר דיכאון), בעיות בין אישיות עם בת/בן הזוג או תפיסה מוטעית לגבי פעילות מינית נורמלית.

# ED=endothelial dysfunction

לא כל ה-ED נובעים מהפרעה באנדוטל. דליפה של קורפוס ונוזוס, מצב לאחר פרוסטטקטומיה, מצבים אורולוגיים ופסיכולוגיים שונים מהווים חלק לא מבוטל באטיולוגיה של ED. אולם לרוב ה-ED מקורה בהפרעה באנדוטל ובשיחרור/זמינות של NO, כולל דלקת תת-קלינית וחוסר בטסטוסטרון שמוביל ליצירת רובד טרשתי. ב-vasculogenic ED תאי האנדוטל המצפים את המערכת העורקית בפין ובקורפוס קברנוזוס מפרישים פחות NO, ולכן האיזואנזימים של PDE5 מפרקים מהר יותר את ה-cGMP ולכן מקצרים את משך הואזודילטציה המשפיעה לרעה על התחלה והימשכות הזיקפה.

לדלקת תפקיד חשוב הן ב-ED והן בפגיעה בתפקוד כלי הדם העורקים הסיסטמיים. ההפרעה בתפקוד האנדוטל תורמת להתפתחות רובדים טרשתיים בכלי הדם בפין ובהיקף הגוף באמצעות גירוי דלקתי בתוך כלי הדם ובאמצעות יצירה מוגברת של ציטוקינים ומולקולות הצמדה. לאחרונה נמצא שלטסטוסטרון חשיבות בשמירה על התפקוד הארטריאלי. מתברר שטסטוסטרון אחראי לשמירה על רמת האנזים NO synthase בפין וירידה ברמת הטסטוסטרון מחמירה את ההפרעה בתפקוד האנדוטל.

## פרמקולוגיה של מעכבי PDE5

שמירה על הטונוס הוסקולרי, ואזודילטציה סיסטמית זרימת הדם נמצאים תחת בקרה של ה-NO הנוצר בתאי האנדוטל בכלי הדם הסיסטמיים. ה-NO עובר בדיפוזיה לתאי השריר החלק ומגביר יצירת cGMP, מחיש יצירת NO, משרה הרפיית השריר החלק וגורם לוואזודילטציה סיסטמית. לאור העובדה ש-cGMP מתפרק ע"י האנזים PDE5, העיכוב שלו ע"י מעכבי PDE5 גורם להעלאת הריכוז התאי של cGMP ועליה במשך פעולתו.

4 תכשירים מעכבי PDE5 אושרו לשימוש ע"י ה-FDA, ספיגתם מהירה לאחר נטילה פומית והם יעילים תוך 30 דקות מנטילתם. המבנה הכימי של sildenafil (Viagra, Pfyzer) ושל vardenafil (Levitra, Bayer) דומה מאוד, מחצית החיים שלהם כ-4 שעות והשפעתם פגה כעבור 24 שעות.

Avanafil (Stendra; Spedra, Vivus, Inc), שלא נמצא בישראל עדיין, מייצג דור שני של מעכבי PDE5, מהיר ביותר, אפקטיבי תוך כ-15-30 דקות, שיא הריכוז שלו בדם 30-45 דקות, מחצית חיים 3 שעות ומשפיע עד 6 שעות מקסימום. לעומתם המבנה הכימי של tadalafil (Cialis, Lilly) שונה, מחצית החיים ארוכה יותר (בערך 17.5 שעות) ומשך השפעתו פגה אחרי 48 שעות.

שימוש במעכבי האנזים PDE5 בחולים עם ED ומחלת לב המקבלים ניטריטים, שגם הם משחררים NO, עלול להביא לוואזודילטציה משמעותית ולירידת לחץ הדם. בנוסף תתכן תגובה עם תרופות אחרות שנוטלים חולי הלב כגון תרופות ליל"ד, לאי ספיקת לב ולסכרת. לכן הרופא המטפל חייב לדעת על התרופות שנוטל החולה והאם קיימת אינטראקציה לפני שממליץ על השימוש במעכבי האנזים PDE5.

כל התכשירים בקבוצה של מעכבי PDE5 יעילים בשיפור ED מאטיולוגיה אורגנית, פסיכוגנית ומשולבת. הם מהווים קו ראשון בטיפול בחולים עם ED על רקע אורגני אלא אם קיימת התווית נגד. היעילות והבטיחות של מעכבי PDE5 בטיפול ב-ED בחולים במחלת לב כלילית ובחולים עם גורמי סיכון למחלת לב כלילית הוכחה במחקרים רנדומלים סמוי כפילות. יעילות התכשירים ובטיחותם אף הוכחה בחולים עם ED ויל"ד, דיסליפידמיה, סכרת ובנוכחות של מחלת לב כלילית. פעילות 3 התכשירים דומה בשיפור ED. חולי סכרת מהווים את אחת מקבוצות החולים הקשה ביותר לטיפול.

## תופעות לוואי למעכבי PDE5

תופעות הלוואי תלויות במינון, בד"כ הן קלות באופיין ובעלות משך זמן קצר יחסית. במחקרים מול אינבו שיעור הפסקת הטיפול בשל תופעות לוואי היו דומות (2% ב-sildenafil לעומת 2.3% באינבו). תופעת לוואי שכיחה ביותר - סומק בפנים וכאבי ראש. sildenafil יכול לגרום למיאלגיה ולכאבים במקומות שונים בגוף. במספר מקרים תואר priapism כתוצאה ממתן מעכבי PDE5. ב-3-11% ממשתמשי מעכבי PDE5 תוארו הפרעות זמניות וחולפות בראיה. תיתכן, בעיקר בשימוש ב-sildenafil, הפרעה חולפת בשמיעה.

לא נמצאה עליה בשכיחות של אוטם שריר הלב, שבץ מוחי או מוות קרדיוסקולרי בשימוש ב-3 התכשירים מעכבי ה-PDE5 [3]. השימוש בתכשירים אלה אינו מחמיר איסכמיה או סבילות למאמץ בחולים עם מחלת לב כלילית. יתר על כן, הפרופיל הבטיחותי של sildenafil בגברים עם ED וסכרת, יל"ד, או מחלות קרדיוסקולריות דומה לזה של גברים עם ED ללא מצבים נלווים אלה. הפרופיל הבטיחותי של sildenafil לא נבחן בגברים מייד לאחר שבץ מוחי או אוטם שריר הלב ולכן במצבים אלה קיימת הורייית נגד לשימוש בתרופות השונות.

האינטראקציה עם תרופות קרדיוסקולריות הן מינימליות, פרט לניטרטים ול-NO DONORS אחרים, שעלולים לגרום לואזודילטציה קשה ולירידת לחץ דם. יש לשקול הפסקת טיפול בניטרטים כאשר מבקשים לתת מעכבי PDE5. יש להנחות את החולה שבכל טיפול עם מעכבי PDE5 אין ליטול ניטרטים לפחות עד 24 שעות ממועד נטילת מעכבי PDE5. בחולים הנוטלים תכשירים חוסמי רצפטורי  $\alpha$  יש להתחיל במינון נמוך של חוסמי PDE5.

לא דווח על השפעה ישירה של מעכבי PDE5 על הרפולריזציה (QT interval or dispersion). אולם יש לנקוט משנה זהירות בחולים עם Congenital QT prolongation, חולים הנוטלים תכשירים אנטיאריטמיים מקבוצה Ia, III ובחולי אי ספיקת לב.

במטה-אנליזה של 67 מחקרים סמוי כפילות עם sildenafil מול אינבו (מעל 50,000 גברים) שניתן במינון מעל 50 או 100 מ"ג ובגילאים 65 ומעלה ו-75 שנה ומעלה, נמצא ש-sildenafil בטוח לעומת אינבו, וכן לא נמצא קשר בין שימוש ב-sildenafil לאירועים קרדיוסקולרים ולתמותה.

# השפעות של מעכבי PDE5 על מערכת קרדיווסקולרית

ההתוויה היחידה כיום למעכבי PDE5 פרט ל- ED זה PAH) idiopathic pulmonary hypertension ( sildenafil and tadalafil), אולם למעכבי PDE5 יש פוטנציאל טיפולי במצבים אחרים כגון מחלת לב כלילית ואי ספיקת לב עם כישלון החדר השמאלי. למעכבי PDE5 תכונות פליאוטרופיות הכוללות ואזודילטציה סיסטמית וריאתית, העלאת כושר ההתכווצות של שריר הלב, הפחתת הקשיחות של כלי דם גדולים, שיפור תפקוד האנדותרל, הפחתת אפופטוזיס והיפרטרופיה דרך מנגנונים המערבים את ה-NO,  $\rho$ , protein kinase G, cGMP-inhibition kinase. עדיין אין מידע האם טיפול במעכבי PDE5 ב-ED ישפר גם את הסיכון למחלת לב כלילית.

## ED מזהה גברים בסיכון לאירועי לב

ED מנבא עצמאית אירועים קרדיווסקולרים. במטה-אנליזה שכללה 14 מחקרים פרוספקטיביים [4] עם 92,757 גברים ומעקב ממוצע של 6.1 שנים, נמצא ש-ED העלה באופן עצמאי ומשמעותי את הסכנה לאירועי לב, תמותה קרדיווסקולרית, אוטם שריר הלב, שבץ מוחי ותמותה כוללת ב- 44%, 19%, 62%, 39% ו-25% בהתאמה. יכולת הניבוי הזו קיימת גם כאשר בודקים גברים החולים במחלת לב: נוכחות ED היתה קשורה בעליה בתמותה הכוללת ב-90%. חשוב לציין שיכולת הניבוי של ED גבוהה יותר בגברים צעירים למרות העובדה ששכיחות ה-ED עולה עם הגיל, כנראה בשל זיהוי קבוצת חולים עם מחלה וסקולרית מוקדמת ואגרסיבית. אין תשובה לשאלה האם התוספת של ED משפרת את יכולת הניבוי של מדד ה-SCORE או FRAMINGHAM לאירועים קרדיווסקולרים ולכך הנתונים מוגבלים.

למרות שה-Third Princeton Consensus Panel [2] ממליץ להשתמש ב-Framingham Risk Score (FRS) להערכת דרגת הסיכון הקרדיווסקולרי בחולים עם ED, עצם הנוכחות של ED, בעיקר אצל גברים בגילאים 30-60 שנה צריכה להגביר ערנות הרופא המטפל לאפשרות של עלית הסיכון הקרדיווסקולרי, עצמאית ל-FRS.

# השימוש במעכבי PDE5 בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית [5]

**יתר לחץ דם** (יל"ד). ED שכיח לפחות פי 2 בחולים עם יל"ד מאשר בחולים ללא יל"ד. מעכבי PDE5 יעילים בטיפול ב-ED הסובלים מיל"ד. עם זאת התחלת טיפול במעכבי PDE5 מחייב איזון לחץ הדם אצל החולה לפני התחלת הטיפול במעכבי PDE5, ואין לתת טיפול במעכבי PDE5 בחולי יל"ד לא מאוזן, יל"ד מליגני או מואץ [2, 5].

**במחלת לב כלילית.** ED שכיח בחולים במחלת לב כלילית. השימוש במעכבי PDE5 שכיח בקבוצת חולים זו שכן מדובר בתכשירים יעילים הנסבלים היטב. קיימת תגובה טובה ל-sildenafil בחולים במחלת לב כלילית הנוטלים חוסמי ביטא, חוסמי אנזים המהפך וחוסמי סידן. כל 3 התכשירים בקבוצה של חוסמי PDE5 לא מעלים את הסכנה של אוטם שריר הלב, שבץ מוחי או מוות קרדיווסקולרי בחולי לב הנוטלים אותם. בנוסף תכשירים אלה גם לא מעוררים איסכמיה או מחמירים יכולת הליכה במבחני מאמץ. גם בחולים עם מחלת לב טרשתית קשה, sildenafil משפר את ה-coronary flow reserve בכלי דם כליליים המוצרים במידה קשה [6].

במהלך פעילות מינית קצב הלב מואץ ולחץ דם עולה. "עומס העבודה" במהלך קיום יחסי מין בין בני זוג ותיקים, כאשר הגבר למעלה, הינו 3.3-3.4 METs, עומס דומה לפעילויות יומיות כגון הליכה במישור או עם עליה קלה הדורשת 3-5 METs, עליה במדרגות 6-8 METs, עבודות בית קלות 4-2 METs, עבודות בית קשות 3-6 METs (ריצה דורשת 7-14 METs).

Gazzaruso וחב' הראו נטיה לירידה בתמותה ותחלואה קרדיווסקולרית במטופלים סוכרתיים עם איסכמיה שקטה אשר טופלו ב-PDE5 ל-ED. Frantzen וחב' הראו כי במטופלים ב-sildenafil עם ED בהשוואה לבריאים, חלה ירידה בסיכון יחסי לתמותה ותחלואה קרדיו וסקולרית מ-1.1 ל-1.7. במעקב של שנתיים.

## הערכה וניהול של סיכון קרדיו וסקולרי בחולים עם ED ועם CVD:

בהתאם ל-Third Princeton Consensus Panel [2] מומלץ להעריך את סיכון הקרדיו וסקולרי הקשור לפעילות מינית במטופלים עם ED ומחלה קרדיווסקולרית. הסיכון מתייחס לתמותה או תחלואה תוך כדי או זמן קצר לאחר פעילות מינית.

מומלץ לבצע ריבוד סיכונים לשלוש רמות: נמוך, בינוני וגבוה. מטופלים בעלי סיכון בינוני יש לשלוח למבחן מאמץ לא פולשני המסייע לריבוד מחדש של מטופלים בקבוצה זו לסיכון נמוך או גבוה בהתאם לתוצאות מבחן המאמץ. רוב המטופלים בסיכון נמוך יכולים להתחיל או לחדש פעילות מינית וטיפול ב-ED ללא צורך בהערכה נוספת לגורמי סיכון קרדיו וסקולריים אחרים. לציין שמרבית



חולי הלב היציבים שייכים לקבוצה זו.

בחולים עם סיכון מוגבר למחלת לב כלילית, יש לדחות את התחלת העיבוד והטיפול בהפרעות בתפקוד המיני עד לתיקון הבעיה הקרדיאלית והתיצבותה. כך, למרות הפרופיל הבטיחותי הטוב של מעכבי PDE5, אין לתת מעכבי PGE5 לחולים עם תעוקת חזה בלתי יציבה, בשבועיים הראשונים לאחר אוטם שריר הלב ובחולים עם הפרעות קצב מסכנות חיים. בנוסף, לפי המלצות של ה-Third Princeton Consensus Panel, חולים עם תעוקת חזה קלה ויציבה וחולים עם אוטם ישן בשריר הלב (2 עד 6-שבועות) מוגדרים כחולים בעלי "סיכון בינוני" וצריכים עיבוד קריאלי נוסף (כגון מבחן מאמץ) ואז יעברו קלטיפיקציה חוזרת לבעלי סיכון נמוך או גבוה לפני טיפול ל ED. לציין שהשימוש בתרופות מותר בחולים עם מבחן מאמץ חיובי במידה קלה.

גם וועדת מומחים של AHA/ACC שדנה בשנת 1999 בשימוש של sildenafil בחולים קרדיוסקולרים המליצה על ביצוע מבחן מאמץ לא פולשני לפני המלצה על מעכבי PDE5 בחולים עם מחלה קרדיוסקולרית כדי לסייע לרופא בטיפול המתאים [4].

להלן הפרופילים הקלאסים של מטופלים ברבדים השונים של סיכון קרדיו וסקולרי:

## מטופל בסיכון נמוך

מטופלים בעלי סיכון נמוך הינם מטופלים אשר עבורם פעילות מינית לא מהווה סיכון קרדיאלי משמעותי. מטופלים אלו יכולים בד"כ לבצע פעילות בעצימה בינונית ללא סימפטומים. קבוצת מטופלים בסיכון נמוך כוללת מטופלים לאחר רוסקולריזציה ( כגון ניתוח, הרחבת עורקים כליליים), מטופלים עם יתר לחץ דם נשלט אי-תסמיני, מחלה מסתמית קלה ומטופלים עם אי ספיקת לב שמאלית (NYHA class I & II) אשר השיגו 5 Metabolic equivalents (METs) ללא איסכמיה במבחן מאמץ.

## מטופל בסיכון גבוה

מטופלים בסיכון גבוה הינם מטופלים עם בעיות לבביות קשות או בלתי יציבות ואשר מהוות סיכון גבוה משמעותי בעקבות פעילות מינית. רוב החולים סימפטומים במידה בינונית או קשה. מטופלים בסיכון מוגבר הם בדרך כלל מטופלים עם תעוקת חזה לא יציבה או עקשנית, יתר לחץ דם לא נשלט, אי ספיקה לבבית ( NYHA class IV), אוטם שריר הלב פחות משבועיים, אוטם ללא התערבות, הפרעת קצב בסיכון גבוה (טאכיקרדיה חדרית משנית למאמץ גופני, AICD עם הפעלה מוצדקת תכופה ופרפור פרודוריים לא נשלט במידה מספקת), קרדיומויפטיה היפרטרופית חסימתית עם סימפטומים חמורים, ובעיה מסתמית בחומרה בינונית עד קשה, במיוחד היצרות אאורטלית.

## מטופל בסיכון בינוני

המשך הערכה הכולל מבחן מאמץ מומלץ במטופלים בעלי סיכון בינוני לפני חידוש פעילות מינית במסגרת הערכה קרדיאלית כללית (ולא במטרה לאשר או לא לאשר שימוש במעכבי PGE5). פעילות מינית בין שני בני זוג בעלי מערכת יחסים ממושכת שווה ל-3 METs. דרגת מאמץ זו מקבילה

4-4 דקות של מבחן מאמץ לפי פרוטוקול Bruce (METs 5-6) ללא סימפטומים, הפרעות קצב או נפילה בלחץ דם סיסטולי ומגדירה את הבטיחות של פעילות מינית. החלוקה לקבוצת סיכון גבוהה או נמוכה הינה בהתאם לתוצאות בדיקות מאמץ. מבחן מאמץ פרמקולוגי (כגון מיפוי עם דיפירידמול או אדנוזין) מתאים למטופל שלא יכול להשלים מבחן מאמץ רגיל ( למשל עקב כאב בפרקים). בקבוצת סיכון בינונית נכללים חולים עם תעוקת חזה במידה קלה או בינונית, חולים 2-8 שבועות אחרי אוטם שריר הלב או אוטם ללא התערבות, חולים באי ספיקת לב (NYHA class III), ומחלות טרשתיות לא לבביות (כגון PAD, היסטוריה של שבץ או TIA).

כל חולה קרדיאלי אמור לעבור בירור והערכה כמקובל לפי ההנחיות המקובלות של stable ischemia. בכל מקרה של חולה עם מאפיינים בעלי סיכון מוגבר באותן בדיקות אמור להיות מטופל כמקובל. בהעדר אפשרות לשנות את המצב הלבבי, ותוך רצון לפתור ולטפל ב-ED, הרופא המטפל ישקול יחד עם המטופל את הסיכונים לעומת הסיכוי לתת מענה ל-ED בעזרת מעכבי PGE5. חולה עם מאפיינים בעלי סיכון נמוך עד בינוני אמור לקבל את הטיפול המומלץ ויכול לקבל טיפול במעכבי PGE5 תוך חשש נמוך מאוד.

אין לתת במשך 24 שעות ניטרטים לחולים הנוטלים מעכבי PDE5 קצרי הטווח (sildenafil, vardenafil) ו-48 שעות במקרים של מעכבי PDE5 ארוכי טווח (tadalafil)[7].

## אי ספיקת לב

כ-60-90% מחולי אי ספיקה מדווחים על ED. ED תורמת לירידה נוספת באיכות החיים של חולים אלה ומחמירה דיכאון. למרות שלאי ספיקת לב ול-ED גורמי סיכון משותפים, אי ספיקת לב כשלעצמה יכולה לגרום ל-ED. אקטיבציה נירוהורמונלית, תרופות (חוסמי ביטא, תיאזידים, ספירונולקטון), פעילות גופנית מוגבלת ודיכאון תורמים לכך. ההמלצות של Third Princeton Consensus Panel קובעות שחולים באי ספיקת לב NYHA II נמצאים בסיכון נמוך לעומת NYHA III הנמצאים בסיכון בינוני.

רופאים נמנעים לתת מעכבי PDE5 לחולים באי ספיקת לב, יתכן בשל העובדה שאין מחקרים גדולים וארוכי טווח מול אינבו הבודקים בטיחותם בחולים אלה. עם זאת, קיימים מחקרים קטנים עם טווח מעקב קצר שמראים שיפור בזיקפה ובתפקוד המיני בחולים עם NYHA II-III. מעכבי PDE5 אף הפחיתו סימפטומים דיכאוניים ושיפרו איכות חיים בחולים אלה.

לאחרונה נמצא, ששימוש כרוני עם sildenafil משפר סימפטומים בחולי אי ספיקה, כולל שיפור ביכולת האיוורורית ומשך ביצוע מבחן מאמץ בחולים באי ספיקת לב סיסטולית. בנוסף, שימוש כרוני (12 שבועות) ב-sildenafil שיפר  $O_2$  consumption, מבחן הליכה של 6 דקות ומקטע פליטה של חדר ימין בחולים עם הפרעה בתפקוד הסיסטולי ויל"ד ריאתי משני. לגבי אי ספיקת לב דיאסטולית אין עדיין תמיכה עובדתית. מטה אנליזה של 6 RCT הראתה כי Sildenafil שיפר מדדים המודינמיים במיוחד במטופלים באי ספיקת לב סיסטולית בהשוואה לאינבו, ללא הבדל בשכיחות תופעות לוואי, Sildenafil נסבל היטב ללא השפעה על איכות חיים [8].

# שימוש במעכבי PDE5 בהעדר ED

## יל"ד ריאתי

יל"ד ריאתי אידיופטי הוא ההתוויה היחידה שאינה ED לתכשירים מעכבי PDE5, עבור sildenafil (Revatio) ו-tadalafil (Adcirca). הוכח ש-sildenafil יעיל בחולים עם יל"ד ריאתי ראשוני ושניוני. sildenafil משפר יכולת ביצוע מבחן מאמץ תוך שיפור המודינמיקה ריאתית ו-AFTERLOAD של חדר ימין ובעל יכולת להפחית את המסה של חדר ימין. יתכן ול-3 התכשירים מעכבי PDE5 יש אפניות שונה בטיפול ביל"ד ריאתי. כל 3 התכשירים דומים בהורדת הלחץ הריאתי הממוצע, ביחס תנגודת וסקולרית ריאתי לסיסטמי, AFTERLOAD של חדר ימין ועליה ב-CARDIAC INDEX, אולם רק sildenafil גרם לשיפור משמעותי בחימצון העורקי.

בהתבסס על מחקר ו-Sildenafil Use in PAH (SUPER), מחקר רנדומלי רחב היקף ורב מרכזי שבו sildenafil שיפר יכולת ה-FUNCTIONAL CLASS, EXERCISE CAPACITY, ופרמטרים המודינמיים, ה-FDA האמריקאי והרשות האירופאית לתרופות אישרו את הטיפול ב-sildenafil 20 (Revatio) מ"ג 3 פעמים ביום בשנת 2005 בהתוויה של שיפור יכולת המאמץ בחולים עם יל"ד ריאתי. לאור מחקר

ה-FDA the Pulmonary Arterial hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) study EXERCISE CAPACITY האמריקאי אישר את ה-tadalafil (Adcirca) 40 מ"ג באינדיקציה של שיפור ה-World Health Organization (WHO) class 1 PHT ריאתי בחולים עם יל"ד ריאתי PHT class 1.

## מחלת לב קונגניטלית

מתן של מעכבי PDE5 בחולים עם תסמונת איזנמנגר והפרעה וסקולרית ריאתית יכולה להוות אסטרטגיה טיפולית חדשנית. בחולים בתסמונת איזנמנגר sildenafil משפר סימפטומים ודרגה תפקודית. בנוסף הוא תורם לעליה בריווי חמצן ארטריאלי וירידה של לחץ דם ריאתי ממוצע ותנגודת ריאתית. באופן מעניין, מתן sildenafil כרוני (3-4 חודשים) משפר הישרדות לפי מחקר שנערך לאחרונה.

# קביעת דרגת הסיכון הגלובלי והאישית של כל מטופל

ה-Third Princeton Consensus Panel ממליץ שבגברים עם ED וללא מחלת לב ידועה הערכת הסיכון מתחילה ע"י בחינת גורמי הסיכון הקרדיווסקולרים המסורתיים (לחץ דם, היקף מותניים, BMI, הערכת נוכחות PAD, אוושות קרוטידיות, אוושות מעל הלב, אק"ג, סוכר בצום, פרופיל שומנים, קריאטינין). בהמשך, כדי להעריך את מידת הסיכון הלבבי בנוכחות פעילות מינית, יש להעריך את יכולת ביצוע המאמץ. פעילות מינית דומה להליכה של 1 מייל במישור במשך 20 דקות או עליה מהירה של 2 קומות במדרגות במשך כ-10 שניות. חולים המסוגלים לבצע מאמץ בעל עצימות בינונית ללא סימפטומים נמצאים בקטגוריה של סיכון נמוך, בעוד שחולים שלא מסוגלים לבצע מאמץ זה (כגון חולים עם יל"ד לא מאוזן) נמצאים בדרגת סיכון גבוהה. הערכה נוספת בעזרת מבחן מאמץ מומלצת לחולים הנמצאים בדרגת סיכון בינונית. חולים אלה עוברים רה-סטרטיפיקציה לסיכון נמוך או גבוה בהתאם לתוצאות מבחן המאמץ (4 דקות של הליכה על מסלול לפי פרוטוקול METs 6-5 = BRUCE) ללא סימפטומים.

יש לזכור ששיפור אורחות החיים (הורדת משקל, פעילות גופנית, איזון סכרת ושומני הדם, איזון וטיפול בלחץ דם וכד') אצל גבר עם ED הינו צעד ראשון למניעת אירועים קרדיווסקולרים.

## הטיפול בחולה עם כאבים בחזה אשר יתכן והשתמש במעכבי PDE5

בכל חולה עם כאבי חזה יש לברר האם נטל תכשירים מעכבי PDE5 ב-24-48 שעות אחרונות (במקרה והחולה נטל sildenafil (Viagra, Pfyzer) או vardenafil (Levitra, Bayer) שפעולתם עד 24 שעות, ובמקרה של tadalafil (Cialis, Lilly) הפעולה עד 48 שעות). במידה ונטל, יש להימנע ממתן ניטרטים כטיפול נגד תעוקה ולהעדיף חוסמי רצפטורי ביטא, חוסמי סידן, אספירין, הפריין ונרקוטיקה.

### הטיפול בחולה ההיפוטנסיבי לאחר מתן מעכב PDE5 עם או בלי ניטרטים

- השכבת החולה כשרגליו גבוהות מראשו (תנוחת טרנדלנבורג).
- הפסקת מתן ניטרטים אם עדיין מקבל.
- מתן עירוי נוזלים לוריד.
- מתן תרופות מסוג אלפא או ביטא אדרנרגים (נוראדרנלין) אגוניסטים. יש לזכור עם זאת שתכשירים אלה עלולים להחמיר או לגרום לאירוע איסכמי.

פעילות מינית סדירה מותרת למרבית חולי הלב, כולל אלו לאחר אוטם, ניתוח מעקפים, תעוקת לב ואי ספיקת לב מאוזנת. בקרב חולי הלב קיימת שכיחות גבוהה של הפרעה בתפקוד המיני, שבחלקה ממקור וסקולרי וחלקה נירוגני. במרבית חולים אלה מותר השימוש במעכבי PDE5, בתנאי שאינם נזקקים לניטרטים. עם זאת אין להמליץ על שימוש במעכבי PDE5 בחולים עם תעוקת חזה לא יציבה או עקשנית לטיפול, יתר לחץ דם לא מאוזן או בלתי נשלט, אי ספיקת לב דרגה 4, אוטם שריר הלב פחות מ-2 שבועות, אוטם שריר לב ללא התערבות, הפרעות קצב בסיכון גבוה, קרדיומיופטיה היפרטרופית חסימתית עם סימפטומים קשים, ובחולים עם מחלת לב מסתמית בחומרה בינונית ומעלה, במיוחד בנוכחות של היצירות אאורטלית.

## מקורות

1. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC: **The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review.** *Am J Mens Health* 2016.
2. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, Carson CC, Cunningham GR, Ganz P, Goldstein I et al: **The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease.** *Mayo Clin Proc* 2012, **87**(8):766-778.
3. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P: **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.
4. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI: **Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.** *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013, **6**(1):99-109.
5. Melvin DC, Adolph MH, Ralph GB, Peter GC, Sanjay K, Richard OR, Jr, Randall MZ: **ACC/AHA Expert Consensus Document: Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease.** *Journal of the American College of Cardiology* 1999, **33**:273-282.
6. Howard C, Herrmann GH, Bruce D, K Llughertz, AND Paul D. Mahoney.: **Hemodynamic Effects of Sildenafil in Men With Severe Coronary Artery Disease.** *New England Journal of Medicine* 2000, **342**(22):1622-1626.
7. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC et al: **2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** *Journal of the American College of Cardiology* 2014, **64**(24):e139-228.
8. Zhuang XD, Long M, Li F, Hu X, Liao XX, Du ZM: **PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Int J Cardiol* 2014, **172**(3):581-587.

האיגוד הקרדיולוגי בישראל  
ISRAEL HEART SOCIETY



המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה