

MANAGEMENTUL FARMACOTERAPEUTIC AL DISFUNCTIEI ERECTILE

I. Dumbrăveanu

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Disfuncția erectilă (DE) este cea mai frecventă patologie care afectează viața sexuală a milioane de bărbați indiferent de naționalitate. Pentru tratamentul DE au fost propuse mai multe remedii farmaceutice. Farmacoterapia orală reprezintă la ora actuală prima linie de tratament al pacienților cu DE. Sildenafilul citrat, inhibitor selectiv al fosfodiesterazei-5, este primul medicament competitiv cu alte terapii intervenționiste, propus pentru tratamentul DE, indiferent de etiologie. Alți 2 inhibitori selectivi de PDE-5 sunt vardenafilul și tadalafilul. Pacienții care nu răspund la terapia orală sunt candidați la tratamentul intracavernos sau intrauretral. A treia linie terapeutică este rezervată pacienților refractari la primele două metode și constă în efectuarea tratamentului chirurgical – protezarea corpilor cavernoși.

Summary

The erectile dysfunction (ED) is the most common pathology that influence the sexual life of millions men of different nationality. For ED treatment are proposed a lot of drugs. Actually oral pharmacotherapy of ED is a primary line treatment. A selective inhibitor of phosphodiesterase enzyme type 5 (PDE-5), sildenafil citrates, is the first drug to be use in ED of any etiology. Vardenafil and Tadalafil are another 2 inhibitors of PDE-5. The patients with no response to oral treatment are potential candidates to intracavernous or intraurethral treatment. Cavernous corps prosthesis is reserved as the third opportunity to the patients being refractory to the first two treatment methods.

Actualitatea temei

Disfuncția erectilă (DE) este definită ca incapacitatea unui bărbat de a obține și/sau menține o erecție suficientă pentru realizarea și finalizarea unui act sexual satisfăcător (NIH Consensus Statement of Impotence, 1993) (1). Conform datelor statistice realizate în SUA, prevalența DE este de circa 52% la bărbații cu vârsta cuprinsă între 40-70 ani (The Massachutes Male Aging Study, 1994).(2) Circa 150 milioane bărbați suferă de DE, iar pronosticurile arată o creștere de 350 milioane către anul 2025. Un studiu realizat în 2000 indică o corelație semnificativă, dependentă de vârstă, a DE, astfel incidența crește de la 10% între 40-49 ani, 16% la 50 -59 ani, 34% între 60-69 ani și peste 50% la barbații trecuți de 70 ani, prevalența generlă fiind de circa 19%. Prin urmare în medie un bărbat din 5 acuză probleme de erecție. În urma studiilor efectuate s-a schimbat radical concepția etiopatogenică asupra disfuncției erectile.(4,5,6) Dacă în anii '70-'80 ai secolului trecut se considera că 70-90% dintre disfuncțiile sexuale au substrat psihogen și sunt funcționale, în prezent se consideră că DE este datorată unor factori preponderent organici, în special pentru grupul de vârstă de peste 40 ani. Printre factorii incriminați în apariția DE sunt cei cardiovasculari, neurogeni, endocrini, metabolici, etc.... Circa 20% pacienți cu DE au și un diabet zaharat diagnosticat sau nu, 30-48% suferă concomitent de hipertensiune arterială, 30-40% sunt fumători sau consumă în mod regulat alcool, iar peste 70% au niveluri crescute ale colesterolului. (3, 5)

În managementul terapeutic al DE primul pas constă în determinarea etiologiei afecțiunii și în tratarea nemijlocită a ei, nu doar a simptomatologiei, pe de altă parte, doar tratarea factorului de risc organic, de cele mai multe ori, nu ameliorează direct și semnificativ funcția erectilă. Prin urmare,

ca și în majoritatea altor patologii, abordarea terapeutică a DE va fi una complexă, în care un rol aparte, dar bine definit, îl are consensul psihosexual al partenerilor (5).

Prima opțiune farmacoterapeutică a pacientului cu disfuncție erectilă este administrarea medicamentelor pe cale orală. Pentru terapia orală a DE sunt propuse și utilizate numeroase remedii: inhibitori de PDE-5, apomorfina, a-adrenoblocatorii. În unele situații specifice, precum cele induse de hipogonadismul secundar, se recurge la terapia hormonală de substituție. Dacă terapia orală nu se soldează cu un rezultat satisfăcător, se apelează, ca opțiune terapeutică secundară, la administrarea de substanțe vasoactive pe cale intrauretrală sau intracavernosă. Linia terțiană de tratament constă în aplicarea metodelor intervenționale, precum utilizarea sistemelor de vaccum sau a chirurgiei de revascularizare și de protezare a corpilor cavernoși (5).

Farmacoterapia orală a Disfuncției Erectile, premise fiziologice

Tonusul musculaturii netede a corpilor cavernoși se află sub control neurogen. Există numeroși mediatori responsabili de producerea fenomenului erecției, principalul fiind oxidul nitric (NO). Stimularea sexuală determină eliberarea de NO la nivel de terminații nervoase, celulele endotelului vascular și cele ale musculaturii netede a corpilor cavernoși. Monoxidul de azot activează enzima guanilatciclaza, care, la rândul ei, produce descompunerea guanozintrifosfatului (GTP) în guanozinmonofosfat ciclic (GMPc). Creșterea concentrației de GMPc induce, prin descreșterea concentrației intracelulare de Ca, relaxarea musculaturii netede a corpilor cavernoși, ceea ce, împreună cu creșterea aportului arterial, produce fenomenul natural

al erecției. Fosfodiesteraza-5 (PDE-5) este o enzimă implicată în scindarea GMPc și în transformarea lui în GMP. Inhibarea PDE-5 facilitează atingerea unei concentrații sporite de GMPc și la creșterea efectului vasodilatator. Inhibitorii de fosfodiesterază nu au efect direct miorelaxant, ci doar în prezența unei stimulări sexuale cu eliminarea sevăntială de oxid nitric (5,6,7,8,9).

Sildenafil citrat (Viagra)

Inhibitorul selectiv al PDE-5, sildenafilul citrat, a fost prezentat pentru prima dată în 1996 la congresul anual al Asociației Urologilor din SUA. Apariția sa oficială sub denumirea comercială de „Viagra” datează cu luna martie a anului 1998. Este primul preparat care nu cedează în eficiență terapiei intracavernose. Sildenafil citrat se administrează în doze de 25, 50 și 100 mg, cu o oră premergător actului sexual. Se recomandă utilizarea unei doze inițiale minime pentru aprecierea eficacității și a toleranței preparatului. Dacă doza inițială este insuficientă pentru atingerea unei erecții satisfăcătoare, se recomandă o doză mai mare, care nu va depăși 100mg. Absorbția sildenafilului este reactiv rapidă, concentrația maximă este la 1 oră de la administrare, cu o perioadă de semieliminare de circa 4 ore. Eficiența sildenafilului citrat la interval de 1 oră de la utilizare este de 73%, la 8 ore – 60%, la 12 ore – 33%. (10) Absorbția preparatului este redusă de mesele copioase, bogate în grăsimi, situație în care sunt necesare circa 2 ore pentru un răspuns erectil satisfăcător.

Securitatea administrării sildenafilului este studiată și discutată în permanență, îndeosebi în legătură cu apariția vasodilatației și a hipotoniei ca urmare a potențării acțiunii nitraților. Toleranța bună a preparatului este confirmată de majoritatea studiilor. Efectele adverse sunt minore și tranzitorii, care, în majoritatea cazurilor, nu necesită întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: cefaleea - 18%, puseele de căldură – 10%, dispepsia-6%, tulburări ale vederii – 2%. De menționat că tulburările tranzitorii de percepere a culorilor apar în special la dozele de 100 mg. (11) Administrarea de sildenafil pacienților care folosesc concomitent nitrați este absolut contraindicată. În literatură sunt descrise peste 500 cazuri de deces în urma utilizării de sildenafil, sau circa 50 cazuri la 1 milion de pastile prescrise. (12) Astfel pacienții cu patologii cardiovasculare în anamneză, în special stenocardii de efort sau insuficiență cardiacă, vor fi informați despre posibilele riscuri și vor utiliza preparatul cu precauție specială. Primele studii vizând eficiența sildenafilului au fost publicate în 1998, incluzând un număr de 4274 pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 – 87 ani și o durată a DE de la 0,5 la 26 ani, eficiența demonstrată prin utilizarea scorului IIEF a fost de 43-83%, în comparație 10-30% la administrarea de placebo. (5, 13) Un alt studiu multicentric, orb randomizat, a inclus 21 de centre cu participarea a circa 3000 bărbați cu DE de etiologie diversă. Rata globală de ameliorare a erecției a fost raportată la 78%, iar de menținere la circa 75% dintre pacienți. Peste 12 luni de utilizare, efectul se manifestă la 88% pacienți. Răspunsul pacienților cu diabet zaharat sau postradioterapie la nivelul micului bazin a fost de doar 43-52%. (14)

Tadalafil (Cialis)

Tadalafilul a fost următorul inhibitor al PDE-5 lansat pe piața farmaceutică. Perioada de semieliminare este de 17,5 ore, iar a acțiunii inhibitorii de 36 ore. Spre deosebire de

sildenafilul, administrarea alimentelor nu influențează farmacocinetica preparatului. Cele mai frecvente efecte adverse au fost cefaleea (14%), mialgia și lombalgia (5%), dispepsia (10%). La o serie de pacienți efectele adverse pot avea o durată echivalentă cu acțiunea preparatului (15).

Tadalafil în doze de 20 mg nu acționează semnificativ asupra tensiunii arteriale sau pulsului. Nu a fost semnalată influența tadalafilului asupra creșterii incidenței infarctului miocardic. Ca și alți inhibitori ai PDE, tadalafilul nu se va administra concomitent cu nitrați. (16) Luând în considerație perioada mare de eliminare, tadalafilul nu se va lua de către pacienții care potențial pot necesita administrare de nitrați și anume: bolnavii de infarct miocardic în ultimele 90 de zile, pacienții cu anghina instabilă sau anghină care survine în cursul actului sexual, pacienții cu insuficiență cardiacă de Clasa New York Heart Association 2 sau mai mare în ultimele 6 luni, pacienții cu aritmii necontrolate, hipotensiune (< 90/50 mm Hg) sau hipertensiune necontrolată, persoanele cu accident vascular cerebral în ultimele 6 luni. (5) În studii randomizate eficiența globală a tadalafilului a fost de 81%, inclusiv la 59% erecția s-a restabilit până la nivel normal, iar la 75% a fost suficientă pentru realizarea unui act sexual. La pacienții cu diabet zaharat la administrarea unei doze fixe de 20 mg tadalafil, ameliorarea erecției a fost remarcată de 75%, comparativ cu 30% placebo. (17) Tadalafilul este preferat de o anumită categorie de bolnavi, pentru care perioada mare de acțiune permite a nu planifica activitatea sexuală și a păstra spontaneitatea și romantismul. Luând în considerație fundalul psihoemoțional al anumitor pacienți, tadalafilul poate avea un efect pozitiv la unii la care nu a avut efect administrarea de sildenafil sau de vardenafil. (17) În același timp unele studii demonstrează că doar 13% dintre pacienți sunt interesați de o acțiune mai îndelungată a preparatului, pe când 40% mai mult de eficiență, iar alte 40% de securitatea administrării. (18)

Vardenafil (Levitra)

Vardenafilul este ultimul preparat din grupul inhibitorilor de PDE-5 propus pentru tratamentul DE. Are selectivitate și un echivalent al biodisponibilității mai mare ca al primilor 2 inhibitori ai PDE-5. Vardenafilul este produs și poate fi administrat în doze de 5, 10 și 20 mg. Absorbția din tractul gastrointestinal este rapidă, concentrația plasmatică maximă fiind în unele cazuri la 15 minute de la administrare, iar la 90% dintre pacienți la 30 minute și se menține timp de 120 minute. La administrarea zilnică nu se produce o acumulare a preparatului în organism, ceea ce îl deosebește esențial de tadalafil. (19) Farmacocinetic, vardenafilul este apropiat de sildenafil. Perioada de semieliminare este de circa 4-5 ore. Este metabolizat primar de către enzima CYP 3A4, excreția primară cu fecalele este de 91%, iar 4,9% se elimină prin urină. Spectrul efectelor adverse ale vardenafilului este asemănător cu cel al sildenafilului, dar, datorită selectivității sporite, mai puțin pronunțat. Au fost semnalate: cefalee -13%, dispepsie – 6%, fluș - 0,4%, rinită - 0,3%, care au constituit și cele mai frecvente cauze de întrerupere a tratamentului. (20) Apariția lumbalgiilor pe fundal de tratament cu vardenafil - 1,8%, a fost mai mică decât la placebo - 3%. (21) Au fost raportate 2 cazuri de apariție a priapismului de la utilizarea a 40 mg de Vardenafil. (22) Vardenafilul a fost bine studiat în studii placebo, dublu orb randomizate, inclusiv la pacienții

complicații cu diabet zaharat sau după intervenții chirurgicale la organele micului bazin. În grupele respective vardenafilul a fost bine tolerat, efectele adverse au fost tranzitorii și minime. Eficiența preparatului la pacienții cu diabet, respectiv prostatectomie radicală a fost de 72% și 65%. În funcție de gradul DE, în doza de 20mg vardenafilul a fost eficient în 79% în forma ușoară și în 40 % la pacienții cu DE, formă gravă, comparativ cu 20% și 4% placebo. (5, 23,24) Eficiența preparatului nu a depins de vârstă sau de etiologia DE. Studiile au demonstrat eficiența sporită și toleranța bună, inclusiv la pacienții cu terapie hipotensivă cu diuretice, B-blocanți, antagoniști ai canalelor de calciu sau inhibitori ai enzimelor de conversie. Grație efectului rapid, perioadei crescute de semielimenare, interacțiunii minime cu alimentele sau băuturile alcoolice, precum și farmacocineticii optime, efectelor adverse minime, vardenafilul este preferat de tot mai mulți pacienți cu DE.

Analiza comparativă a inhibitorilor PDE-5

Toate cele trei preparate descrise au multe în comun, dar prezintă și unele deosebiri în caracterizarea *in vitro* sau *in vivo*, adeseori esențiale. Mecanismul de acțiune al tuturor inhibitorilor de PDE-5 este comun. Ei nu au efect miorelaxant direct asupra corpilor cavernoși, ci potențează, în prezența stimulului sexual, acțiunea relaxantă a oxidului de azot, prin inhibarea PDE-5.(25) Absorbția gastrointestinală este rapidă. În același timp, alimentația copioasă, bogată în grăsimi reduce absorbția sildenafilului. Viteza de absorbție a vardenafilului depinde mai puțin de prezența grăsimilor, iar pentru tadalafil componenta alimentară nu are importanță. Biodisponibilitatea sildenafilului este de circa 40%, a vardenafilului de 15%. (26) Timpul de atingere a concentrației sanguine maxime se deosebește la inhibitorii de PDE-5. Astfel vardenafilul atinge o concentrație maximă în circa 30-40 minute, iar unele studii arată un efect suficient al preparatului la 10 minute de la administrare, în 25 minute, fiecare al 2-lea pacient cu DE va ajunge la o erecție suficientă pentru un act sexual.(27) Sildenafilul va atinge concentrația sanguină maximă în circa 1 oră, iar tadalafilul în 2 ore (vezi tabelul nr 1). Perioada de înjumătățire a preparatului este aproximativ de 4 ore pentru sildenafil și vardenafil și de 17,5 ore pentru tadalafil. Însă perioada de acțiune este mai mare. Circa 33% dintre pacienții care utilizează sildenafil au o erecție suficientă la 12 ore de la administrare. Efectul clinic al tadalafilului se menține la 59% dintre subiecți în decurs de 36 ore. (28)

Tabelul 1. Principalii indicatori farmacocinetici ai sildenafilului, vardenafilului și ai Tadalafilului

	Vardenafil 20mg	Sildenafil 100mg	Tadalafil 20mg
Tmax, ore	0,66	1,16	2
T1/2, ore	3,9± 1,31	3,8± 0,84	17,5

Alți doi termeni de comparație a inhibitorilor de PDE-5 sunt echivalentul biologic al eficacității (potența) și selectivitatea.

În termeni de comparație, potența și selectivitatea unui inhibitor al enzimei este CI_{50} , ceea ce reprezintă concentrația minim necesară inhibitorului pentru a reduce eficiența unei enzime la 50%, cu alte cuvinte, cu cât este mai mică valoarea CI_{50} , cu atât mai potent este agentul. În tabelul nr. 2 este prezentată selectivitatea inhibitorilor de PDE-5.(5,8)

Tabelul 2. Profilul selectivității inhibitorilor de PDE- 5. Concentrarea CI_{50} (nM)

Preparatul	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
CI_{50} (nM)	3,5- 6,6	0,14 – 0,7	0,94-9

Prin urmare capacitatea de inhibare a Vardenafilului este mai mare de câteva ori decât a sildenafilului, fapt reflectat de dozele recomandate pentru utilizare, 5, 10 sau 20 mg, comparativ cu 25, 50, 100 mg.

Selectivitatea preparatului își manifestă acțiunea sa doar asupra unei izoforme a fermentului, fără afectarea altor forme asemănătoare.

La ora actuală sunt cunoscute circa 55 forme de fosfodieseraze, împărțite în 21 subgrupe și 11 clase. Fosfodiesterazele sunt localizate practic în toate țesuturile umane, acțiunea lor fiind diferită. Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește capacitatea de acțiune a inhibitorilor PDE -5 asupra altor enzime, cu excepția PDE-6 și PDE-11§ (vezi tabelul nr. 3).

Tabelul nr.3 Selectivitatea Sildenafil, Vardenafil și Tadalafil pentru diferite tipuri de PDE

Tipul PDE	CI_{50} Sildenafil	CI_{50} Vardenafil	CI_{50} Tadalafil
PDE - 5	3,5	0,14	6,7
PDE - 6	34	0,6	1300
PDE11-a	203	346	7,1

Astfel, vardenafilul acționează mult mai selectiv asupra inhibiției PDE-5 decât asupra altor tipuri de PDE. (29) Vardenafilul este mai selectiv decât Tadalafilul pentru PDE 11, care se găsește în mușchii scheletici și cardiaci, fiind mai bine tolerat de către categoriile respective de pacienți.(30) Tadalafilul are o acțiune mai slabă asupra majorității PDE, dar are o selectivitate mai mică față de PDE-11, comparativ cu sildenafilul sau vardenafilul.

Există puține studii clinice care au avut drept scop compararea clinică a diversilor inhibitori de PDE-5, într-un grup omogen de pacienți. Studiul efectuat de Prost în 2003 asupra a 150 pacienți care au utilizat consecutiv câte 6 pastile de sildenafil, vardenafil și tadalafil, a demonstrat că 13% pacienți au preferat sildenafilul, 30% vardenafilul, iar 45% tadalafilul. (31) În studiul efectuat de Sommer pe un lot de 221 pacienți, care au administrat opțional sildenafil 50mg, vardenafil 10 mg sau tadalafil 10mg, circa 46% pacienți au preferat vardenafilul, 34% sildenafilul și 20% tadalafilul. (32) Vardenafil și sildenafil este preferat datorită rapidității instalării efectului de către pacienții cu o erecție satisfăcătoare cu un ritm moderat de activitate sexuală. Circa 90 % dintre subiecți care preferă tadalafilul au remarcat durata sa de acțiune, aceștia fiind pacienți de vârstă medie, cu un ritm mai intens al activității sexuale.(33) Însă în ultimă instanță doar pacientul este în drept de a prefera un anumit inhibitor de PDE-5, rolul medicului fiind de a-l informa despre particularitățile fiecărui preparat și despre posibilele lui efecte adverse.

Alte preparate cu acțiune periferică

Fentolamina. Este un preparat propus pentru tratamentul DE forma ușoară. Fentolamina este un inhibitor neselectiv al Ū-adrenoreceptorilor postsinaptici ai musculaturii netede a

corpilor cavernoși. Ereția obținută în urma terapiei intracavernoase cu fentolamină este mai puțin rigidă, deoarece fentolamina crește aportul arterial, dar nu contribuie la creșterea presiunii intracavernoase. De aceea practic nu se utilizează în monoterapie, ci doar în combinație cu alte prostaglandine. Administrarea de preparate orale de fentolamină a fost studiată în mai multe studii; astfel pe un lot de 2000 pacienți cu DE se relevă o eficiență de 51% la administrarea orală în doze de 40mg pe zi. Majoritatea autorilor arată o ameliorare a funcției erectile la 40-69% pacienți cu fentolamină. Un alt studiu randomizat indică o eficiență de 42% la administrarea a 50mg fentolamină cu 20-30 minute premergător actului sexual, comparativ cu 9% placebo. Fentolamina nu influențează asupra libidoului, orgasmului sau a ejaculării. Dintre efectele adverse (10%) s-au remarcat rinită, amețeli, cefalee. Este contraindicată în hipotonia arterială, stenocardie, insuficiență cardiacă. (5,33)

Agoniștii receptorilor serotoninici

Este cunoscută relația intimă între terminațiile parasimpatice și cele serotoninice la nivel de fibre musculare ale corpilor cavernoși. **Trazodonul**, un antidepresant inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, ameliorează funcția erectilă în contul acțiunii directe a blocante. Doar unele studii au demonstrat o eficiență acceptabilă a preparatului (până la 78%) la pacienții tineri, dar și un risc crescut de apariție a priapismului. Doza recomandată este de 50-200mg seara. Efectele adverse constau în tulburări de vedere, somnolență, grețuri, aritmie și hipotensiune. (33,35)

Donatori de NO

L-arginina. L-arginina este un precursor al oxidului nitric cu implicații în mecanismul natural al ereției. Totuși în literatură nu există date sigure despre acțiunea argininei. Un studiu randomizat a arătat o ameliorare a funcției erectile la 40% pacienți, care au administrat câte 2800mg L-arginină în 24 ore, timp de 2 săptămâni. Efectul a fost înregistrat în special, la pacienții tineri fără dereglări ale vascularizării peniene. (34)

Preparate orale cu mecanism central de acțiune

Printre preparatele cu acțiune centrală sunt: agoniștii receptorilor dopaminici, testosteronul și blocantul selectiv al $\text{U}2$ receptorilor - yohimbina.

Agoniștii receptorilor dopaminici, Apomorfina

Apomorfina. Denumirea de „apomorfina” derivă din cea a morfinei, dar molecula de apomorfina se deosebește structural de a morfinei. Apomorfina nu este un opiaceu, ci un agonist al receptorilor dopaminergici, care acționează prin stimularea receptorilor centrali, în special de tip D2, situați la nivelul nucleului paraventricular hipotalamic, ceea ce activează stimularea și producerea ereției prin NO și oxitocină. Eficiența apomorfinei este de circa 49%, comparativ cu placebo -30%. Efectele adverse ale apomorfinei sunt: grețuri - 7%, congestie nazală-6%, somnolență - 4%. Eficiența relativ mică a apomorfinei nu o situează printre preparatele de elecție în tratamentul DE, cota de utilizare a apomorfinei în țările europene este de circa 5%. (5,7,33)

Yohimbina. Yohimbina este cel mai cunoscut preparat din grupa blocatorilor adrenergici. Este un alcaloid extras din rauvulvie, un agonist al receptorilor adrenergici centrali și

blocator al $\text{U}2$ adrenoceptorilor periferici ca urmare a acțiunii sale, în unele zone craniene, crește concentrația de noradrenalină, care contribuie la creșterea libidoului și a potenței. O acțiune directă asupra ereției yohimbina nu are. În studii placebo, randomizate, eficiența sa nu e deosebită de placebo. Cu efecte adverse, importante, mai ales la doze mari, precum creșterea T/A, polachiurie, tulburări neurovegetative, yohimbina este recomandată, în special, în tratamentul DE psihogene. (33,35)

Tratamentul hormonal al DE

Pe lângă diabetul zaharat, care are un mecanism complex vascular și neurogen în dereglările erectile, alte 2 cauze endocrine majore pot sta la originea DE și anume: hipogonadismul - insuficiența funcțională a celulelor Leyding, și formarea insuficientă a hormonului sexual masculin - testosteronul. O altă patologie endocrină poate fi cauzată de tumorile hipofizare, asociate cu hiperprolactinemie, manifestate inițial doar prin DE.

Testosteronul. Terapia de substituție cu testosteron este indicată doar în cazurile confirmate de hipogonadism, cel mai frecvent secundar. Terapia orală cu substituenți ai testosteronului este de o eficacitate discutabilă, dar asociată de efecte adverse importante, hepatotoxicitate și creșterea nivelului de lipide în plasma sanguină. Actualmente se utilizează în mod special 2 căi de administrare a testosteronului: intramusculară, sub forma undeconatului de testosteron (Nebido) și cea transdermală (Testogel, Androgel). Contraindicațiile tratamentului hormonal al DE sunt cancerul de prostată sau cel mamar, tumorile hepatice, hipercalcemia. Ipoteza inducerii de către substituenții testosteronului a cancerului de prostată nu a fost confirmată, testosteronul însă va acționa ca un potențial catalizator al unui cancer preexistent. Prin urmare aprecierea PSA total și liber pre-terapie este indispensabilă. (34, 36)

Bromcriptina este un preparat care se utilizează mai rar, doar în cazurile de hipogonadism, asociat cu hiperprolactinemie. Este indicat în tratamentul adenoamelor hipofizare. (35)

Terapia intrauretrală

(MUSE - Medicated Urethral System for Erections)

Alprostadilul - prostaglandina PGE1, este elaborată și sub formă de micro-supozitoare pentru administrare intrauretrală. În cazuri selectate, eficacitatea sa este de circa 65-70%. Este mai eficientă la persoanele cu disfuncții vasculare, diabet sau după intervenții chirurgicale la prostată. Este medicația pacientului care a refuzat terapia intracavernosă, dar la care terapia orală nu este eficientă. Dintre efectele adverse se menționează ereția dureroasă survenită la circa 10% pacienți. (37)

Terapia intracavernosă

Terapia intracavernosă a fost prima metodă care a permis tratamentul satisfăcător al DE și se consideră una dintre metodele sigure de tratament conservator. Metoda a fost propusă de urologul francez Ronald Virag în 1980, prin injectarea intracavernosă de papaverină. În 1983 Brindley arată că și substanțele alfa blocante produc ereție la administrare intracavernosă. Iar în 1986 se propune injectarea de alprostadil (prostaglandina E1 - PGE). Principiile terapiei

intracavernoase rezultă din mecanismul intim al erecției, care constă în relaxarea musculaturii netede cavernoase arteriale și arteriale, urmată de creșterea fluxului sanguin arterial penian, concomitent cu reducerea fluxului venos. Drept urmare în spațiile lacunare, se acumulează o cantitate mai mare de sânge și crește presiunea intracavernoasă, cu erecția consecutivă. Detumescența este fenomenul invers, produs în urma descărcării de noradrenalină și a reinstalării tonusului normal al musculaturii netede cavernoase. O substanță cu efect relaxant asupra musculaturii netede este un potențial inductor al erecției, iar o substanță contractilă inhibă funcția erectilă. Pentru ca unui pacient să i se administreze terapie intracavernoasă, este necesar a stabili exact indicațiile, a selecta preparatul, doza și frecvența administrării, a efectua un antrenament cu pacientul pentru autoadministrarea ulterioară, precum și instruirea pentru complexul de măsuri în caz de priapism. Rata de succes al administrării intracavernoase de papaverină este de 60-80%. Terapia cu papaverină este limitată, din cauza riscului crescut de apariție a fibrozei, a priapismului și a hepatotoxicității preparatului. **Prostaglandina E1** are acțiune directă prin creșterea sintezei de adenozinmonofosfat ciclic, care, la rândul său, declanșează o cascadă întregă de procese cu efect final de relaxare a musculaturii netede a corpilor cavernoși. Al doilea mecanism de acțiune al PGE1 este blocarea eliberării de noradrenalină. Eficiența PGE1 este de peste 70%. Efectele adverse ale pGE 1 sunt minime. Combinarea a 2 sau 3 preparate (alprostadil + papaverina, alprostadil + papaverina + fentolamina) crește spectaculos rata de succes până la 98%, iar a efectelor adverse scade. Printre neajunsurile metodei se menționează: persistența senzației de erecție artificială, durerea locală postadministrare, raportată de 30% pacienți în cadrul testării și de 15% în timpul terapiei, riscul de priapism (1-2,7%), iar

o administrarea îndelungată poate favoriza apariția fibrozei corpilor cavernoși. (5, 39,40)

Tratamentul chirurgical

Intervenții chirurgicale vasoreconstructive. Este cea mai controversată ramură a chirurgiei vasculare. Eficiența intervențiilor este de circa 50%, ceea ce provoacă mult scepticism. Revascularizarea arterială poate fi eficientă doar la subiecții tineri, cu mecanismul venos oclisiv păstrat și DE secundară, ca rezultat al traumatsmului micului bazin sau al perineului.(33) **Proteizarea corpilor cavernoși** este cea mai eficientă și mai frecvent utilizată formă de restabilire chirurgicală a funcției erectile. Indicațiile principale pentru proteizarea corpilor cavernoși sunt DE vasculogene, fibroza corpilor cavernoși și diabetul zaharat. Implantarea intracavernoasă este etapa finală de tratament al DE. În caz de apreciere incorectă a indicațiilor și/sau a intervențiilor nereușite, utilizarea altor metode de tratament alternativ este imposibilă.

Noi perspective de tratament al disfuncției erectile

Problemele majore ale tratamentului DE sunt: creșterea eficacității tratamentului conservator, corespunzător cu micșorarea efectelor adverse și a dozelor preparatelor, în special la pacienții în vârstă și/sau cu patologii asociate. O posibilă direcție de rezolvare a problemei ar fi folosirea efectului sinergic al diverselor preparate prescrise în terapie combinată. Sunt deja cunoscute efectele benefice datorate combinării preparatelor administrate intracavernos (papaverină, fentolamină prostaglandină E1). Există comunicări despre utilizarea de combinații între inhibitorii de PDE-5 și terpia intracavernoasă, între inhibitorii de PDE-5 și preparatele hormonale.(40,41) Cercetările în direcția dată vor duce la apariția a noi droguri farmaceutice sau a noi scheme de tratament, aprobate astfel ca problema farmacoterpiei DE să fie soluționată.

Bibliografie

1. NIH Consensus Conference: Impotence. JAĖR 1993, 270: 83- 90.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.
3. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol 1999; 161: 5-11.
4. Meulemann EJ, Donkers LH, Robertson C et al. Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life: Boxmeer study. Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145: 576-581
5. Montorsi F., Salonia A., Deho F., et.al Pharmacological management of erectile dysfunction. BJUinternational, 2003, Nr.5, vol 91. 448.
6. Hatzichristou DG, Pescatori ES. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction. Br J Urol 2001; 88 (Suppl.3): 11-17
7. Gbekor E, Bethell S, Fawcett L et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor profiles against all human phosphodiesterase families: Implications for use as pharmacological tools. J Urol 2002; 167 (Suppl 246): Abstract 967.
8. Andersson K-E. Pharmacology of penile erection. Pharmacol Rev 2001; Vol. 53:417-450
9. Andersson K-E, Wagner G (1995): Physiology of penile erection. Phamacol Rev(1995), 75: 191 - 236
10. Padman-Nathan H, Eardeley I, Kloner RA. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). Urologz. 2002; 60 (suppl 2B) 67-90
11. Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. J Urol. 1999; 162, 722-725. Abstract
12. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N Engl J Med, 1998, 338: 1397 - 1404
13. Mitka M Some men who take VIAGRA die - why? JAMA 2000, 283: 590 - 591
14. Morales A, Gingell C, Collins M, et al: Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. Int J Impot Res 1998 Jun; 10(2): 69-73;
15. Holmes S: Tadalafil: a new treatment for erectile dysfunction. BJU Int 2003 Apr; 91(6): 466-8
16. Guiliano F, Varanese L.. Tadalafil: a novel treatment for erectile dysfunction. Eur Heart J 4, 2002 (Suppl. H): H24 - H31 (Medline)

17. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* (2002), 168: 1332 – 1336
18. Sand M Men's attitudes on life events and sexuality (MALES) survey. Presented at the 10 World Congress of the International Society for Sexual and Impotence Research, 26 September 2002, Montreal, Quebec, Canada
19. Sorbera LA, Martin L, Rabasseda X, Castaner J. Vardenafil. *Drugs of the Future* 2001; 26: 141–4.
20. Young JM. Vardenafil. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1487–96.
21. Klotz T, Sachse R, Heidrich A et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study. *World J Urol* 2001; 19: 32–9.
22. Sachse R, Rohde G, Stark S, Klotz T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 38–9456 in patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2000; (Suppl): abstract 2693.
23. Young J, Auerbach S, Prost. Vardenafil, a new selective PDE5 inhibitor, significantly improved all IIEF domains and showed favourable safety profile in patients with erectile dysfunction over 12 weeks. *J Urol H* (2001), 165 (No. 5, Suppl.): 224
24. Goldstein I, Young J, Fischer J: Vardenafil: a new highly selective PDE5 inhibitor, improves erectile function in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 50(2001) (Suppl. 2): A114 (Medline)
25. Doggrell SA Comparasion of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile disfunction. *Expert Opin Pharmacoter* 2005; 6(1): 75-85.
26. Д.Пушкарь, П.Носовицкий Ингибиторы фосфодиестеразы 5 типа-новые данные. *Фарматека*. 2005. 11(106). 21-24
27. Montorsi F. et. al. Earliest Time to Onset of Action Leading to Successful Intercourse with Vardenafil Determined in an At Home Setting: A Randomized, double-Blind, placebo-controlled trial. *J SEX MED* 2004, 1;168-178.
28. Prost H. Efficacy of Tadalafil for the treatment of ED at 24-36 hours after dosing: a randomized controlled study. *Urology* 2003; 62: 121-126.
29. Gbekor E, Bethell S, Fawcett L et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor profiles against all human phosphodiesterase families: Implications for use as pharmacological tools. *J Urol* 2002; 167 (Suppl 246): Abstract 967.
30. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res* 2001; 13: 282–90.
31. Porst H., Arnds S., Kleingarn M. A comparator trial between Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil – Preliminary results in 150 patients. *Int J Impot Res*. 2003, 15(Suppl. 6):S5.
32. Sommer F., Mathers M., Klotz T., van Ahken H., Bondarenko B., Ozgur E., Caspers H., Engelmann U. and German Men's Health Study Group. Vardenafil data file, 2003
33. О.Б. Лоран, П.А. Щеплев, С.Н. Нестеров, С.А. Кухаркин Современные методы диагностики и лечения эректильных дисфункций. *RMJ* 2000.Nr.8.t3
34. Ковалев В.А., Королева С. В., Комолое А, А. Фармако-терапия эректильной дисфункции *Урология*, 2000, №1, с. 33-38.
35. Королева С.В., Ковалев В.А, Качалов АА, Ефрелюев Е.А Фармакотерапия эректильной дисфункции. История. Современное состояние проблемы . *Андрология и генитальная хирургия*, 2000, №1, с. 113-114.
36. Aversa A, Isidori AM, Spera G, et al: Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 May; 58(5): 632-8[[Medline](#)].
37. Williams G, Abbou CC, Amar ET, et al: Efficacy and safety of transurethral alprostadil therapy in men with erectile dysfunction. MUSE Study Group. *Br J Urol* 1998 Jun; 81(6): 889-94
38. Brindley CS: Pilot experiments on the action of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. *Br J Pharmacol* 1986, 87: 405-500. (Medline)
39. Chen I., Godschalk M.F. et al. Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1995; 153: 1482.
40. Lue TF. Future treatment for ED: growth factors and gene therapy. *Int J Imp Res* 1999; 11:S56
41. Steers WD: Viability and safety of combination drug therapies for erectile dysfunction. *J Urol* 2003 Aug; 170(2 Pt 2): S20-3; discussion S23 [[Medline](#)].