

# TRATAMENTUL DISFUNȚIEI ERECTILE PRIN PRISMA ISTORIEI

Doctor în științe medicale, conferențiar **Ion DUMBRĂVEANU**  
USMF „Nicolae Testemițanu”

## TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION THROUGH THE PERSPECTIVE OF HISTORY

**Summary.** Erectile dysfunction is an important problem affecting millions of men worldwide. The interest in the causes and methods of treatment of erectile dysfunction has evolved with mankind, and the conception of the problem has changed in parallel with the socio-economic development of society. The paper presents the evolution of the methods of erectile dysfunction treatment from antiquity to the present day. For centuries, treatment methods have been limited to the use of natural medicine, and sporadic surgical trials were doomed to failure. Surgical methods of treating erectile dysfunction have grown in the early 20th century and culminated with penile prosthesis with inflatable prostheses.

The promoter of the modern revolution in sexology was the Virag who discovered the induction of erection by intracavernoid administration of vasoactive substances. One of the most remarkable achievements in 20th century medicine has been the discovery of the *Sildenafil citrat* (Viagra) preparation, which allows the treatment of male sexual dysfunctions only by the use of pills. The efficacy of treatment methods for erectile dysfunction is about 90% at present and, to make it even bigger, research continues with the involvement of tissue engineering or genetics.

**Keywords:** erectile dysfunction, treatment, history.

**Rezumat.** Disfuncția erectilă este o problemă importantă de sănătate care afectează milioane de bărbați la nivel mondial. Interesul față de cauzele și metodele de tratament ale disfuncției erectile a apărut odată cu omenirea, iar concepțiile despre problemă s-au modificat concomitent cu dezvoltarea socio-economică a societății. În lucrare se prezintă evoluția metodelor de tratament a disfuncției erectile începând cu perioadă antichității până în zilele noastre. Timp de secole, metodele de tratament s-au limitat la utilizarea medicinei naturiste, iar încercările sporadice de tratament chirurgical erau sortite eșecului. Metodele chirurgicale de tratament al disfuncției erectile au luat amploare la începutul secolului al XX-lea și au culminat prin protezarea peniană cu proteze gonflabile.

Promotorul revoluției moderne în sexologie a fost chirurgul francez Virag care a descoperit inducerea erecției prin administrarea intracavernoasă a substanțelor vasoactive. Una din cele mai remarcabile realizări în medicina secolului al XX-lea a fost descoperirea preparatului *Sildenafil citrat* (Viagra), care permite tratamentul disfuncțiilor sexuale masculine doar prin utilizarea pastilelor. Eficiența metodelor de tratament a disfuncției erectile la ora actuală este de circa 90%, iar pentru ca ea să fie mai mare cercetările continuă cu implicarea ingineriei tisulare sau a geneticii.

**Cuvinte-cheie:** disfuncție erectilă, tratament, istorie.

## INTRODUCERE

Disfuncția erectilă este o problemă importantă care afectează milioane de bărbați la nivel mondial. Datele epidemiologice arată că, de la 10 la 69% dintre bărbați, în funcție de țară, suferă de dereglări erectile. Conform conceptelor actuale, majoritatea cauzelor de disfuncție erectilă sunt de origine organică, ea fiind adeseori un predictor precoce al altor maladii.

Problema dereglărilor sexuale masculine nu a apărut recent. Disfuncția erectilă este o afecțiune masculină cu origini la fel de vechi ca ale omenirii. Concomitent cu dezvoltarea umanității s-au modificat ideile despre cauzele problemei, diagnostic și tratament.

Cu doar 50-60 de ani în urmă, originile psihogene ale disfuncției erectile erau considerate primordiale, iar psihoterapia, în asociere sau nu cu utilizarea unor

plante medicinale, cea mai viabilă soluție de tratament. Prin anii '70-'80 ai secolului trecut, la metoda psihoterapeutică s-a asociat cea strict chirurgicală – protezarea peniană, doar că un număr foarte limitat de persoane își permitea tratamentul chirurgical.

Apariția injecțiilor intracavernoase părea că a schimbat radical situația, dar adevărata revoluție în managementul disfuncției erectile s-a produs odată cu elaborarea medicamentului cu administrare orală – *Sildenafilul citrat* (Viagra). Deoarece circa 30% dintre bărbați nu reacționează la tratamentul cu inhibitori de fosfodiesterază tip5, cercetările continuă și utilizarea energiei extracorporale cu intensitate mică (ESWT) pare a fi o soluție. O altă perspectivă de tratament a disfuncției erectile este cea a medicinei regenerative cu utilizarea celulelor stem sau a ingineriei tisulare.

## DISFUNȚIA ERECTILĂ: CONCEPTE ȘI METODE DE TRATAMENT

Scopul lucrării este analiza și evaluarea conceptelor despre disfuncția erectilă și a metodelor de tratament prin prisma istoriei și a progresului științific.

Substanțe cu efect afrodisiac, utilizate pentru a stimula sexualitatea, erau cunoscute cu mult până la era noastră. Cu circa 2000 de ani până la Hristos, în manuscrisele chineze este descris efectul afrodisiac al muscusului de cerb. Câte și de toate au utilizat strămoșii noștri pentru a avea o erecție mai puternică! Băutura din penis de șopârlă era folosită în Egiptul antic, rădăcina de orhidee în Grecia și Roma antică. Conform legendei, Hercule a avut 50 de acte sexuale într-o noapte după ce a utilizat rădăcina de orhidee fiartă în lapte de capră. În Evul Mediu au apărut rețete care conțineau cele mai neverosimile ingrediente, unele utilizate și în prezent, precum nucile de cedru, semințele de anason și safran, altele puteau provoca în orice moment cel puțin o intoxicație puternică, precum praful de testicule de măgar, piciorușe de broască, excremente de crocodil etc. [1].

Evul Mediu a rămas în istoria sexualității nu doar prin comportamentul social adeseori diametral opus, de la interzicerea relațiilor sexuale cu alt scop decât reproducerea, până la promiscuitatea absolută la curțile domnitorilor, dar și prin unele descoperiri științifice remarcabile.

O figura importantă în înțelegerea anatomiei erecției a fost anatomistul Regnier de Graaf, care în 1668 a introdus pentru prima dată soluție salină în corpul cavernos ai unui cadavru și a obținut o erecție [2]. Principiul descris de Graaf este utilizat și în prezent în cadrul intervențiilor chirurgicale de protezare peniană.

În 1694, Muschenbrack a propus cu scop de provocare a erecției utilizarea vacuumului, dar din cauza nivelului tehnologic scăzut al vremii, prima pompă cu vacuum pentru inducerea erecției a fost patentată în 1913 de către Otto Lederer, aceasta fiind asemănătoare cu cea propusă acum mai multe secole. Pompele cu vacuum au apărut în vânzare liberă la sfârșitul anilor 1960. În SUA, dispozitivele cu vacuum au fost aprobate de către FDA (administrația pentru alimente și medicamente) abia în 1982, iar în protocoalele clinice au fost incluse ca formă alternativă de tratament al disfuncției erectile în 1996. Până la sfârșitul secolului al XX-lea, circa 7-13% bărbați cu disfuncție erectilă apelau la metodă [3].

Actualmente, odată cu apariția medicamentelor administrate pe cale orală, metoda este mai puțin recomandată, totuși mulți pacienți continuă utilizarea ei, în special în calitate de autotratament, dispozitivul

fiind disponibil fără prescriere medicală în magazinele online. Mecanismul de acțiune a pompei cu vacuum se bazează pe producerea unei presiuni negative la nivelul penisului, urmată de aport sanguin sporit, umplerea cu sânge a corpilor cavernosi și apariția erecției. Pentru a menține erecția, la baza penisului se plasează un inel constrictiv din cauciuc. Timpul necesar apariției erecției este în medie 2 minute, iar durata recomandată de menținere a inelului până la 30 de minute. Procedura poate fi repetată la necesitate peste un anumit interval de timp. Dezavantajele metodei constau în lipsa spontaneității actului sexual, iar rigiditatea se menține doar distal de plasarea inelului. Uneori la nivel penian apar modificări cianotice sau petehii vasculare din cauza microtraumatismului vascular.

Rolul testosteronului în inducerea și menținerea unei erecții este astăzi acceptat unanim. Protocoalele terapiei de substituție cu testosteron în hipogonadismul primar, secundar sau secundar tardiv (andropauza) sunt bine definite. Istoria utilizării testosteronului pentru stimularea sexualității a început cu descoperirea experimentală a hormonilor androgeni de către Arnold Berthold în anii '60 ai secolului al XIX-lea. În 1890, neurologul francez Brown-Sequard a presupus legătura dintre procesele hormonale și cele ale sensenței, iar la vârsta de 72 ani a efectuat experimente asupra propriului organism prin introducerea subcutanată a extractului de testicule, punând bazele terapiei de substituție hormonală [4]. S-au întâmpnat toate acestea aproape cu jumătate de secol înainte de descrierea formulei chimice a testosteronului și sinteza sa din colesterol de către Ruzicka și Butenandt, urmată de decernarea Premiului Nobel în 1939 [5].

Sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea a fost marcat de ideea întineririi organismului, corespunzător a menținerii unei vieți sexuale active. Unul dintre pionierii ideii a fost savantul rus Seghei Voronov care, fiind emigrat la Paris, a efectuat, în 1920, primul transplant de testicule. Imediat post-transplant s-a remarcat o creștere a nivelului hormonal, dar peste un timp scurt testiculele transplantate s-au fibrozat. Au mai urmat câteva tentative, soldate cu același rezultat și ideea a fost abandonată [6]. Serghei Voronov a fost prototipul real al profesorului Preobrajenski din cunoscutul roman al lui Bulgacov *Inimă de câine*.

Primele idei de protezare peniană au origini documentate în secolul al XVI-lea, când celebrul chirurg francez Ambroise Paré a creat un penis artificial dintr-o pipă de lemn, dar nu pentru erecție, ci pentru a facilita actul de micțiune [7]. Ulterior au mai fost idei de realizare a unor învelișuri speciale externe pentru a menține erecția sau a o înlocui. În 1907, Houl

a patentat un dispozitiv asemănător unui prezervativ din metal cu orificii la ambele capete, care se îmbrăcă pe penisul neerect pentru a face posibilă penetrarea. Deoarece învelișul era din metal, nu a avut mare popularitate pentru niciunul din sexe. Ceva similar, dar din latex și piele naturală, a patentat în 1959 Brigs. De fapt, dispozitivul respectiv se aseamăna mai mult cu un prototip al vibratorului de astăzi [1].

Savantul rus Nicolae Bogoraz a fost cel care pentru prima dată, în 1936, a efectuat o faloplastie, după amputarea completă a penisului, și a propus o metodă de implant penian prin utilizarea cartilajului și osului coastei a 12-a. Intervenția a fost de succes, dar peste câteva luni, implantul a fost parțial reabsorbit cu pierderea rigidității inițiale. Faptul nu l-a descurajat pe autor, care în decurs de câțiva ani a efectuat 36 de intervenții similare [8]. Cu toate că metoda nu a obținut o utilizare largă, principiile ei, în special cele de formare a grefei la nivel de antebraț cu repoziție ulterioară sunt utilizate până în prezent.

Primul implant penian cu folosirea unui material sintetic, neabsorbabil, a fost realizat în SUA în 1950 de către dr. Scadrino, dar care nu și-a mediatizat experiența. Prin urmare, pionieratul utilizării protezelor artificiale, acrilice, aparține lui Goodwin și Scott, care au efectuat la cinci pacienți implante peniene cu proteze acrilice în 1952. Ideea inițială a autorilor a constat în plasarea cilindrilor din material plastic între corpii cavernoși, metoda fiind aplicată în această variantă mulți ani. În 1966, dr. Beheri din Cairo, Egipt, a raportat despre utilizarea protezelor cilindrice introduse în corpii cavernoși. Deși protezele acrilice, spre deosebire de cele din cartilaj, nu erau supuse resorbției, neajunsul major al acestora era erecția peniană permanentă, care deseori produce disconfort fizic și psihologic.

Odată cu dezvoltarea industriei chimice a polimerilor au apărut și alte invenții. În 1973, ideea lui Scott a revoluționat chirurgia peniană prin elaborarea protezelor gonflabile siliconate din trei componente. Proteza constă din doi cilindri introduși în corpii cavernoși, o pompă plasată în scrot și un balon cu soluție salină amplasat subperitoneal. Cu ajutorul pompei, serul salin este transmis din rezervor către cilindrii din corpii cavernoși și se produce o erecție artificială identică cu cea naturală. La ora actuală pe piață sunt disponibile proteze peniene gonflabile produse de doi mari producători: AMS (American Medical Systems, SUA) și Coloplast (Uniunea Europeană). Cum mărimea exactă a cilindrilor este dificil de stabilit preoperator, protezele sunt disponibile în 16 variante de lungime și trei variante de diametru. Durata de viață a protezelor peniene gonflabile în circa 88% de situații este de 10 ani. Doar 2% din cei operați vor avea unele compli-

cații postoperatorii de ordin infecțios sau erozii locale. Circa 10% dintre pacienții cu disfuncție erectilă nu vor reacționa la metodele de tratament nonevazive și vor necesita protezare peniană [9, 10, 11].

Totuși protezarea peniană cu proteze acrilice sau gonflabile, posibil va rămâne și ea în istorie datorită dezvoltării ingineriei genetice și a terapiei cu celule stem, care deja este utilizată experimental pentru restabilirea funcției erectile sau chiar pentru remodelare peniană completă [12]. O direcție nouă de cercetare constă în înlocuirea genei defecte din țesutul cavernos cu o genă adecvată. Materialul genetic prelucrat poate fi injectat direct în corpii cavernoși, ocolind circulația sistemică. În 2006, în cadrul unui studiu clinic de faza I a fost efectuat primul transfer de gene HMaxi K, pentru tratamentul disfuncției erectile. Totuși rata de eficacitate este dificil de evaluat, dar pare a fi promițătoare pentru pacienții vârstnici sau cu diabet zaharat [13].

Tratamentul cu celule stem este promițător pentru ameliorarea funcției erectile. Se utilizează celule stem provenite din țesuturi adipoase. Studiile efectuate pe șobolani, la care s-a provocat lezarea țesutului cavernos, au arătat că după injectarea locală a preparatului, se restabilește conductibilitatea nervoasă, apar alte forme de neovascularizare și erecția. Alte experimente cu efect similar au utilizat și celule stem stromale obținute din măduva osoasă [14, 15]. Până în acest moment nu există publicații care ar arăta aplicarea celulelor stem la pacienții cu disfuncție erectilă, dar studiile în domeniu continuă.

Sunt studii care arată rolul ingineriei genetice și tisulare pentru restabilirea corpilor cavernoși. Au fost elaborate și folosite greve de țesut autolog pentru a preveni reacția de rejet. Cercetările se bazează pe utilizarea celulelor umane obținute din țesut muscular neted sau fibroblaști incorporate într-o matrice de polimeri biodegradabili. Primele experiențe efectuate *in vivo* au fost reușite, dar s-a constatat absorbția materialului utilizat cu formarea de fibroblaști. Sunt necesare multiple studii fundamentale și clinice până a recomanda metoda spre utilizare pe scară largă [16, 17].

O altă direcție de tratament chirurgical a disfuncției erectile este transplantul penian. Primele trei cazuri de transplant penian complet au fost raportate către începutul anului 2017 [18].

Aspectele chirurgicale în tratamentul disfuncției erectile au avut și au un rol important, dar nici pe departe nu au fost accesibile întregii populații. Prin urmare, mereu au fost tentative de a găsi și alte soluții.

La începutul secolului al XX-lea, în 1912, Sigmund Freud publică concepția sa despre sexualitatea umană. Rolul factorilor psihogeni în apariția problemelor

erectile a fost supraevaluat de Freud, ca urmare, timp de circa un secol, influența teoriei psihologice în andrologie a fost și rămâne resimțită foarte mult.

În anii 1980, viziunile asupra funcției erectile au început a se schimba. Chiar dacă rolul factorilor psihologici în apariția și menținerea erecției rămâne destul de important, factorii organici nici pe departe nu trebuie subestimați.

În 1982, chirurgul francez Ronald Virag publică raportul despre inducerea erecției prin administrare intracavernoasă a unui preparat cunoscut – papaverina. Similar altor descoperiri geniale, istoria inducerii intracavernoase a erecției a fost o întâmplare ce s-a datorat administrării greșite intraarteriale a soluției de papaverină, în timpul unei intervenții chirurgicale de formare a anastomozei vasculare în regiunea micului bazin [19].

Imediat după publicare, metoda a început a fi utilizată grație efectului momentan și a costurilor reduse. Dar, la un timp scurt, entuziasmul inițial s-a diminuat semnificativ din cauza ratei mari de apariție a unei complicații grave, priapismul – erecție prelungită dureroasă, urmată de tromboza corpilor cavernoși. Fără măsuri speciale de tratament, priapismul provocat de erecția artificială adeseori este ultima erecție a pacientului. O altă complicație a administrării intracavernoase de papaverină este fibroza corpilor cavernoși.

Virag a avut meritul ideii de a administra intracavernos preparatele vasoactive cu scop de inducere a erecției. La un scurt interval de timp, savantul englez Giles Brindley a descoperit efectul proerectil al preparatelor din grupa  $\alpha$ -adrenoblocantelor la introducerea lor în corpul cavernos. De fapt, descoperirea a fost empirică. Brindley efectua experimente asupra propriului organism prin introducerea intracavernoasă a diferitor substanțe farmacologic active, iar efectul așteptat a apărut la a 32-a încercare. Fiind un savant excentric, Brindley nu doar a publicat rezultatele experiențelor sale, ci și a demonstrat efectul tratamentului în 1983, pe scena congresului asociației americane de urologie, în fața a mii de medici [20].

Publicațiile lui Virag și Brindley au fost un punct de reper, un impuls pentru studierea mecanismelor neurofiziologice ale erecției și au stat la baza unei etape noi în sexologie. Bineînțeles că în studierea problemei s-au inclus savanți din mai multe domenii ale medicinei: epidemiologie, fiziologie, farmacologie etc.

În anul 1986, apare preparatul pentru administrare intracavernoasă, *Kaverject*, care conține prostaglandina E1, cu efect vasodilatator pronunțat. În dozele recomandate de până la 20 mg, preparatul este lipsit de efectele adverse ale papaverinei. Timp de peste un deceniu, tratamentul de primă linie a disfuncției erec-

tile a constat în administrarea intracavernoasă a substanțelor vasoactive.

Deoarece nu toți bărbații acceptă injecțiile intracavernoase, cercetările au continuat și în 1996 în SUA a fost aprobat pentru utilizare tratamentul transuretral. Metoda MUSE (sistem medical transuretral pentru erecție), constă în introducerea substanței vasoactive, prostaglandina E1, intrauretral, de unde prin absorbție ajunge în corpul cavernos și provoacă dilatarea lor. MUSE are același mecanism de acțiune ca și preparatele administrate intracavernos, este lipsit de inconveniențele injectării, dar are efect semnificativ redus. Reacțiile adverse locale, senzația de arsură, durerea uretrală sau hipotensiunea arterială au făcut ca preparatul să nu fie utilizat pe scară largă. La ora actuală, preparatul este prescris pacienților cu disfuncție erectilă neurogenă, refractară la medicația orală, care refuză sau care au contraindicații către tratamentul intracavernos.

În anul 1994, este publicat un studiu epidemiologic de anvergură în domeniul disfuncției erectile: studiul Massachusetts. Cercetările s-au desfășurat în SUA în perioada 1987–1989. Datele studiului au arătat că prevalența disfuncției erectile la bărbatul adult este de 52%, inclusiv 17% forma ușoară, 25% forma moderată și 10% completă. Studiul, care este de referință până în prezent, a stat la baza noilor concepte despre disfuncția erectilă și a fost un imbold puternic de continuare a cercetărilor în domeniu [21].

Anul 1998 are semnificația unei revoluții științifice în domeniul sexologiei, prin apariția preparatului *Sildenafil citrat*, sau *Viagra*, un inhibitor al fostodiesterazei tip 5. Este de menționat că, similar papaverinei, descoperirea sildenafilului cu scop de inducere a erecției a fost incidentală. Compania farmaceutică Pfizer lucra din anul 1991 la elaborarea preparatelor vasodilatatoare de sinteză chimică pentru tratamentul stenocardiei. În faza studiilor clinice, efectul antianghios al preparatului testat era mediocru, în schimb, majoritatea pacienților de sex masculin, după administrarea sa, au remarcat ameliorarea funcției sexuale. Preparatul a fost prezentat pentru prima dată în 1996 la congresul anual al asociației urologilor din SUA, iar peste doi ani, în martie 1998, a fost propus spre comercializare [22].

La prima vedere ar părea că sunt prea multe întâmplări sau un noroc orb. Totuși, fără o bază științifică adecvată, fără un fundament puternic, toate evenimentele descrise este puțin probabil să fi fost observate, cu atât mai mult dezvoltate. Descoperirea științifică nu apare pe loc gol. Dacă Virag nu ar fi avut intuiție de cercetător, el nu făcea nicio legătura între apariția erecției în timpul intervenției chirurgicale și

administrarea accidentală a papaverinei în locul soluției saline, iar la următoarea intervenție nu ar fi administrat deliberat papaverina pentru a verifica efectul. În altă ordine de idei, descoperirea a survenit la un moment oportun, intervențiile chirurgicale asupra vaselor micului bazin fiind imposibil de efectuat în absența unor tehnologii avansate. Am fost personal martor la comunicarea efectuată de Ronald Virag în anul 2016, în cadrul Congresului al XXVI-lea al Societății Europene de Medicină Sexuală și am remarcat mesajul științific coerent, bine definit, adresat generațiilor actuale de către un savant cu minte lucidă și o vârstă respectabilă trecută de 90 ani.

Efectul vasodilatator al sildenafilului nu avea să fie presupus nici teoretic, dacă nu se știa despre prezența fosfodiesterazei tip 5 sau despre mecanismul de relaxare a celulei endoteliale. Descoperirea a fost precedată de descrierea în anii '80, de către savanții Ferid Murad, Louis Ignarro și Robert Furchott, a efectului protector al oxidului nitric care până atunci era considerat un poluant. Deficitul de oxid nitric poate provoca oxidarea lipoproteinelor, proliferare celulară, formarea de trombi și contribuie direct la apariția aterosclerozei. În anul 1998, echipa susnumită a devenit laureat al Premiului Nobel în domeniul medicinei [23]. Prin urmare, descoperirile științifice în domeniul funcției erectile au fost nu întâmplare, ci o continuare logică a progresului științelor fundamentale și aplicative contemporane epocii.

Disfuncția erectilă în secolul al XXI-lea nu mai este interpretată ca o problemă aparte și doar uneori ca o consecință a altor maladii. De cele mai multe ori, la bărbatul în vârstă, ea este un predictor al unor evenimente cardiovasculare sau endocrine, care pot surveni peste 2-4 ani, după apariția problemelor erectile [24]. Premisele fiziologice ale teoriei respective sunt datorate faptului că plăcile aterosclerotice apar concomitent atât în lumenul vaselor mari cât și mici, iar probabilitatea ca arteriolele corpilor cavernoși care au unul din cele mai mici diametre vasculare cunoscute, să se obtureze parțial sau complet, este mult mai mare decât a altor vase din organism [25].

## INHIBITORII PDE5 – O REVOLUȚIE ÎN TRATAMENTUL DISFUNCȚIILOR ERECTILE

Actualmente, arsenalul de tratament al disfuncției erectile este imens. Placa turnantă recomandată în ghiduri și protocoale clinice sunt preparatele inhibitoare de fosfodiesterază tip 5 (PDE5).

Sunt cunoscute circa 55 de forme de fosfodiesteraze, împărțite în 21 de subgrupe și 11 clase. Fermentul fosfodiesteraza este prezent în toate celulele organismului uman și participă la menținerea echilibrului nucleozidmonofosfaților, guanozinmonofosfaților și adenzinmonofosfaților, care la rândul lor mențin echilibrul intracelular. Inhibarea fosfodiesterazelor are ca efect final scăderea concentrației intracelulare de Ca<sub>2+</sub> și relaxarea celulelor musculaturii netede. La nivel penian, predomină fosfodiesteraza tip 5, iar inhibarea ei este urmată de creșterea aportului sanguin arterial, activarea mecanismului veno-ocluziv și producerea erecției. Trebuie de menționat că inhibitorii PDE5 nu produc erecția spontan, de la sine, ci doar contribuie la apariția ei pe căi naturale. Prin urmare, prezența stimulării sexuale este obligatorie pentru o erecție adecvată [26].

După apariția în 1998 a sildenafilului (Viagra®, Pfizer Inc, New York, NY), la interval de doi ani, companiile farmaceutice concurente au elaborat alte două preparate: *Vardenafilul* (Levitra®, Bayer, Leverkusen, Germania) și *Tadalafilul* (Cialis®, Eli Lilly, Indianapolis, SUA). Peste un deceniu a apărut un produs din a II-a generație de inhibitori PDE5 – *Avanafil* (Spedra®, aprobat în Uniunea Europeană în 2013).

Mecanismul principal de acțiune a tuturor inhibitorilor de fosfodiesterază este același, în schimb alți parametri farmacologici, precum echivalentul biologic al eficacității (potența), selectivitatea și farmacocinetica se deosebesc și adeseori esențial. În termeni de comparație, potența și selectivitatea unui inhibitor al enzimei este CI50 și reprezintă concentrația minim necesară a unui inhibitor pentru a reduce eficiența unei enzime la 50%: cu cât este mai mică valoarea CI50, cu atât mai potent fiind agentul. Selectivitatea

Tabelul 1

### Principali indicatori farmacocinetici ai inhibitorilor de PDE5

Preparatul	Vardenafil	Sildenafil	Tadalafil	Avanafil
Doza maximă recomandată	20 mg	100 mg	20 mg	200 mg
T max, ore	0,7 (0,25-3,00)	1 (0,5-2,0)	2 (0,5-6,0)	0,593 (0,686-0,555)
T 1/2, ore	4	3-4	17,5	1,19 (1,07-1,23)
Durata maximă a acțiunii	Până la 4 ore	4-12 ore	Până la 36 ore	Până la 6 ore
CI 50	0,7 nM	6,6 nM	9 nM	5,2 nM

arată acțiunea selectivă a preparatului asupra diferitor izoforme de fosfodiesteraze, iar farmacocinetica arată timpul necesar până la atingerea concentrației maxime a preparatului și perioada sa de semieliminare.

Avanafilul este absorbit cel mai rapid și ajunge la concentrația minimă inhibitorie peste 15 minute de la administrare. Sildenafilul și vardenafilul ajung la concentrație maximă în circa o oră de la administrare, tadalafilul are o absorbție mai lentă, dar și o perioadă de semieliminare de circa patru ori mai mare. Cea mai mica perioadă de semieliminare o are avanafilul.

Nu există diferențe semnificative în ce privește capacitatea de acțiune a inhibitorilor PDE5 asupra altor enzime, cu excepția PDE-6 și PDE-11<sup>a</sup>. Vardenafilul este mai selectiv ca sildenafilul asupra retinei, dar cedează tadalafilului și avanafilului. Vardenafilul, avanafilul și sildenafilul este mai selectiv decât tadalafilul pentru PDE 11, care se găsește în mușchii scheletici și cardiaci, prin urmare sunt mai bine tolerați de către anumite categorii de pacienți, la care în circa 6% poate apărea mialgia după administrare de tadalafil.

Efectele adverse ale inhibitorilor de PDE5 sunt similare și au o incidență de 4-16%, mai scăzută pentru avanafil. Cele mai frecvent întâlnite efecte adverse sunt congestia nazală, hiperemia facială, cefaleea, greața, dispepsia sau crampele musculare. În majoritatea cazurilor efectele adverse sunt tranzitorii, cu o durată nu mai mare decât perioada de semieliminare a preparatului și nu duc la întreruperea administrării. În caz de supradozare poate apărea hipotensiunea posturală. De altfel, toți inhibitorii de PDE5 cresc efectele hipotensive ale agenților antihipertensivi, prin urmare pacienților trebuie să li se facă recomandările clinice corespunzătoare cu privire la posibila descreștere a tensiunii arteriale dacă sunt tratați concomitent cu medicamente antihipertensive. Contraindicația absolută a administrării inhibitorilor de PDE5 este utilizarea concomitentă a nitraților. Nu se recomandă administrarea sildenafilului și vardenafilului cu alcool și alimente grase. Tadalafilul și avanafilul pot fi administrați indiferent de alimentație [27, 28, 29].

Cum inhibitorii de PDE5 au mai multe izoforme, studiile asupra potențialului lor farmaceutic continuă. Pe lângă cele patru preparate descrise anterior, sunt cunoscute cel puțin încă două cu utilizare mai restrânsă, zonală. *Udenafilul* este un inhibitor de PDE5 asemănător cu sildenafilul, cu o perioadă de semieliminare mai mare, de circa șase ore. Este disponibil în mai multe țări, printre care Coreea și Rusia, cu denumirea de Zydena®. *Mirodenafilul* este un alt inhibitor de PDE5, disponibil doar în țările asiatice [30, 31].

În conformitate cu recomandările clinice, inhibitorii de PDE5 se administrează la un anumit interval

până la activitatea sexuală, care oscilează de la 15 minute pentru avanafil, până la 1-2 ore pentru celelalte preparate. Eficacitatea raportată în primele studii a fost de 70-85%. Studiile ulterioare au arătat că eficacitatea este dependentă nu doar de preparat, ci și de tipul disfuncției erectile, prezența maladiilor asociate, precum și toleranța individuală. Pentru a crește eficiența inhibitorilor de PDE5, precum și satisfacția pacienților, au fost propuse forme noi de medicamente, precum pastilele orodispersabile, care au o acțiune rapidă la circa 5-10 minute de la administrarea sublinguală [27].

O particularitate descoperită recent a tadalafilului este cea a dozei de 5 mg, care poate fi utilizată zilnic nu doar cu scop de tratament al disfuncției erectile, ci și de ameliorare a simptomatologiei urinare joase, precum disuria sau noctururia. Studii clinice au demonstrat că la pacienții cu maladii cronice, precum diabetul zaharat, tadalafilul administrat zilnic în doze de 5 mg crește semnificativ eficiența tratamentului [32].

#### FITOTERAPIA ȘI NU NUMAI

Până la apariția inhibitorilor de PDE5, medicamentele pe bază de plante au fost singurele care erau administrate pe cale orală, cele mai utilizate fiind yohimbina și ginsengul roșu. Fără o selecție minimă a pacienților, rata de succes a metodei era îndoielnică. Ulterior, timp de circa două decenii, terapia pe bază de plante a fost dată uitării, pentru ca studii recente să arate rezultate încurajatoare în anumite situații clinice. În majoritatea studiilor se menționează mai puțin extractul dintr-o singură plantă, ci combinații ale lor.

Sunt două direcții principale de utilizare a plantelor medicinale în tratamentul disfuncției erectile. Prima direcție se bazează pe utilizarea plantelor orientale, precum ginsengul roșu, extractul de ginseng de munte, miura puama, maca braziliană etc., care au efect afrodisiac, iar studiile clinice arată ameliorarea stării fizice, a libidoului și a funcției erectile [33].

A doua direcție cercetează plantele cu un potențial efect asupra endoteliului vascular. Este studiat efectul Ginkgo Biloba, al L-citruinei, resveratrolului etc. În studii pe șobolani s-a demonstrat că resveratrolul ameliorează semnificativ funcția erectilă provocată de diabetul zaharat, iar la subiecții umani administrarea resveratrolului împreună cu sildenafilul are o acțiune puternic sinergică [34]. Administrarea timp îndelungat a unui medicament compus din ghimbir, miura puama, paullinia cupana și L-citruina are același efect ca și administrarea zilnică a inhibitorilor de PDE5 [35].

Fitoterapia este considerată avantajoasă atât de medici, cât și de pacienți, mulți preferând produsele naturale, lipsite de contraindicații absolute, care tra-

tează nu doar simptomele, ci mențin starea generală de sănătate.

Energia extracorporeală de intensitate mică (ESWT) este utilizată pentru tratamentul disfuncției erectile începând cu primul deceniu al secolului al XXI-lea. Cercetătorul israelitean Israel Vardi este unul dintre pionierii metodei. Mecanismul ESWT nu este pe deplin elucidat. Se presupune că undele de soc, aplicate asemănător celor utilizate pentru litotritia extracorporeală cu scop de dezintegrare a calculilor renali, dar cu o altă intensitate, ameliorează microcirculația sanguină la nivel de țesuturi și contribuie la formarea altor conexiuni sanguine la nivel de musculatură netedă. Undele extracorporeale de intensitate mică cresc expresia factorului de creștere endotelială a musculaturii netede. Metoda se dovedește a fi promițătoare pentru tratamentul disfuncției erectile organice, vasculare, dar este în stadiu de experiment și nu-i standardizată. Autorii metodei recomandă efectuarea a cel puțin șase ședințe. Sunt necesare studii clinice pe loturi mari de pacienți pentru a stabili protocolul optim de aplicare [36].

## CONCLUZII

Nu doar spre un efect de moment este necesar a orienta conduita terapeutică. Tendința medicinei contemporane rezidă în prevenirea anumitor dereglări, nu doar tratamentul consecințelor.

Tratamentul dereglărilor metabolice și schimbarea stilului de viață, care a dus la apariția disfuncției erectile, este o recomandare esențială pentru pacienții cu probleme incipiente de erecție. Scăderea ponderală este prima recomandare de tratament al pacientului cu disfuncție erectilă și obezitate, în mod ideal până la indicele masei corporale de 25 kg/m<sup>3</sup>. Astfel se vor ameliora nu doar problemele erectile, ci și starea generală de sănătate [37]. Pe de altă parte, administrarea inhibitorilor PDE5, în situația efectului pozitiv, și revenirea funcției erectile la parametrii normali, vor contribui la dispariția anumitor factori de risc, precum hipodinamia sau obezitatea și vor ameliora semnificativ calitatea vieții.

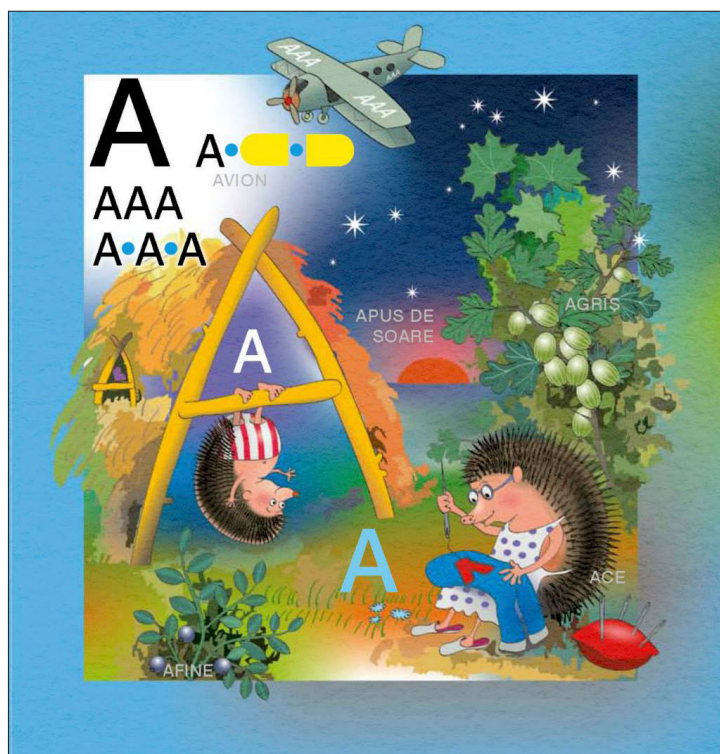
## BIBLIOGRAFIE

1. Rilly Cg. *Creat Moments in Sex*. Ed. Three Rivers Press. 1999. 287 p.
2. Jonas U. The history of erectile dysfunction management. *Int J of Impotence Research*. 2001. 13, supl. 3, p. 3-7.
3. Oakley N., Moore K. Vacuum devices in erectile dysfunction: indications and efficacy. *Br. J Urol*. 1998; 82; p. 673-681.
4. Lance J.W. Charles-Edouard Brown-Séguard, the bi-

ography of a tormented genius *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:451-452.

5. Freeman E.R., Bloom D.A., McGuire E.J. A brief history of testosterone. In: *The Journal of Urology*, 2001. 165 (2): p. 371-73.
6. Schultheiss D., Deni J., Jonas U. Rejuvenation in the early 20<sup>th</sup> centry. *Andrologya*. 1997. 29, pp. 351-355.
7. Hakky T., Wang R., Henry G. The evolution of the inphlatable penile prosthetic device and surcical innovations with anatomical conciderations. *Curr Uroll Rep*. 2014; 15; 410.
8. Schultheiss D., Gabouev A., Jonas U. Original research-history: Nikolaj A. Bogoraz (1874-1952): Pioneer of Phalloplasty and Penile Implant Surgery. *The J. Sexual Medicine*. 2005. Vol. 2 (1) pp. 139-146. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2005.20114.x>
9. Beheri G. Surgical treatment of impotence. *Plas Reconst Surg*. 1966, 38, p. 80-82.
10. Scott F., Bradlez W., Timm G. Management of erectile impotence: use of implantable inflatable prothesis. *Urology*. 1973, 2, pp. 80-82.
11. Le B., Burnett A. Evolution of penile prosthetic devices. *Koeran j. Urol*. 2015; 56; p. 179-186.
12. Lin C., Xin Z., Dai J. Et all Stem-cell therapy for erectile dysfunction. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13; p. 1585-97.
13. Melman A., Bar-Chama N., McCullough A., Davies K., Christ G. hMaxi-K gene transfer in males with erectile dysfunction: results of the first human trial. *Hum Gene Ther*. 2006; 17(12):1165-1176.
14. Chen X., Yang Q., Zheng T., Bian J., Sun X., Shi Y., et al. Neurotrophic effect of adipose tissue-derived stem cells on erectile function recovery by pigment epithelium-derived factor secretion in a rat model of cavernous nerve injury. *Stem Cells Int*, 2016; 2016:5161248.
15. Soebadi M.A., Moris L., Castiglione F., Weyne E., Albersen M. Advances in stem cell research for the treatment of male sexual dysfunctions. *Curr Opin Urol*, 2016; 26:129-39.
16. Kershen R.T., Yoo J.J., Moreland R.B., Krane R.J., Atala A. Reconstitution of human corpus cavernosum smooth muscle in vitro and in vivo. *Tissue Eng*. 2002; 8(3):515-524.
17. Kajbafzadeh A.-M., Abbasioun R., Sabetkish N. at al. In vivo human corpus cavernosum regeneration: fabrication of tissue-engineered corpus cavernosum in rat using the body as a natural bioreactor. *International Urology and Nephrology*. 2017, 49, 7, p. 1193-1199.
18. Hudak S., Janak J., Orman J., Davis M. Severe penile injuries sustained during operations Iraq and enduring freedom: evaluating the tough cohort for penile transplantation. *The J of Urology*. 2017; 97, Supp 4, p. 254.
19. Virag R. Intracavernous injection of papaverin for erectile failure. *Lancet*. 1982; 2; 938.
20. Brindley G.S. Cavernosal alpha blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry*. 1983; 143; p. 332-7.
21. Feldman H.A. et. al. Impotence and its medical and psychosocial corelates: result of the Massachusetts Male Aing Study, *J. Urol*. 1994:151:54-61.

22. Boolell M., Gepi-Attee S., Gingell J.C. and Allen M.J. (1996). Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *British Journal of Urology*, 78: 257-261. doi:10.1046/j.1464-410X.1996.10220.
23. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998, <http://doi.org/10.1161/01.CIR.98.22.2365>.
24. 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(3):360-364.
25. Inman B.A., Sauver J.L., Jacobson D.J. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84:108-113.
26. Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H., Rosen R.C., Steers W.D., Wicker P.A. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1397-1404.
27. Gupta M., Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45(9):987-1003.
28. Alwaal A, Al-Mannie R., Carrier S. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. *Drug Des Devel Ther*. 2011; 5: 435-443.
29. Corona G., Maggi M., Jannini E. Avanafil: The second generation treatment of erectile dysfunction. *European Medical Journal*. 2016;1[3]:61-69.
30. Paick J.S., Kim S.W., Yang D.Y. et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008; 5(4):946-953.
31. Paick J.S., Ahn T.Y., Choi H.K., et al. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008; 5(11):2672-2680.
32. Wang Y., Bao Y., Liu J., Duan L. and Cui Y. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2016, doi:10.1111/luts.12144.
33. Shin Y.S., Zhao C., Zhang L.T., Park J.K. Current status and clinical studies of oriental herbs in sexual medicine in Korea. *World J Mens Health*, 2015; 33:62-72.
34. Bai Y., An R. Resveratrol and sildenafil synergistically improve diabetes associated erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*, 2015;135:43-8.
35. Ferrini M.G., Hlaing S.M., Chan A., Artaza J.N. Treatment with a combination of ginger, L-citrulline, muira puama and Paullinia cupana can reverse the progression of corporal smooth muscle loss, fibrosis and veno-occlusive dysfunction in the aging rat. *Androl Open Access* 2015; 4(1), pii:131.
36. Vardi Y., Appel B., Jacob B., et al. Can Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy Improve Erectile Function? A 6-Month Follow-up Pilot Study in Patients with Organic Erectile Dysfunction *European Urology* 2010. 58. 2 p243-248 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.04.004>.
37. Kenneth J DeLay, Nora Haney, and Wayne JG Hellstrom Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review *World J Mens Health*. 2016 34(2): 89-100 doi: 10.5534/wjmh.2016.34.2.89.



Lică Sainciuc. *Alfabetul cu povești* de L. Sainciuc. Hârtie, calcugravură, 2014.