ACTUALITĂŢI ÎN TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL DISFUNCŢIEI ERECTILE

Geavlete Petrişor, Georgescu Dragoş

Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sfântul Ioan" – Bucureşti

Pentru corespondenţă: Prof. Dr. **P.Geavlete**
Clinica de Urologie
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Ioan"
Sos. Vitan-Barzesti nr.13, 042122 Bucureşti, Romania
Tel: +40.21.334.50.00., Fax: +40.21.334.50.00.
E-mail: geavlete@net4u.ro

Viaţa sexuală are o importanţă determinantă asupra calităţii vieţii. Disfuncţia erectilă (DE), sau tulburările de dinamică sexuală în ansamblu, reprezintă probleme importante de sănătate, care trebuie recunoscute şi analizate. În contextul lărgirii orizontului urologic şi a necesităţii ancorării în realitatea modernă, această patologie aparţine în mare măsură specialităţii urologice, alături de alte domenii medicale, cum ar fi diabetologia, endocrinologia, cardiologia, etc.

Tulburările de erecţie sau DE reprezintă, conform definiţiei National Institute of Health (NIH), Consensus Development Conference on Impotence (7-9 decembrie 1992), „incapacitatea persistentă, cu durata mai mare de şase luni, de a obţine şi menţine o erecţie peniană suficientă care să permită raporturi sexuale satisfăcătoare" [1].

În ceea ce priveşte incidenţa DE, datele din literatură sunt insuficiente şi se limitează mai ales la studiul MMAS (Massachusetts Male Aging Study, 1994-2000)

în cadrul căruia s-au realizat două evaluări, la un interval de opt ani. Conform acestui studiu, incidenţa anuală a DE este de 25,9 cazuri la 1000 de bărbaţi [2,3]. Conform aceluiaşi studiu, prevalenţa DE moderate sau severe ajunge la 35%, în timp ce studiile efectuate în Europa au evidenţiat o prevalenţă cuprinsă cuprinsă între 11 şi 19%.

Toate anchetele epidemiologice demonstrează existenţa unei corelaţii între DE şi vârsta pacienţilor: riscul relativ de insuficienţă erectilă se dublează între 50 şi 60 de ani. Astfel, în Franţa, prevalenţa DE moderate sau severe după 60 de ani este cuprinsă între 13 şi 28%. [4,5] Vârsta apare astfel ca un factor de risc preponderent al DE.

Conform ghidului elaborat de Asociaţia Americană de Urologie (AUA), abordarea terapeutică a pacienţilor cu disfuncţie erectilă trebuie să pornească de la identificarea şi tratamentul adecvat al comorbidităţilor organice şi al disfuncţiilor psihosexuale.

Etiologia DE este multifactorală, în prezent fiind evidenţiaţi numeroşi factori de risc [4]: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, tabagismul, dislipidemiile, bolile cardio-vasculare, tulburările psihice, insuficienţa renală cronică, obezitatea, afecţiunile aparatului urinar, medicamentele, factorii legaţi de statutul socio-economic şi modul de viaţă.

Principalele afecţiuni care stau la baza DE, precum şi mecanismele prin care acestea acţionează [6] sunt prezentate în Tabelul 1:

Etiologie	**Mecanisme de acţiune**
Diabet zaharat	Psihogen: anxietate Neurogen: scăderea pragului senzorial Arterial: alterarea vaselor de calibru mic Venos: miopatie cavernoasă Disfuncţie endotelială
Boala Peyronie	Scăderea elasticităţii albugineei Deformare peniană în timpul erecţiei Fugă venoasă Insuficienţă vasculară concomitentă
Vârsta	Scăderea dorinţei şi a sensibilităţii peniene Scăderea răspunsului la stimuli vizuali şi psihogeni Prelungirea perioadei refractare

	Reducerea forţei de emisie si ejaculare
Uremia (insuficienţa renală cronică)	Arterial: aterosclerozǎ Neurologic: neuropatie perifericǎ Psihologic: stress şi depresie Medicaţie: medicamente hipertensive Endocrine: hiperprolactinemie, hipogonadism, hiperparatiroidism
Fumatul	Exacerbarea tulburărilor vasculare rezultând insuficienţă arterială şi fugă venoasă
Alcoolismul	Acut: modificări de comportament, tulburări la nivelul sistemului nervos central Cronic: creşterea aromatizării androgenilor, neuropatie periferică, tulburări de libidou
Radiaţii	Insuficienţă vasculară şi atrofia musculaturii netede peniene
SIDA	Psihogen: depresie Neuropatie autonomă Hormonal: tulburări la nivelul axei hipotalamo-hipofizare.

Tabel 1: *Principalele afecţiuni asociate disfuncţiei erectile şi mecanismele de acţiune specifice*

Alternativele de tratament depind de etiologia disfuncţiei erectile şi de statusul general al pacientului. Tratamentul disfuncţiilor erectile implică un abord multidisciplinar, orientat atât asupra organului sexual, cât şi asupra activităţii sexuale în ansamblu. Activitatea sexuală normală presupune o rigiditate peniană optimă, fără disfuncţii, o stare de echilibru psihologic individual şi de cuplu. Dat fiind faptul că rigiditatea peniană nu este garanţia unei activităţi sexuale optime, terapia sexuală de cuplu trebuie să se asocieze constant tratamentului medicamentos sau altor alternative terapeutice.

În cazul în care nu au fost decelate cauze organice ale DE care să necesite un tratament specific, tratamentul de primă linie al DE este reprezentat de terapia orală, farmacoterapia topică sau dispozitivele cu vacuum.

La pacienţii care nu răspund la tratamentul oral, se poate recurge la terapia de linia a doua, care include injectările intracavernoase sau aministrarea alprostadilului intrauretral (Medicated Urethral System for Erections - MUSE) [7].

Implantarea chirurgicală a unei proteze peniene este rezervată pacienţilor care nu răspund la celelate metode terapeutice sau la cei care preferă o soluţie permanentă pentru DE.

„Pentru că majoritatea tratamentelor reclamă integritatea mecansimelor erectile locale, de la nici un drog nu se poate aştepta un succes, decât în măsura în care aceste mecanisme sunt conservate parţial sau total” – Morales, 1995 [8]

Tratamentul „ideal” în DE trebuie să fie [8]:

- eficient,
- utilizabil la nevoie,
- lipsit de toxicitate şi de efecte secundare,
- facil de administrat topic sau local,
- uşor de procurat,
- accesibil şi acceptabil din punct de vedere financiar.

După introducerea în 1998 a primului inhibitor de 5 fosfodiesterază (5-PDE) – sildenafil citrat, tratamentul disfuncţiei erectile (DE) a suferit schimbări fundamentale. Tratamentele farmacologice ale DE disponibile astăzi sunt administrate la cerere, ceea ce înseamnă că ele necesită a fi folosite înainte de fiecare tentativă de raport sexual.

Înainte de a prescrie un tratament farmacologic pentru DE, trebuie cunoscut nivelul de acţiune al moleculei (central sau periferie), mecanismele de acţiune ale medicamentului, calea de administrare (locală – intracavernoasă şi intrauretrală – sau generală) precum şi posibilele efecte adverse în corelaţie cu terenul biologic al pacientului.

Este necesară distincţia între drogurile inductoare ale erecţiei (efectul lor pro-erectil nu necesită nici o stimulare sexuală pentru a-şi exercita acţiunea) şi drogurile facilitatoare (care, pentru a fi active, necesită o stimulare sexuală, adică o activare fiziologică a mecanismelor nervoase proerectile centrale şi periferice).

În funcţie de locul de acţiune, agenţii terapeutici utilizaţi pentru tratamentul medicamentos al DE pot fi clasificaţi astfel [9]:

- iniţiatori centrali: compuşi cu sediu de acţiune la nivelul sistemului nervos central
- iniţiatori periferici: compuşi care activează mecanismele periferice implicate în obţinerea şi menţinerea erecţiei
- condiţioneri centrali: compuşi care nu au capacitatea intrinsecă de a determina erecţia, însă modulează mediul intern de la nivelul sistemului nervos central pentru a permite şi accentua erecţia
- condiţioneri periferici: compuşi care acţionează în sensul ameliorării mediului local sau sistemic de manieră să facă posibilă erecţia sau să o accentueze.

Inhibitorii de 5-fosfodiesterază

Substanţele cu acţiune periferică administrate oral sunt reprezentate de inhibitorii de 5-fosfodiesterază (sildenafil, vardanafil, tadalafil) care reprezintă actualmente cea mai eficientă terapie orală pentru DE.

Ghidurile Asociaţiei Europene de Urologie (EAU) şi Asociaţiei Americane de Urologie (AUA) recomandă inhibitorii de 5-PDE ca tratament de primă intenţie pentru disfuncţia erectilă.

Mecanismul de acţiune constă în inhibarea selectivă a fosfodiesterazei tip 5 (5-PDE), enzimă care scindează guanozin monofosfatul ciclic (GMPc), mesagerul secund al monoxidului de azot (NO), principalul neuromediator proerectil. Secundar acestei acţiuni se produce amplificarea relaxării musculaturii netede din ţesutul erectil

şi creşterea afluxului sangvin arterial în corpii cavernoşi. Pentru ca acest agent terapeutic să fie eficient este necesară prezenţa unui stimul sexual, responsabil de eliberarea NO.

Sildenafil (Viagra)

Sidenafilul este primul agent terapeutic oral care a fost probat ca tratament eficient la pacienţii cu disfuncţie erectilă. După introducerea sa în practica medicală în martie 1998, nici o altă terapie nu avut o recunoaştere publică atât de amplă. Peste 25 de milioane de pacienţi din peste 110 ţări au beneficiat de acest tratament în primii şase ani de la lansarea produsului. Studiile clinice controlate au demonstrat eficacitatea sildenafilului în iniţierea şi menţinerea erecţiei.

Sildenafilul este un medicament facilitator al erecţiei. Acesta trebuie administrat pe stomacul gol, cu aproximativ 30-60 minute înaintea actului sexual Administrarea după mese bogate în grăsimi determină scăderea ratei de absorbţie. Concentraţiile plasmatice maxime se obţin la 30 – 120 minute după administrare, cu o medie de 60 minute. Timpul de înjumătăţire efectiv al sildenafilului şi al metaboliţilor săi este de circa patru ore. Pentru producerea erecţiei este necesară existenţa unui stimul sexual. Creşterea posibilităţii de obţinere a erecţiei poate persista peste 24 de ore dar, în general, este limitată la şase până la opt ore.

Sildenafilul se prezintă sub trei doze: 25 mg, 50 mg, and 100 mg. Doza iniţială se stabileşte în funcţie de situaţia clinică. În cazul unui pacient din a cincea decadă de viaţă, cu o disfuncţie sexuală uşoară, probabil legată de factori psihologici, se recomadă începerea tratamentului cu 25 mg. Majoritatea autorilor recomandă iniţierea

tratamentului cu doze de 50 mg şi, după testarea efectului după cel puţin trei administrări (de preferinţă 5-6 doze), se poate creşte doza la 100 mg.

Eficacitatea tratamentului cu sildenafil variază între 50 şi 90%, în funcţie de etiologia DE. Evaluările pe termen lung, de peste trei ani, au arătat că eficienţa şi tolarabilitatea se menţin pe toată durata tratamentului, cu o rată de succes de 80 – 90% [10,11].

Toate studiile din ultimii ani au demonstrat o ameliorare semnificativă a erecţiei la pacienţii suferind de o DE psihogenă, precum şi la pacienţii hipertensivi, neurologici, diabetici, depresivi, etc.[12]

În circa 66-90% din pacienţi cu disfuncţie erectilă secundară brahiterapiei sau radioterapiei pelvine pentru cancer de prostată s-au constatat efecte favorabile ale terapiei.

Rezultatele sunt inconstante la pacienţii cu DE după prostatectomie radicală. Vârsta nu reprezintă un factor care să influenţeze eficienţa tratamentului.

Siguranţa administrării şi efectele adverse au făcut obiectul a numeroase studii. Principalele efecte adverse sunt reprezentate de eritem facial, cefalee, congestie nazală şi dispepsie. Sildenafilul este are un efect inhibitor redus şi asupra 6-PDE de la nivelul retinei. Mult mai rar poate apare alterarea vederii culorilor, care este reversibilă la oprirea tratamentului. În general, efectele advere nu sunt severe şi sunt auto-limitate după oprirea tratamentului.

Pacienţii cu afecţiuni cardiace grave, angină pectorală sau aflaţi în tratament cu medicaţie antihipertensivă multiplă necesită avizul cardiologic înainte de iniţierea tratamentului. Activitatea sexuală creşte de peste două ori riscul apariţiei accidentelor ischemice la pacienţii cu boală cardică ischemică. Numeroase studii au demonstrat că, în condiţii normale, nu există efecte adverse cardiovasculare. Studii clinice efectuate

pe mai mult de 3000 de subiecţi au demonstrat că incidenţa infarctului micardic şi a ischemiei nu este semnificativ crescută în cazul administrării sildenafilului comparativ cu placebo. Aceleşi rezultate au fost obţinute în cazul comapraţiei privind hipotensiunea ortostatică.

Pacienţii care nu răspund la tratamentul cu sildenafil pot beneficia de terapia cu tadalafil sau vardenafil.

Tadalafil (Cialis)

Tadalafilul şi vardanafilul sunt substanţe relativ nou apărute în arsenalul terapeutic oral al DE. În timp ce vardanafilul diferă foarte puţin ca structură chimică în comparaţie cu sildenafilul, structura tadalafilului este net diferită, ceea ce conduce şi la caracteristici farmacocinetice semnificative. Astfel, dacă la sildenafil şi vardanafil efectul apare după circa 20-30 minute, nivelurile plasmatice maxime ale tadalafilului sunt atinse, în medie, după două ore [13]. Astfel, medicamentul devine eficace după 30 – 120 minute de la administrare. Eficacitatea tratamentului se poate menţine peste 36 de ore [14]. Administrarea se poate face în doze de 10 sau 20 mg. Se recomandă începerea tratamentului cu 10 mg, doza putând fi adaptată ulterior în funcţie de eficacitate şi efectele adverse. Rata de succes a tratamentului a fost de 67% şi 81% după administrarea tadalafilului de 10mg, respectiv 20 mg, comparativ cu 35% pentru loturile placebo [15] Efectele adverse sunt, în general, uşoare şi auto-limitante, rata de oprire a tratamentului datorită acestora fiind similară cu placebo.

Vardenafil (Levitra)

Vardenafilul prezintă un profil farmacocinetic foarte asemănător cu cel al sildenafilului, cu atingerea unei concentraţii serice maxime la aproximativ o oră şi un timp de injumătăţire de circa patru ore. Eficacitatea tratamentului la doze reduse este determintă de selectivitatea crescută de peste zece ori a substanţei faţă de receptorii responsabili de eliberarea oxidului nitric. Vardenafilul se prezintă sub trei doze: 5 mg, 10 mg şi 20 mg. Se recomandă începerea tratamentului cu o doză de 10 mg, adaptată ulterior în funcţie de eficacitate şi reacţiile adverse. Eficacitatea tratamentului poate fi redusă de ingestia crescută de grăsimi.

Studiile efectuate au demonstrat o eficacitate de 66%, 76%, respectiv 80% după administrarea de 5 mg, 10 mg sau 20 mg de vardenafi, comparativ cu 30% în lotul placebo [16].

Efectele adverse sunt, în general, reduse şi auto-limitate, cu o rată de renunţare la tratament similară cu placebo [17]. La pacienţii care au urmat tratament cu vardenafil s-a constatat o prelungire uşoară a intervalului QT. De aceea, FDA recomandă prudenţă în administrarea acestuia la pacienţii cu antecedente de QT prelungit sau în asociere cu alte substanţe care determină prelungirea intervalului QT.

Noi inhibitori de 5-PDE

Avanafil

Avanafilul prezintă o selectivitate crescută pentru 5-PDE. Studiul de faza a doua efectuat pe 284 de pacienţi [18] a demostrat un mecanism de acţiune rapid cu instalarea efectelor la 20 de minute după administrarea orală şi o rată de răspuns de 84% la 30 de minute. Administrarea sa nu impune restricţii în ceea ce priveşte

consumul de alimente sau alcool. Timpul de înjumătăţire este mai scurt decât al sildenafilului. De asemenea, nu au fost constatate acumulări plasmatice semnificative în administrarea de două ori pe zi.

Avanafilul determină efecte reduse asupra tensiunii arteriale şi frecvenţei cardiace la pacienţii în tratament cu nitraţi.

SLx-2101

SLx-2101 reprezintă un nou inhibitor de 5-PDE, care a fost studiat în ultima perioadă în ceea ce priveşte eficacitatea, siguranţa în administrare, tolerabilitatea şi farmacocinetica. Profilul farmacologic a demonstrat un volum crescut de distribuţie, cu o perioadă de înjumătăţire de peste 48 de ore, o bună eficacitate şi o tolerabilitate foarte bună [19].

NCX 911

NCX991 constă în asocierea unui derivat de sildenafil cu un donor de NO. Acesta se caracterizează printr-o potenţă crescută faţă de sildenafil citrat, cu o eficacitate demonstrată la unii pacienţi non-responsivi la tratamentul cu inhibitori 5-PDE clasici. Preparatul este eficient chiar şi în condiţiile unor niveluri scăzute de NO la nivelul corpilor cavernoşi.

DA-8159

DA-8159 este un derivat de pirazolopirimidinonă cu o acţiune inhibitorie puternică şi selectivă asupra 5-PDE. Studii efectuate [20] pe soareci cu leziuni medulare acute au sugerat utilitatea acestei substanţe în disfuncţia erectilă la pacienţii cu traumatisme vertebro-medulare.

Alegerea inhibitorului 5-PDE

Actualmente, nu există suficiente date care să susţină superioritatea unui inhibitor de 5-PDE asupra celorlalţi, în ceea ce priveşte eficacitatea.. Neexistând încă studii comparative directe între eficacitatea celor trei substanţe, este dificilă comparare efectelor clinice ale acestora, criteriile de selecţie pentru studiile individuale neefiind uniforme. De aceea, efectuarea unor meta-analize pe baza studiilor efectuate nu permite un studiu comparativ corect.

Toate cele trei substanţe sunt metabolizate la nivel hepatic, făcând necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu funcţie heaptică alterată, mai ales în cazul citocromului P450.

Şi profilul efectelor adverse al celor trei medicamente este foarte asemănător. Aceste sunt determinate de vasodilataţia periferică şi includ: flushing, congestie nazală, cefalee, dispepsie.

Sildenafilul şi vardenafilul prezintă reacţii încrucişate cu 6-PDE putând produce efecte secundare asupra vederii.

Pe de altă parte, tadalafilul prezintă reacţii cu 11-PDE, fără a fi cunoscute reacţii adverse imputabile acesteia. Durerea lombară a fost raportată la un număr limitat de

pacienţi, în special după tadalafil, fiziopatologia acestui efect advers nefiind cunoscută.

Asocieri medicamentoase

Efectele cardiovasculare asociate cu administrara sildenafilului au făcut obiectul a numerose studii extensive. Riscul de potenţare a efectului vasodilatator şi hipotensor al derivaţilor nitrici contraindică asocierea lor cu sildenafilul. Aceasta se datorează acumulări de GMPc.

Tratamentul pacienţilor cu DE este adeseori îngreunat de utilizarea concomitentă a antihipertensivelor sau a alfa-blocantelor. Studiile privind epidemiologia disfuncţiei erectile au evidenţiat că, hipertensiunea arterială reprezintă un factor major de risc pentru disfuncţia erectilă şi au sugerat existenţa unei relaţii statistice între disfuncţia erectilă şi simptomatologia de tract urinar inferior, independent de vârstă.

Administrarea inhibitorilor 5-PDE determină o vasodilataţie sistemică tranzitorie. Acest efect poate fi accentuat de tratamentul alfa-blocant. De aceea, se impune precauţie în administrarea sildenafilului 50 şi 100 mg la pacienţii aflaţi în tratament cu alfa-blocante. În SUA, asocierea vardenafilului cu alfa-blocante este contraindicată. Cu toate acestea, asocierea vardenafilului cu tamsulosinul nu determină hipotensiune semnificativă clinic [21]. De asemenea, tadalafilul nu poate fi asociat cu alfa-blocante, cu excepţia tamsulosinului [22].

Non-responderii la tratamentul cu inhibitorii de 5-PDE

Studiile efectuate până în prezent nu au permis decelarea unor factori predictivi în ceea ce priveşte lipsa de eficienţă a tratamentului cu inhibitori de 5-PDE. Cu toate acestea, unele date sugerează că lipsa răspunsului la tratamentul cu inhibitori de 5-PDE poate fi determinată de:

- deficitul de testosteron,
- deficitul de NO la nivelul corpilor cavernoşi,
- reducerea proporţiei de ţesut muscular neted de la nivelul corpilor cavernoşi.

Răspunsul erectil la inhibitorii de 5-PDE depinde de corectarea deficitului de NO la nivelul corpilor cavernoşi.

Hipercolesterolemia determină o producţie crescută de hiperoxid, cu reducerea activităţii NO-sintetazei şi, implicit, o reducere a nivelurilor NO [23].

O altă cauză poate fi reprezentată de reducerea proporţiei ţesutului muscular neted de la nivelul corpilor cavernoşi sub 35% [24]. Reducerea ţesutului muscular neted este asociată cu leziuni vasculare, disfuncţia mecanismelor veno-ocluzive sau ambele. Evidenţierea sa la biopsia peniană este un factor predictiv al non-responsivităţii la inhibitori de 5-PDE. Asocierea leziunilor vasculare severe face improbabil răspunsul pozitiv la tratamentul cu inhibitori de 5-PDE.

Substanţe cu acţiune centrală

Substanţele cu acţiune centrală disponibile sunt reprezentate de agonişti ai receptorilor dopaminergici (apomorfina) şi blocanţi ai receptorilor alfa2 adrenergici (yohimbina).

Apomorfina

Apomorfina acţionează prin stimularea receptorilor dopaminergici centrali (mai ales a celor tip D2) din nucleul paraventricular hipotalamic, determinând activarea căii de stimulare a erecţiei. Administrarea apomorfinei pe cale subcutanată, oral sau intranazal determină efecte adverse moderate sau severe, în special greţă şi vărsături. Administrarea sublinguală a tabletelor cu eliberare prelungită a demonstrat o creştere a eficacităţii, în condiţiile reducerii efectelor adverse. Liposolubilitatea permite accesul rapid al substanţei la nivelul sistemului nervos şi acţiunea imediată a acesteia în asociere cu stimularea sexuală. Eficacitatea tratamentului, în diferite studii [25,26,27], variază între 28,5% şi 55%. Efectele secundare sunt reprezentate de greată (7%), cefalee (6,8%), ameţeli (4,4%) [26]

Totuşi, rezultatele nu sunt constante în toate studiile, utilizarea sa în Europa fiind limitată (la mai puţin de 5% din cazuri). În SUA, folosirea sa în tratamentul disfuncţiei erectile nu este aprobată de FDA.

Yohimbina

Yohimbina acţionează ca antagonist alfa-2 adrenergic atât central cât şi periferic [28]. Rezultatele tratamentului cu yohimbină sunt contradictorii. Astfel, într-un studiu comparativ, Teoken [29] nu a constatat diferenţe semnificative faţă de placebo. Studii relativ recente [30] care au analizat eficienţa yohimbinei versus placebo la pacienţii cu DE, au demonstrat superioritatea acesteia, procentul de răspuns fiind cuprins între 38 şi 84%, în funcţie de tipul disfuncţiei erectile. Utilitatea acestui drog a fost reevaluată mai ales după ce s-a constatat o creştere a eficacităţii în cadrul

asocierilor medicamentoase cu inhibitorii de 5-PDE. Administrarea se face în doză de 5,4 mg de trei ori zilnic. Efectele adverse sunt extrem de rare.

Tradozone

Tradozone este un antiserotoninergic, folosit ca antidepresiv, a cărui administrare a fost asociată cu erecţii prelungite şi priapism. Acestea acţionează, de asemenea, ca antagonist non-selectiv alfa-adrenergic la nivelul musculaturii netede a corpului cavernos. Studii randomizate [31] au demonstrat o eficienţă similară cu placebo în disfuncţia erectilă organică.

Fentolamina (Vasomax)

Fentolamina acţionează ca alfa-blocant, fiind testat în cadrul unor studii clinice limitate. Utilizarea sa în tratamentul disfuncţiei erectile nu este aprobată de FDA.

Detumescenţa este influenţată de tonusul alfa-adrenergic. Receptorii alfa1-adrenergici predomină la nivelul musculaturii netede trabeculare de la nivelul corpilor cavernoşi, în timp ce alfa2-receptorii predomină la nivelul arterelor cavernoase. La nivelul venelor circumflexe şi cavernoase profunde sunt prezente ambele tipuri de receptori.

Două studii randomizate, placebo-controlate au demonstrate o eficacitate de 42%, respectiv 32% la pacienţi cărora li s-a administrat fentolamina 50 mg, comparativ cu 9%, respectiv 13% în grupul placebo [32]. Fentolamina este relativ bine tolerată, cu efecte adverse uşoare sau medii cu o incidenţă de sub 10%.

Terapia androgenică

Reducerea libidoului asociată cu disfuncţie erectilă poate apărea ca urmare a nivelului redus al testosteronului seric. Tratamentul de supleere hormonală poate fi eficient la pacienţii cu hipogonadism, uneori în asociere cu alte substanţe. Libidoul şi starea generală de bine a pacientului se pot îmbunătăţi, dacă nivelul testosteronului seric este adus la valori normale.

Terapia de supleere androgenică poate fi efectuată utilizând preparate orale, injectabile, geluri sau transdermal. Terapia orală are o eficienţă redusă, fiind asociată unei hepatotoxicităţi crescute. Terapia parenterală este cea mai eficace în normalizarea nivelului testosteronului seric, dar acest tratament necesită administrări parenterale la 2 săptămâni pentru menţinerea unui nivel eficace.

Plasturii cutanaţi asigură o eliberarea progresivă a substanţei, fiind acceptaţi mai uşor de către pacienţi. Cremele cu androgeni (AndroGel şi Testim) pot fi utilizate în aplicare topică zilnică, prevenind creşterile de concentraţie determinate de preparatele injectabile.

Utilizarea androgenilor exogeni determină supresia producţia androgenică naturală. Nivelele crescute ale androgenilor serici au un potenţial de stimulare a creşterii prostatice şi pot creşte riscul activării unor cancere latente. Examinarea prostatică periodică, incluzând tuşeul rectal, determinarea antigenului prostatic specific, probe hematologice sunt recomandate la toţi pacienţii cărora li se administrează suplimente androgenice [33].

Terapia injecţională intracavernoasă

Injectarea intracavernoasă a agenţilor vasoactivi a reprezentat primul tratament medicamentos al disfuncţiei erectile, reprezentând şi astăzi cea mai eficace alternativă de tratament nechirurgicală în disfuncţia erectilă. Totuşi, acestă modalitate terapeutică este grevată de invazivitatea crescută şi riscul de apariţie a priapismului.

Cele mai utilizate substante vasoactive utilizate sunt reprezentate de alprostadil (PGE1), papaverină şi fentolamină. Alprostadilul reprezintă primul şi singurul agent vasoactiv aprobat pentru injectarea intracavernoasă. Totuşi, terapia combinată cu alţi agenţi vasoactivi (papaverină, fentolamină) poate determina creşterea eficacităţii şi reducerea incidenţei efectelor adverse.

În monoterapie, doza de alprostadil este de 5-40 μg. Efectul apare după 5-15 minute, în funcţie de doza administrată. Rata de succes a tratamentului este de peste 70%, cu o rată de satisfacţie de 87-93% pentru pacienţi şi 86-90% pentru partenere [34] Complicaţiile includ durerea penianã (11%), erecţiile prelungite (5%), priapismul (1%) şi fibroza (2%) [35].

Primele injectări trebuie efectuate sub supraveghere medicală, pentru deprinderea tehnicii de injectare, determinarea dozei eficace şi monitorizarea efectelor adverse, în special a erecţiilor prelungite.

Alprostadil intrauretral

Alprostadilul (125-1000 μg), sub o formă supozitoare intrauretrale (MUSE^{TM}), a fost aprobat ca alternativă terapeutică în disfuncţia erecţilă. Existenţa legăturilor vasculare între uretră şi corpii cavernoşi permite transferul substanţelor între aceste structuri. Rata de succes a tratamentului variază 30% şi 65,9% [36]. Efectele adverse

sunt reprezentate de durerea locală (29-41%), greaţă (1,9-14%). Fibroza peniană sau priapismul au o incidenţă foarte redusă (sub 1%).

Eficacitatea acestui tratament este inferioră celei a injectărilor intracavernoase. Farmacoterapia intraurerală reprezintă o terapie de linia a doua, reprezentând o alternativă mai puţin invazivă, dar şi mai puţin eficientă decât injectarea intracavernoasă.

Perspective

Dezvoltarea inhibitorilor 5-PDE a răspuns la necesitatea unei terapii orale eficiente, cu efecte adverse minime în disfuncţia erectilă. Deşi au fost efectuate noi studii,cu design superior, care au adus elemente noi în cunoaşterea acestei medicaţii, totuşi au fost identificate probleme legate de metodologia acestor studii. Extragerea datelor din aceste studii, pentru comparaţii şi meta-analize, este dificilă. De aceea, se impune o standardizare a criteriilor de includere şi de excludere precum şi a modalităţilor de urmărire a pacienţilor.

Înrolarea pacienţilor în aceste studii a fost efectuată indiferent de severitatea, durata şi etiologia afecţiunii sau succesul altor tratamente. Stratificarea rezultatelor, în funcţie de aceşti parametric, este esenţială pentru valabilitatea rezultatelor

Deşi chestionarul IIEF asigură o evaluare unitară, nu toate studiile utilizează acest chestionar, limitându-se la subseturi ale acestuia sau alte modalităţi de evaluare.

Deoarece comparaţia alternativelor terapeutice prin metaanalize nu este posibilă, sunt necesare studii comparative directe. Designul studiilor ar trebui efectuată la doze comparabile, fără titrarea dozei în funcţie de răspuns.

Pentru dezvoltarea unor metode terapeutice mai eficiente sunt necesare cercetări în domeniul fiziopatologiei, evoluţiei naturale şi epidemiologiei disfuncţiei erectile. În mod specific, lipsesc date în ceea ce priveşte rolul hipogonadismului în disfuncţia erectilă şi prevalenţa acestuia la pacienţii cu disfuncţie erectilă.

Prevalenţa şi severitatea disfuncţiei erectile la bărbaţii cu factori de risc specifici (hipertensiune, dislipidemie, diabet, fumat) necesită o evaluare comparativă.

În ceea ce priveşte evaluarea clinică a pacienţilor cu DE sunt necesare, conform recomandărilor AUA din 2005, noi instrumente de diagnostic şi de evaluare a răspunsului la tratament. De asemenea, se impune evaluarea funcţiei neurologice la nivelul corpilor cavernoşi, precum şi dezvoltarea unor metode de măsurare a disfuncţiilor veno-ocluzive. Pentru aceasta sunt necesare criterii bazate pe evidenţe, pentru clasificarea pacienţior cu disfuncţie erectilă vasculogenă în arterială sau venoasă.

Nu există studii randomizate, controlate privind eficacitatea tratamentului medicamentos în disfuncţia erectilă veno-ocluzivă, precum şi stabilirea factorilor pe baza cărora se pot selecta pacienţii care pot beneficia de tratament chirurgical.

Armamentariumul terapeutic s-a modificat considerabil, odată cu introducerea inhibitorilor 5-PDE. Totuşi, o serie de aspecte trebuie clarificate:

- dependenţa efectelor inhibitorilor 5-PDE de nivelul testosteronului seric
- sunt necesare studii suplimentare în ceea ce priveşte efectele adverse raportate la durata tratamentului
- efectele folosirii inhibitorilor 5-PDE asupra stilului de viaţă al pacienţilor
- identificarea pacienţilor la care inhibitorii 5-PDE nu sunt eficienţi.

PDE-11 este prezentă la nivelul glandei pituitare şi a testiculului. Studiile efectuate până în prezent au demostrat că nu există efecte asupra spermatogenezei ale

administrării zilnice, timp de şase luni, a inhibitorilor 5-PDE. Totuşi sunt necesare evaluări suplimentare asupra efectului inhibitorilor 5-PDE prin reacţie încrucişată cu 11-PDE la pacienţii cu tulburări de spermatogeneză.

Utilizarea inhibitorilor 5-PDE la pacienţii cu disfuncţie erectilă după prostatectomie radicală necesită evaluări suplimentare.

De asemenea, sunt necesare studii privind îmbunătăţirea funcţiei erectile spontane după terapia injecţională intracavernoasă cu agenţi vasoactivi.

Rolul terapiei cu testosteron la pacienţii cu disfuncţii sexuale cu valori reduse, la limită sau normale ale testosteronului seric necesită clarificări suplimentare.

În ceea ce priveşte fitoterapia, acceptarea acestei terapii în cadrul protocoalelor impune efectuarea unor studii controlate, randomizate.

Eficacitatea şi siguranţa terapiei combinate (tratament oral şi dispozitive constrictoare, inhibitorii 5-PDE şi proteze peniene sau dispozitive cu vacuum şi vasoconstrictoare) necesită studii care să certifice eficacitatea şi siguranţa acestora.

De asemenea, se impune o analiză aprofundată a raportului cost-eficienţă al diferitelor modalităţi terapeutice ale DE.

În final trebuie să remarcăm că, datele recente privind etiopatogenia DE, au determinat o abordare nouă şi pragmatică a acestei patologii, precum şi a tratamentului său. Conform studiilor recente, inhibitorii de PDE reprezintă singurul tratament oral eficace în DE. Inhibitorii 5-PDE sunt eficienţi în tratarea DE de cauză organică, psihogenă sau mixtă, putând fi administrati şi pacienţilor cu patologie asociată (diabet, hipertensiune, boală ischemică cardiacă, etc.).

Bibliografie

1. NIH *Consensus Development Panel on Impotence*. JAMA 270: 83-90 ;1993.
2. Feldman HA, Golstein I. *Impotence and its medical and pshychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study,* J.Urol., 1994, 151:54-61.
3. Derby C.A., Aranjo A.B., Johannes CB. *Measurement of erectile dysfunction in population – based studies: the use of single question self – assesment in the Massachusetts Male Aging Study*. Int.J.Impot.Res., 2000, 12:197-204.
4. Delavierre D. *Epidemiologie de la dysfunction erectile. Facteurs de risque*. Andrologie, 2002 (12), 4:323-331.
5. Delavierre D. *Epidemiologie de la dysfunction erectile. Prevalence et incidence*. Andrologie, 2002 (12), 2:167-185.
6. Melman A., Rehman J. *Pathophysiology of erectile dysfunction. Atlas of Clinical Urology*. Current Medicine. Vol.1. Impotence and Infertility , 1999, pp.1.1-1.16.
7. Montorsi F., Salonia A., Zanoni M. *Current status of local penile therapy*. Int.J.Imp.Res., 2002,14 (Suppl1):S70-S81.
8. Morales A, Heaton JP, Johnston B, Adams M. *Oral and topical treatment of erectile dysfunction. Present and future*. Urol Clin North Am. 1995 Nov; 22(4):879-86.
9. Heaton J. *New classification system for erectile dysfunction therapies*. J. Androl. 1998 Jul-Aug; 19(4):399-404.
10. Montorsi F, Corbin J, Phillips S. *Review of phosphodiesterases in the urogenital system: new directions for therapeutic intervention*. J Sex Med. 2004 Nov;1(3):322-36. Review

11. Steers W, Guay AT, Leriche A, Gingell C, Hargreave TB, Wright PJ, Price DE, Feldman RA. *Assessment of the efficacy and safety of Viagra (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction during long-term treatment*. Int J Impot Res. 2001 Oct;13(5):261-7.
12. Padma-Nathan H., Giuliano F. *Oral drug therapy for erectile dysfunction*. Urol.Clin.North Am., 2001, 28:321-334.
13. Patterson B., Bedding A., Jewel H. *The effect of intrinsic and extrinsic factors of the pharmacokinetic properties of Tadalafil (IG351).* Poster, ESSIR, Rome, 2001.
14. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. *Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial*. Urology. 2003 Jul;62(1):121-5; discussion 125-6.
15. 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 Oct;168(4 Pt 1):1332-6.
16. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, Bandel T. *The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial*. Int J Impot Res. 2001 Aug;13(4):192-9.
17. Keating GM, Scott LJ. *Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction.* Drugs. 2003;63(23):2673-703. Review.
18. Kaufmann JM, Dietrich JW. *Safety and efficacy of avanafil, a new phosphodiesterase type-5 (PDE-5) inhibitor for treating erectile dysfunction.*

Program and abstracts of the American Urological Association 2006 Annual Meeting; May 20-25, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 923.

19. Prince W, Campbell AS, Tong W, et al. *SLx-2101, a new long-acting PDE5 inhibitor: preliminary safety, tolerability, PK and endothelial function effects in healthy subjects*. Program and abstracts of the American Urological Association 2006 Annual Meeting; May 20-25, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 924.
20. Ahn BO, Kang KK, Ahn GJ, Kwon JW, Kim WB, Kang KS, Lee YS. *Efficacy of DA-8159, a new PDE5 inhibitor, for inducing penile erection in rabbits with acute spinal cord injury*. Int J Impot Res. 2003 Dec;15(6):405-11.
21. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. *Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia.* 1: Urology. 2004 Nov;64(5):998-1003; discussion 1003-4.
22. Kloner RA, Jackson G, Hutter AM, Mittleman MA, Chan M, Warner MR, Costigan TM, Vail GM. *Cardiovascular safety update of Tadalafil: retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of Tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing.* Am J Cardiol. 2006 Jun 15;97(12):1778-84. Epub 2006 Apr 27.
23. Shukla N, Jones R, Persad R, Angelini GD, Jeremy JY. *Effect of sildenafil citrate and a nitric oxide donating sildenafil derivative NCX 911 on cavernosal relaxation and superoxide formation in hypercholesterolaemic rabbits.* Eur J Pharmacol. 2005 Jul 11;517(3):224-31.

24. Wespes E, Rammal A, Garbar C. *Sildenafil non-responders: haemodynamic and morphometric studies.*Eur Urol. 2005 Jul;48(1):136-9; discussion 139. Epub 2005 Apr 11.

25. Heaton JP. *Apomorphine: an update of clinical trial results*. Int J Impot Res. 2000 Oct;12 Suppl 4:S67-73.

26. Dula E., Bukofzer S., Perdok R. *Double-blind, crossover comparation of 3 mg apopmorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction.* Eur.Urol, 2001:39:558-564.

27. Montorsi F. *Tolerability and safety of apomorphine SL (Ixense (TM)*). Int J Impot Res. 2003 Apr;15 Suppl 2:S7-9.

28. Hatzichristou DG, Pescatori ES. *Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction*. BJU Int. 2001 Oct;88 Suppl 3:11-7.

29. Teloken C, Rhoden EL, Sogari P, Dambros M, Souto CA. *Therapeutic effects of high dose yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction*. J Urol. 1998 Jan;159(1):122-4.

30. Pushkar' DIu, Segal AS, Bagaev AG, Nosovitskii PB. *Yohimbine in the treatment of erectile dysfunction* Urologiia. 2002 Nov-Dec;(6):34-7.

31. Costabile RA, Spevak M. *Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled trial*.. J Urol. 1999 Jun;161(6):1819-22.

32. Goldstein I . *Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction*. Int J Impot Res. 2000 Mar;12(S1):S75-S80.

33. Morales A, Heaton JP. *Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management*. Urol Clin North Am 2001;28:279-288.

34. Porst H. *The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience*. J Urol 1996;155:802-815.

35. Linet OI, Ogrinc FG. *Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction*. N Engl J Med 1996;334:873-877.

36. Guay AT, Perez JB, Velasquez E, Newton RA, Jacobson JP. *Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection*. Eur Urol. 2000 Dec;38(6):671-6