

UROLOGIE

**DISFUNCTIA ERECTILĂ – MARKER
AL MALADIILOR CARDIOVASCULARE
(REVISTA LITERATURII)**

B. Baluţel, dr. în medicină
IMSP Spitalul Clinic Republican

Disfuncţia erectilă (DE) este definită ca „incapacitatea persistentă a unui bărbat de a obţine şi/sau menţine o erecţie suficientă pentru realizarea şi finalizarea unui act sexual satisfăcător” (NIH Consensus Statement of Impotence, 1993) [1].

Conceptul ştiinţific privind DE a suferit o transformare esenţială, cu accentuarea importanţei patologiei organice în dezvoltarea acestei afecţiuni. Printre factorii incriminaţi în apariţia disfuncţiei erectile sunt cei cardiovasculari, neurogeni, endocrini, metabolici etc. Circa 20% din pacienţii cu DE au un diabet zaharat diagnosticat, 30–50% suferă de maladii cardiovasculare, HTA, 30–40% sunt fumători sau consumă în mod regulat alcool, iar peste 70% au niveluri crescute ale colesterolului (Kloner R.A., Mullin M., Shook T. et al., 2003) [6].

Disfuncţia erectilă este cea mai frecventă disfuncţie a vârstnicului. Abordul acestei maladii trebuie să fie reactualizat în sensul de a se considera că DE este frecvent semnalul şi rezultatul unor tulburări mult mai importante, care se impun a fi investigate cu toată atenţia. Bărbaţii au cunoştinţe destul de modeste despre actualele posibilităţi de terapie a problemelor erectile. Orice DE necesită o evaluare completă, deoarece mulţi dintre subiecţi pot avea concomitent o patologie severă (concluziile celelei de-a 94-a şedinţe a Asociaţiei Urologilor Americani, 1–6 mai, 1999) [2, 3].

Complexitatea patogenezei acestei entităţi nozologice determină o multitudine de abordări terapeutice: sunt recomandaţi inhibitorii fosfodiesterazei-5, apomorfina, alfa-adrenoblocatorii, agoniştii receptorilor serotoninici, donatorii NO, tratamentul hormonal, preparatele cu mecanism central de acţiune, terapia intracavernoasă şi intrauretrală, remediile vegetale, tratamentul chirurgical. Sunt puţine studii comparate în domeniu, precum şi încercări de elaborare a unui algoritm de diagnostic şi tratament diferenţial al disfuncţiei erectile la pacienţii cu maladii cardiovasculare [3, 4].

Prevalenţa disfuncţiilor erectile este diferit raportată şi creşte odată cu vârsta. Conform datelor sta-

tistice din SUA, prevalenţa DE este de circa 52% la bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 40 şi 70 de ani (The Massachusetts Male Airing Study, 1994) [2, 3].

Circa 150 milioane de bărbaţi suferă de DE în toată lumea, iar pronosticurile arată o creştere de aproape 322 milioane către anul 2025. Un studiu realizat în 2000 indică o corelaţie semnificativă dependentă de vârstă a DE. Astfel, incidenţa creşte de la 10% la 40–49 ani, 16% la 50–59 ani, 34% la 60–69 ani şi peste 50% la bărbaţii trecuţi de 70 de ani, prevalenţa generală fiind de circa 19%. Prin urmare, în medie un bărbat din 5 acuză probleme de erecţie [3, 4].

Studiile reprezintă evedenţe ce generează atitudini, limbaje, standarde care ameliorează relaţia cost–eficienţă. În Statele Unite ale Americii, la nivelul anului 1985, 400 000 de pacienţi au consultat medicul pentru probleme cu disfuncţia erectilă, dintre care 30 000 au fost internaţi în spital, ceea ce a dus la costuri directe în valoare de 146 milioane USD. Dacă la această cifră adăugăm costurile indirecte şi pe cele intangibile (care, din păcate, nu se cuantifică), rezultă costuri imense pentru o problemă aparent minoră, dar cu un impact important asupra calităţii vieţii omului în general. Aceste date constituie elemente de evidenţă statistică medicală şi reprezintă baza absolut necesară pentru abordarea modernă a DE.

În urma studiilor efectuate s-a schimbat radical concepţia etiopatogenetică asupra disfuncţiilor erectile. Dacă în anii '70–'80 ai secolului trecut se considera că 70–90% din disfuncţiile sexuale au substrat psihogen şi sunt funcţionale, în prezent se consideră că DE este cauzată de factori preponderent organici, în special pentru grupul de vârstă de peste 40 de ani [3, 4, 5].

Riscul de dezvoltare a maladiilor cardiovasculare la pacienţii de peste 50 de ani a crescut esenţial la persoanele cu DE (Speel T.G. W. et al., 2003). Se presupune că DE este markerul maladiilor cardiovasculare, dar, în funcţie de gradul DE, se poate judeca despre progresarea bolii ischemice a cordului (Kirby M. et al., 2001, Solomon H. et al., 2003) [17].

La micşorarea fluxului sistolic pe arterele peniene conform datelor dopplerografiei peniene, unii autori propun de efectuat electrocardiografia de efort înaintea iniţierii tratamentului DE (Kawanishi Y. et al., 2001, vol. 13, p. 100) [8, 9].

Hipertensiunea arterială contribuie la apariţia DE, chiar şi în lipsa aterosclerozei. După datele lui Roth A. şi coaut. (2003), frecvenţa DE la bolnavii cu HTA

constituie 46%. Cercetările experimentale internaționale în studierea HTA și DE au fost generalizate la Conferința Europeană din Milan în anul 2003. Conform datelor prezentate, HTA contribuie la proliferarea țesutului muscular în corpii cavernoși și mărește conținutul colagenului III. Expresivitatea acestor modificări este direct proporțională cu majorarea cifrelor sistolice în HTA [9].

Este dovedit faptul că DE poate preceda manifestarea simptomelor patologiei cardiace pe parcursul unui an și mai mult, iar afectarea arterelor peniene se înregistrează la majoritatea bolnavilor cu DE. Dislipidemie nedagnosticată au avut 60% din bărbații cu DE, iar prezența DE arteriogene la bărbații de peste 50 de ani este un semn incontestabil al afectării aterosclerotice a vaselor coronariene.

La pacienții cu nivelul colesterolului mai mare de 240 mg/ml se constată un risc sporit de dezvoltare a DE – cu 80% mai frecvent decât la cei sănătoși. Modificări aterosclerotice se depistează la mai mult de 50% din bărbații de peste 50 de ani, astfel reducerea fluxului sangvin pe arterele peniene este cauza preponderentă a DE de origine organică.

DE și maladiile cardiovasculare sunt strâns legate între ele: în primul rând, au factori comuni de risc (vârsta, anxietatea, diabetul zaharat, depresia); în al doilea rând, multe particularități ale modului de viață (fumatul, obezitatea, hipodinamia). La examinarea primară a bărbaților care s-au adresat pentru probleme de erecție nu se determinau modificări clinice în sistemul cardiovascular, dar la 80% a fost depistat măcar un factor de risc pentru maladiile cardiovasculare, la 56% au fost evedențiate semne de modificări ale activității cardiace sub formă de micșorare a segmentului ST > 1mV la efort fizic [7, 9].

Comunitatea etiologică și patogenetică a DE și maladiilor cardiovasculare răspunde la întrebarea: „De ce medicul-cardiolog trebuie să se ocupe de depistarea și tratarea DE?”. Patologia vasculară este cauza de bază a DE; DE este markerul maladiilor cardiovasculare; depresia este însoțită de DE și poate provoca apariția bolilor cardiovasculare; DE poate deveni o complicație a terapiei medicamentoase în cardiologie; DE în majoritatea cazurilor se supune tratamentului conservativ. Iată de ce este foarte important dialogul dintre cardiolog și pacient în rezolvarea acestei probleme destul de dificile.

Pentru tratamentul DE la bolnavii cu patologii cardiovasculare au fost propuse mai multe remedii farmaceutice. Farmacoterapia orală reprezintă la ora actuală prima linie de tratament al acestor pacienți. Sildenafilul citrat, inhibitor selectiv al PDE-5, este primul medicament competitiv, produs pentru tratamentul DE, indiferent de etiologie. Alți 2 inhibitori

selectivi ai PDE-5 sunt vardenafilul și tadalafilul. Pacienții care nu răspund la terapia orală sunt candidați la tratament intracavernos sau intrauretral. A treia linie terapeutică este rezervată bolnavilor refractari la primele două metode și constă în aplicarea tratamentului chirurgical – protezarea corpilor cavernoși [10].

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 intracavernoase. Sildenafilul citrat se administrează în doze de 25, 50 sau 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 100 mg.

Securitatea administrării sildenafilului este studiată și discutată în permanență, îndeosebi în legătură cu apariția vasodilatației și a hipotoniei, ca urmare a potențierii acțiunii nitraților. Toleranța bună a preparatului este confirmată de majoritatea studiilor. Efectele adverse sunt minore și tranzitorii, și 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 doze de 100 mg [10]. Administrarea de sildenafil pacienților care folosec concomitent nitrați este absolut contraindicată. Astfel, bolnavii 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.

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 sildenafil, 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 [12].

Tadalafilul în doze de 20 mg nu acționează semnificativ asupra tensiunii arteriale sau pulsului. Nu a fost semnalată influența preparatului asupra creșterii incidenței infarctului miocardic. Ca și alți inhibitori ai PDE, tadalafilul nu se va administra concomitent cu nitrați [12]. 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 cu infarct miocardic în ultimele

90 de zile, pacienții cu anghină instabilă sau anghina care survine în cursul actului sexual, bolnavii 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].

Vardenafilul este ultimul preparat din grupul inhibitorilor de PDE-5, propus pentru tratamentul DE. Are selectivitate și un echivalent al biodisponibilității mai mari ca ale 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% din pacienți – la 30 minute și se menține timp de 120 minute. La administrarea zilnică nu se produce o cumulare a preparatului în organism, ceea ce îl deosebește esențial de tadalafil [13]. 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, ele sunt mai puțin pronunțate. Au fost semnalate: cefalee – 1 %, dispepsie – 6%, fluș – 0,4%, rinită – 0,3%, care au constituit și cele mai frecvente cauze de întrerupere a tratamentului [16]. Apariția lumbalgiilor pe fundal de tratament cu vardenafil (1,8%), a fost mai mică decât la placebo (3%) [13]. Au fost raportate 2 cazuri de apariție a priapismului la utilizarea a 40 mg de vardenafil [14, 15]. Preparatul a fost bine cercetat în studii placebo, dublu-orb randomizate, inclusiv la pacienții complicați cu diabet zaharat sau după intervenții chirurgicale la organele bazinului mic. În grupurile respective vardenafilul a fost bine tolerat, efectele adverse au fost tranzitorii și minime.

Concluzii. Odată cu apariția inhibitorilor de PDE-5, tratamentul DE a suferit un salt calitativ spectaculos, aceasta deteminând și simplificarea algoritmului de diagnostic, tratamentul oral devenind el însuși un factor de diagnostic. Medicul de familie, sau alți specialiști decât urologul, diagnostichează și tratează în prezent majoritatea pacienților. Este necesară colaborarea dintre medici de diferite specialități pentru diagnosticul și tratamentul corect al DE. Singura contraindicație pentru folosirea inhibitorilor de PDE-5 este tratamentul concomitent cu nitrați. Este, totodată, necesar ca medicul să aprecieze capacitatea

pacientului de a susține un efort fizic echivalent actului sexual. Prima linie de tratament al DE este terapia orală. Medicamentele existente în prezent sunt sildenafilul, vardenafilul și tadalafilul. Studiile clinice arată o preferință a bărbaților pentru tadalafil, în primul rând datorită duratei mai lungi de acțiune de până la 36 de ore.

Bibliografie selectivă

1. *NIH Consensus Conference: Impotence.* In: JAER, 1993, 270, p. 83-90.
2. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. *Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study.* In: J. Urol., 1994, 151, p. 54-61.
3. Melman A., Gingell J.C. *The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction.* In: J. Urol., 1999, 161, p. 5-11.
4. Meulemann E.J., Donkers L.H., Robertson C. et al. *Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life: Boxmeer study.* In: Ned Tijdschr Geneesk, 2001, 145, p. 576-581.
5. Montorsi R., Salonia A., Deho R., et al. *Pharmacological management of erectile dysfunction.* In: BJU international, 2003, nr. 5, vol. 91, p. 448.
6. Kloner R.A., Mullin M., Shook T. et al. *Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat.* In: J. Urol. (Baltimore), 2003, vol. 170, № 2, p. S46-50.
7. Верткин А. Л., Лоран О. Б., Тополянский А. В., Носовицкий П. Б., Жилепко В. В. *Эректильная дисфункция у кардиологических и терапевтических пациентов,* Русский медицинский журнал, том 9, № 25, 2001.
8. Kawanishi Y. et al. Lee K.S., Kimura K. et al. *Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunction patient.* Int. J. Impot. Res. vol. 13, p. 100-103.
9. Пушкарь Д. Ю., Верткин А. Л., *Эректильная дисфункция: Кардиологические аспекты.* 2005, p. 30-32.
10. Andersson K-E. *Pharmacology of penile erection.* Pharmacol Rev., 2001, vol. 53, p. 417-450.
11. Holmes S. *Tadalafil: a new treatment for erectile dysfunction.* BJU Int 2003, Apr., 91(6), p. 466-468.
12. Guiliano F., Varanese L., *Tadalafil; a novel treatment for erectile dysfunction.* Eur. Heart. J. 4, 2002, H-4-H31 (Medline).
13. Sorbera L.A., Martin L., Rabasseda X., Castaner J. *Vardenafil. Drugs of the Future.* 2001, 26, p. 141-144.
14. Young J.M. *Vardenafil. Expert Opin Investig Drugs.* 2002, 11, p. 1487-1496.

15. 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, p. 32-39.

16. 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.

17. Kirby M., Jackson G., Betteridge J., Fredli K. *Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease*. Int. J. Clin. Pract., 2001, vol. 55, № 9, p. 614-618

18. Д. Пушкарь, П. Носовицкий. *Ингибиторы фосфодиестеразы 5 типа – новые данные*. Фарматека, 2005, 11(106), p. 21-24.

19. Kloner R.A., Mullin M., Shook T. et al. *Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat*. J. Urol. (Baltimore), 2003, vol. 170, № 2, Pt. 2, p. S46-50.

20. *Arta Medica*. Ediția specială. Anul 2006, p. 31–32.

Rezumat

În articol sunt elucidate problemele disfuncției erectile (DE) la pacienții cu patologii cardiovasculare. Este demonstrat faptul că disfuncția erectilă deseori constituie prima manifestare a patologiei cardiovasculare și trebuie inclusă în lista factorilor de risc pentru bolile cardiace, iar utilizarea preparatelor cardiovasculare îmbunătățesc semnificativ calitatea vieții bolnavilor cu disfuncție erectilă.

Summary

We have presented in this article the issues of the erectile dysfunction at the patients with cardiovascular pathologies. The fact that the erectile dysfunction quite often serves as the first manifestation of the cardiovascular pathology is demonstrated, and it must be included in the list of risk factors for cardiac diseases; the use of the cardiovascular preparations allow improving considerably the life quality of the patients suffering from the erectile dysfunction.

Резюме

В статье освещаются проблемы эректильной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями. Доказано, что эректильная дисфункция часто является первым признаком сердечно-сосудистой патологии и должна быть включена в перечень факторов риска сердечных заболеваний, а использование сердечно-сосудистых препаратов позволяет значительно улучшить качество жизни больных с эректильной дисфункцией.

MODIFICĂRILE HISTOPATOLOGICE ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIA STRICTURILOR URETRALE DOBÂNDITE

Ghenadie Scutelnic, dr. în medicină,
medic-urolog
IMSP Spitalul Clinic Republican

Introducere. Modificările histopatologice caracteristice stricturilor postinflamatorii și posttraumatice ale uretrei se asociază nemijlocit cu complicațiile locale ale acestor stricturi [1]. Spongiofibroza duce la obliterarea lumenului uretrei, cu obstrucția fluxului urinar [2]. Ulterior apar extravazarea urinei, cu formarea abceselor periuretrale, fistulelor urinare [3]. Prezența modificărilor inflamatorii cronice în porțiunile proximale și distale ale stricturilor explică cazurile de recidivă care apar după intervențiile chirurgicale, excizia și anastomoza termino-terminală [4].

Material și metode. Analizând modificările histopatologice la nivelul stricturii uretrei (112 pacienți), au fost determinate schimbări patologice în epiteliul uretral, stratul muscular, adventiție și glandele secretorii, în rețeaua vasculară, țesutul periuretral și modificări caracteristice tipului de infiltrat inflamator. Aceste modificări au fost cercetate în funcție de etiologia stricturii: stricturi posttraumatice – 64 de pacienți, stricturi iatrogene – 12 pacienți și stricturi postinflamatorii – 36 bolnavi.

Rezultate și discuții.

Afectarea epiteliului a fost depistată în majoritatea absolută a cazurilor – în 100 din 112 cazuri (89,3%). Cel mai frecvent s-a întâlnit atrofia epiteliului uretral – 46 cazuri (41,1%). Atrofia epiteliului uretral semnificativ mai des s-a întâlnit în stricturile posttraumatice – la 36 bolnavi (56,3%) și cele iatrogene – în 5 cazuri (41,7%), în comparație cu stricturile postinflamatorii – la 5 pacienți (13,9%) ($p < 0,01$). Descuamarea epiteliului uretral a fost depistată la 29 pacienți (25,9%), fiind mai des întâlnită la cei cu stricturi postinflamatorii – 15 cazuri (41,7%) versus stricturile posttraumatice – 12 (19,4%) cazuri și cele iatrogene – 2 cazuri (16,7%) ($p < 0,01$). Metaplazia epiteliului ureteral tranzitoriu în cel pavimentos pluristratificat s-a întâlnit în 25 cazuri (22,3%). Metaplazia epiteliului uretral cel mai frecvent a fost depistată în stricturile postinflamatorii – 16 cazuri (44,4%), adică cu mult mai des decât în stricturile posttraumatice – 8 cazuri (12,5%) sau cele iatrogene – 1 caz (8,3%) ($p < 0,01$) (tabelul 1).

Schimbări atrofice în tunică musculară a uretrei s-au înregistrat la 21 pacienți (18,8%). Incidența lor a