

Historia i teraźniejszość – przełom w seksuologii spowodowany wprowadzeniem sildenafilu – pierwszego inhibitora PDE-5

History and the Present – a Breakthrough in Sexology Due to Introduction of Sildenafil Citrate – the First PDE-5 Inhibitor

► prof. dr hab. n. med. Zbigniew Lew-Starowicz

Zakład Seksuologii Medycznej i Psychoterapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Zaburzenia erekcji w przeszłości były postrzegane jako zaburzenia o charakterze psychogennym. Od czasu wprowadzenia w 1998 r. cytrynianu sildenafilu (Viagra®) do leczenia zaburzeń erekcji, zaczęto je traktować jako wywołane głównie przyczynami organicznymi oraz jako niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Lek okazał się skuteczny, bezpieczny i przyczynił się do rozwoju seksuologii medycznej.

Abstract

In the past erectile dysfunction were perceived as a disorder of a psychogenic nature. Since the introduction of the sildenafil citrate (Viagra®) in 1998 for the treatment of erectile dysfunctions, they began to be treated as organic disorders and independent risk factor in cardiac and vascular diseases. The medication proved to be effective as well as safe and became an important contribution in the development of sexual medicine.

Słowa kluczowe:

zaburzenia erekcji, sildenafil, seksuologia medyczna

Keywords:

erectile dysfunction, sildenafil, sexual medicine

praca recenzowana

Wstęp

Mija już 17 lat od zarejestrowania cytrynianu sildenafilu (Viagra®), pierwszego inhibitora fosfodiesterazy-5 (PDE-5) przeznaczonego do leczenia zaburzeń erekcji u mężczyzn. To dobry czas na pewne podsumowanie – „niebieska tabletką” spowodowała przełom w seksuologii medycznej, stając się jednocześnie ikoną popkultury.

Leczenie zaburzeń erekcji przed „erą Viagry”

W przeszłości powszechnie stosowanym określeniem dla zaburzeń erekcji (ZE) była impotencja. Problem ten przez stulecia budził u mężczyzn lęk, a ZE były ukrywane, stanowiły temat żartów, były utożsamiane z „końcem młodości”. ZE długo były postrzegane jako zaburzenia o charakterze psychogennym. W Merck Manual z 1975 r. stwierdzano, że czynniki psychiczne są przyczyną w około 90% przypadków impotencji [1]. Leczenie opierało się na metodach psychoterapeutycznych, treningowych, sugestywnych, a rzadziej na farmakoterapii. Nie postrzegano związku między ZE a chorobami przewlekłymi. W 1982 r. prof. Brindley wprowadził do leczenia ZE związki wazoaktywne – papawerynę, a następnie prostaglandynę E1. W leczeniu ZE stosowane były również pompki próżniowe.

Sildenafil

W 1989 r. naukowcy firmy Pfizer zsyntetyzowali cytrynian sildenafilu z zamiarem zastosowania go w leczeniu duszniczy bolesnej. W trakcie badań w latach 1991–92 erekcję pojawiającą się w trakcie stosowania tego leku traktowano jako objaw niepożądany. Przełom nastąpił w 1993 r. kiedy zaczęto przeprowadzać badania 1 fazy cytrynianu sildenafilu w leczeniu ZE. W 1994 r. naukowcy wykryli enzym PDE-5 w tkankach członka. W 1994 r. szpital Southmead w Bristolu był pierwszym miejscem przeprowadzania badań pilotażowych nad zastosowaniem sildenafilu w leczeniu ZE. W latach 1994–97 przeprowadzono 21 badań klinicznych do wprowadzenia Viagry z udziałem 4500 mężczyzn z ZE [2]. W 1998 r. Viagra została zarejestrowana w USA jako pierwszy inhibitor PDE-5 w leczeniu ZE, a w krótkim czasie w innych krajach. W Polsce lek został zarejestrowany w 1999 r.

„Era Viagry”

Pojawienie się sildenafilu było traktowane jako przełom w leczeniu ZE i początek nowej „rewolucji seksualnej”. ZE zaczęto traktować jako możliwy do usunięcia problem, a aktywność seksualną jako skorelowaną ze zdrowiem oraz chorobami współistniejącymi, co sprzyjało wcześniejszej diagnozie ZE. Postęp badań nad ZE przyczynił się do istotnej zmiany w postrzeganiu przyczyn tego zaburzenia. W Merck Manual z 2006 r. stwierdzono, że „większość zaburzeń erekcji spowodowanych jest zaburzeniami naczyniowymi, neurologicznymi i hormonalnymi, stosowaniem leków oraz czasem zaburzeniami natury psychologicznej” [3]. Z przeprowadzonych badań epidemiologicznych w 1994 r. wynikało, że w populacji mężczyzn w wieku 40–70 lat, 52% ma zaburzenia erekcji [4]. Prognozowano, że w latach 1995–2025 zachorowalność na ZE wzrośnie z 170 do 322 milionów mężczyzn, głównie z powodu starzenia się populacji, związku z chorobami cywilizacyjnymi jak cukrzyca i otyłość [5]. Viagra® stała się bardzo popularnym lekiem, o czym świadczą następujące fakty: lek jest zarejestrowany w ponad 100 krajach, sprzedano go w ponad 2.8 mld tabletek, a w każdej minucie przepisanych jest ich 278 [6].

Od czasu pojawienia się sildenafilu szybko rośnie liczba publikacji medycznych na temat ZE. W Medline do końca 2012 r. opublikowano 542 manuskrypty poświęcone sildenafilowi, 233 tadalafilowi i 180 vardenafilemowi [7].

Viagra stała się również fenomenem w kulturze masowej. Jest po Coca-Coli najbardziej rozpoznawalnym symbolem, metaforą przemian społeczno-kulturowych oraz bohaterem anegdot. Wpłynęła również na postrzeganie intymności w kontekście starzenia się oraz praktyk prozdrowotnych. Dzięki postępowi badań nad przyczynami ZE zaczęto je postrzegać jako objaw zwiastunowy chorób sercowo-naczyniowych (Porozumienie ekspertów z Princeton) [8]. Poznano wpływ stylu życia na zachorowalność na ZE, np. rolę palenia papierosów w powstawaniu zaburzeń krążenia w tętnicach członka [9], negatywny wpływ siedzącego trybu życia – umiarkowana aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko ZE o ⅓ [10].

Z najnowszych badań [10] wynika, że działanie krótkoterminowe sildenafilu wiąże się ze zwolnieniem rytmu serca podczas wysiłku, zmniejszeniem ryzyka niedokrwienia serca, obniżeniem ciśnienia płucnego, a działanie długoterminowe ze zwiększeniem poziomu tlenu azotu i stężenia wapnia w komórkach, aktywacją kinazy A i zmniejszeniem w sercu procesu

SILDENAFIL – Z LABORATORIUM DO BADAŃ KLINICZNYCH

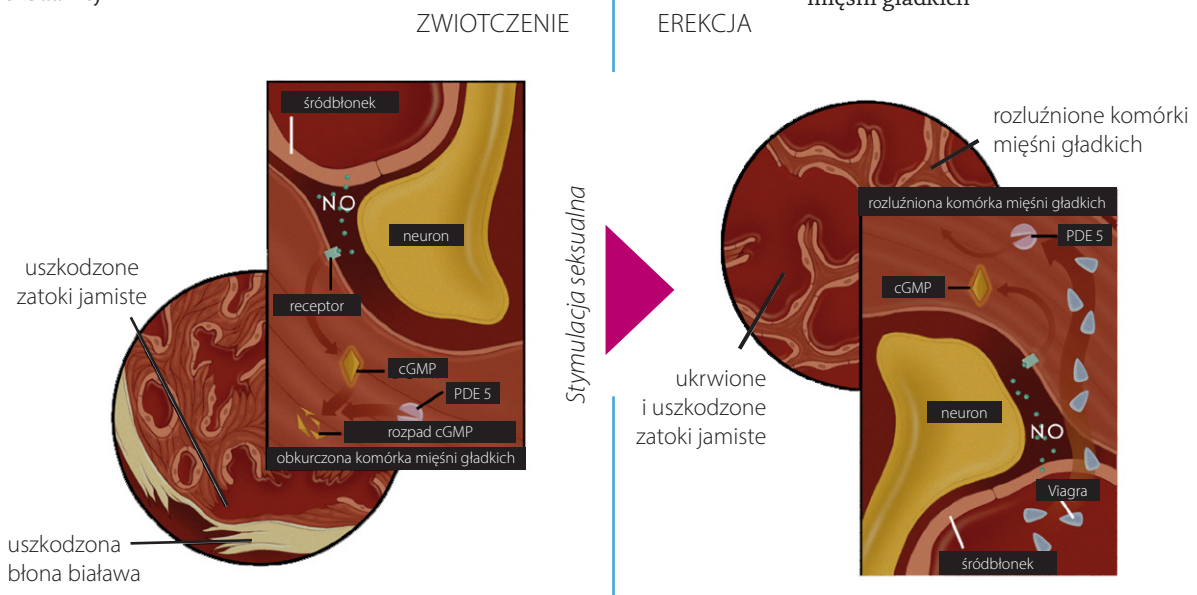
Zaburzenia erekcji

U mężczyzn z ZE, niedobór NO skutkuje nadmiarem PDE5 i niskimi stężeniami cGMP. Komórki mięśni gładkich pozostają napięte mimo stymulacji seksualnej

ZABURZENIA EREKCJI

Erekcja po leczeniu Viagrą® (cytrynianem sildenafilu)

Sildenafil (Viagra®) hamuje PDE5 i nawet mała ilość NO wystarcza do syntezy cGMP w ilości niezbędnej do relaksacji mięśni gładkich



Źródło: Katzenstein, L: *Viagra (sildenafil citrate): The Remarkable Story of Discovery and Launch*. New York, NY: Medical Information Press; 2001

przerostu mięśnia sercowego, włóknienia i apoptozy komórek. W porównaniu z placebo nie wzrasta ryzyko śmiertelności, udarów i zawału mięśnia serca. Sildenafil w dawce 25–100 mg u pacjentów przyjmujących różne grupy leków hipotensyjnych nie powodował

klinicznie istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego [11]. Sildenafil (Viagra®) jest najszerzej przebadanym inhibitorem PDE-5 z ponad 130 zakończonymi lub trwającymi badaniami klinicznymi i ponad 2000 artykułów w prasie medycznej.

Piśmiennictwo

- Holveu DN. The Merck Manual of diagnosis and therapy 12th edition. Rahway 1972.
- Katzenstein L, Grossman EB. *Viagra (sildenafil citrate): The remarkable story of the discovery and launch*. Medical Information Press 2001.
- Beers MH. The Merck Manual of diagnosis and therapy 18th edition. Rahway 2006.
- Feldman HA. Massachusetts Male Ageing Study. *J.Urol.*1994;151,54–61. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. *J Urol* 1994; 151(1): 54–61.
- Aytac I. Projected incidence of erectile dysfunction: 1995–2025. *BJU Int* 1999; 84: 50–56.
- Sildenafil (ED) Periodic Safety Update Report, reporting period 01 January 2011 – 31 December 2013.
- MEDLINE december 31.2012.
- Nehra A, Jackson G, Miner M. (et al.) The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(8): 766–78.
- Sighinolfi MC, Moffierdin A, De Stefani S, Micali S, Cicero AFG, Bianchi G. Immediate improvement in penile hemodynamics after cessation of smoking: previous results. *Urology* 2007; 69: 163–65.
- Viigimaa M, Vlachopoulos Ch, Doumas M. *Erectile dysfunction in hypertension and cardiovascular disease. A guide for clinicians*. Springer, Heidelberg 2015.
- Zusman RM, Prisant LM, Brown ML. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. Sildenafil study group. *J Hypertens* 2000; 18(12): 1865–9.

History and the Present – a Breakthrough in Sexology Due to Introduction of Sildenafil Citrate – the First PDE-5 Inhibitor

► Prof. Zbigniew Lew-Starowicz, MD, PhD

Department of Sexual Medicine and Psychotherapy, Medical Centre for Postgraduate Education, Warsaw, Poland

Abstract

In the past erectile dysfunction were perceived as a disorder of a psychogenic nature. Since the introduction of the sildenafil citrate (Viagra®) in 1998 for the treatment of erectile dysfunctions, they began to be treated as organic disorders and independent risk factor in cardiac and vascular diseases. The medication proved to be effective as well as safe and became an important contribution in the development of sexual medicine.

Keywords:

erectile dysfunction, sildenafil, sexual medicine

peer reviewed

Introduction

It has been 17 years since the registration of sildenafil citrate (Viagra®), the first phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor – a medication intended as a remedy in the treatment of erectile dysfunction in men. It is a good time to present a summary – the „blue pill” was a breakthrough in the medical sexology and at the same time it became an icon of the pop-culture.

Erectile Dysfunction Treatment Before the „Viagra Era”

In the past, impotence was a term commonly applied with respect to erectile dysfunction (ED). For centuries, this problem aroused fear in men and any symptoms of ED were concealed or would become an object of anecdotes often becoming a synonym of the „end of youth”. EDs have been long perceived as disorders of psychogenic nature. In the Merck Manual

of 1975, it was observed that psychogenic factors are the cause of ca. 90% of impotence incidence [1]. The applied therapy would include psychotherapy, training, and suggestion with only rare instances of pharmacotherapy. The EDs were not linked with or attributed to chronic diseases. In 1982, Professor Brindley introduced vasoactive compounds into therapy, i.e. papaverine and subsequently supplemented with prostaglandin E1. The ED therapy would also include Vacuum Constriction Devices (VCDs).

Sildenafil

In 1989, researchers from Pfizer synthesised sildenafil citrate with an object of using it in the therapy of angina pectoris. During the research, in the years 1991–92, erection occurring as a consequence of application of the medication was regarded as an undesirable symptom. A breakthrough came in 1993 with research into the 1st phase of sildenafil

citrate in the actual therapy of ED dysfunction. In 1994, the scientists discovered PDE-5 enzyme in the penile tissues. In 1994, the Southmead Hospital in Bristol was the first medical centre which conducted pilot research into the application of sildenafil in the ED treatment. Between 1994 and 1997, 21 clinical studies were conducted on the introduction of Viagra with the participation of 4500 male patients with EDs [2]. In 1998, Viagra was registered in the USA as the first PDE-5 inhibitor to be used in the ED therapy and soon it was also certified in other countries. The medication was registered in Poland in 1999.

The „Viagra Era”

The discovery of sildenafil was treated as a breakthrough in the treatment of EDs and it also began a new „sexual revolution”. EDs began to be regarded as a treatable problem, and sexual activity started to be perceived as closely co-related with health and other co-morbidities, which contributed to an earlier diagnosing of ED. Progress in the research into ED

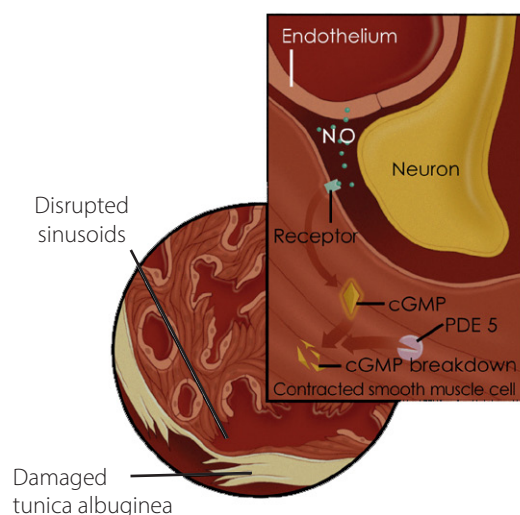
was a vital contribution in the change of perception of this disorder. In 2006, in the Merck Manual it was noticed that „Most erectile dysfunction is related to vascular, neurologic, psychological, and hormonal disorders; drug use can also be a cause.” [3]. Epidemiological research conducted in 1994 showed that in the male population aged 40–70 lat, 52% suffered from erectile dysfunction [4]. It was forecast that in the years 1995–2025, the incidence of ED would rise from 170 to 322 million of the male population mainly due to ageing of the society as well as in connection with the civilization-related illnesses including diabetes and obesity [5]. Viagra® became a very popular medication, which is confirmed among other things by the following facts: the drug has been certified on over 100 countries, 2.8 billion pills have been sold so far and every minute 278 of them are being prescribed [6].

Since the discover of sildenafil, the number of medical articles on ED has been rapidly growing. In Medline until the end of 2012 542 manuscripts devoted

FROM LAB BENCH TO CLINICAL TESTING

Erectile Dysfunction

In men with ED, not enough nitric oxide (NO) may be produced to overcome PDE 5 and allow the accumulation of cGMP. Smooth muscle cells stay contracted despite sexual stimulation



ERECTILE DYSFUNCTION

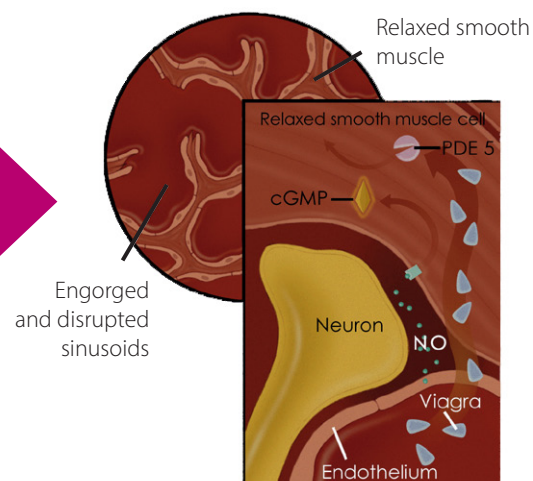
FLACCID

ERECT

Sexual stimulation

Erection after treatment with Viagra® (Sildenafil Citrate)

Viagra inhibits the production of PDE 5 so that even small amounts of NO can generate enough cGMP to allow smooth muscle relaxation, making an erection possible



Adapted from Katzenstein, L: *Viagra (sildenafil citrate): The Remarkable Story of Discovery and Launch*. New York, NY: Medical Information Press; 2001

to sildenafil, 233 tadalafil and 180 vardenafil [7] were published.

Viagra has also become a phenomenon characteristic of the mass culture. After Coca-Cola, it is the best recognised symbol, a metaphor of social and cultural changes and the object of anecdotes. It also had an influence on the perception of intimacy in the context of ageing and health-promoting practices. Owing to the progress in the research into the underlying causes of ED, it began to be perceived as a harbinger of cardiac and vascular disorders (the Princeton Consensus) [8]. The influence of the lifestyle on the incidence of ED was examined, e.g. the role of smoking in the origins of circulation disorders in penile arteries [9], an adverse effect of sedentary lifestyle – moderate physical activity reduces the ED risk by 2/3 [10].

Recent research [10] shows that a short-term sildenafil action is related to the slower heart rate during an effort, reduces the risk of insufficient blood supply to the heart, reduces the pulmonary pressure and the long-term effect is linked with the increased level of nitric oxide and calcium cellular concentration, A kinase activation and reduced level of cardiac hypertrophy, fibrosis or cell apoptosis. In comparison with the placebo, the mortality rate, or stroke or infarct risk is not increased. 25–100 mg Sildenafil dosage in patients taking various hypotension medication did not show a clinically valid reduction of arterial pressure [11]. With over 130 completed or pending completion individual studies and well over 2000 articles published in medical journals, Sildenafil (Viagra®) is the widest and best tested PDE-5 inhibitor.

Bibliography

1. Holveu DN. The Merck Manual of diagnosis and therapy 12th edition. Rahway 1972.
2. Katzenstein L, Grossman EB. Viagra (sildenafil citrate): The remarkable story of the discovery and launch. Medical Information Press 2001.
3. Beers MH. The Merck Manual of diagnosis and therapy 18th edition. Rahway 2006.
4. Feldman HA. Massachusetts Male Ageing Study. J.Urol.1994;151,54–61. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. J Urol 1994; 151(1): 54–61.
5. Aytac I. Projected incidence of erectile dysfunction: 1995-2025. BJU Int 1999; 84: 50–56.
6. Sildenafil (ED) Periodic Safety Update Report, reporting period 01 January 2011 – 31 December 2013.
7. MEDLINE december 31.2012.
8. Nehra A, Jackson G, Miner M. (et al.) The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc 2012; 87(8): 766–78.
9. Sighinolfi MC, Mofferdin A, De Stefani S, Micali S, Cicero AFG, Bianchi G. Immediate improvement in penile hemodynamics after cessation of smoking: previous results. Urology 2007; 69: 163–65.
10. Viigimaa M, Vlachopoulos Ch, Doumas M. Erectile dysfunction in hypertension and cardiovascular disease. A guide for clinicians. Springer, Heidelberg 2015.
11. Zusman RM, Prisant LM, Brown ML. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. Sildenafilstudy group. J Hypertens 2000; 18(12): 1865–9.