

## **Effects of chronic treatment with the eNOS stimulator Impaza on penis length and sexual behaviors in rats with a high baseline of sexual activity**

**Int J Impot Res 2014;26:35–40; DOI: 10.1038/ijir.2013.12**

X. CHU (1), E.S. ZHAVBERT (2), J.L. DUGINA (2), I.A. KHEYFETS (2), S.A. SERGEEVA (2), O.I. EPSTEIN (2) AND A. ÅGMO (1)

(1) Department of Psychology, University of Tromsø, Tromsø, Norway and (2) OOO "NPF "Materia Medica Holding", Moscow, Russia.

Correspondence to: Professor A. Ågmo, Department of Psychology, University of Tromsø, 9037 Tromsø, Norway. E-mail: [anders.agmo@uit.no](mailto:anders.agmo@uit.no)

Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) has an important role in erection, and it also affects aspects of sexual behavior. In this experiment, we determined whether a compound enhancing the activity of eNOS, Impaza, could stimulate any aspect of sexual behavior and increase penis length in rats with a high baseline of sexual activity. For comparison, the PDE5 inhibitor Sildenafil was included. Male rats were orally treated with Impaza or Sildenafil for 28 days. Impaza (3 ml/kg) was given daily while Sildenafil (3 mg/kg) was given twice weekly. Tests for sexual incentive motivation and copulatory behavior were performed just before drug treatment and at days 7, 14 and 28 of treatment. In addition, the length of the protruding penis at mount, intromission and ejaculation was measured. Impaza but not Sildenafil increased penis length at mount after 14 and 28 days of treatment. The compounds failed to modify sexual incentive motivation or copulatory behavior. It is suggested that Impaza enhanced intracavernous pressure, as such a pressure increase is the most likely explanation for enhanced penis length at mount. This effect, together with an absence of motivational actions, suggests that Impaza may be the most valuable treatment for erectile dysfunction.

### **L'effetto del trattamento cronico con lo stimolatore della eNOS, l'Impaza, sulla lunghezza del pene e sul comportamento sessuale nei ratti con alta attività sessuale basale**

La sintetasi endoteliale ossido-nitrica (eNOS) ha un ruolo importante nell'erezione ed inoltre agisce negli aspetti del comportamento sessuale. In questo esperimento abbiamo determinato se un composto accentuante la attività della eNOS, l'Impaza, potesse stimolare i diversi aspetti del comportamento sessuale e aumentare la lunghezza del pene nei ratti con una elevata attività sessuale basale. Quale comparazione abbiamo incluso l'inibitore della PDE5, il Sildenafil. I ratti maschi furono trattati per via orale con l'Impaza o con il Sildenafil per 28 giorni. L'Impaza (3 ml/kg) fu somministrato giornalmente mentre il Sildenafil (3 mg/kg) fu somministrato due volte a settimana. I test per l'incentivo della motivazione sessuale e per il comportamento copulatorio furono svolti appena prima del trattamento farmacologico e al 7<sup>o</sup>, 14<sup>o</sup>, 28<sup>o</sup> giorno. Inoltre fu misurata la lunghezza della protrusione del pene alla monta, alla intromissione e all'eiaculazione. La lunghezza del pene alla monta dopo 14 e 28 giorni di trattamento aumentò con l'Impaza ma non con il Sildenafil. I composti fallirono nel modificare l'incentivo della motivazione sessuale o il comportamento copulatorio. Si suggerisce che l'Impaza accentua la pressione intracavernosa, cosicché un aumento della pressione è la spiegazione più verosimile per l'accentuazione della lunghezza del pene alla monta. Questo effetto, con l'assenza di azioni motivazionali, suggerisce che l'Impaza possa essere il miglior trattamento da valutare per la disfunzione erettile.

**Il commento** - Abbiamo voluto riportare questo studio per tre ragioni, nonostante sia un lavoro sperimentale sui ratti che tuttavia meriterebbe di essere steso agli uomini con l'esecuzione dei dovuti controlli in doppio cieco. La prima è l'azione di un farmaco agente sulla attivazione della eNOS e la conseguente maggiore produzione di NO e successiva produzione di cGMP così da sostenere l'intera catena di eventi atti allo sviluppo e al mantenimento dell'erezione. La seconda è il confronto tra questa azione e l'ormai comune farmaco che agisce a valle della catena citata mantenendo maggiori livelli di cGMP. La terza è la qualità del farmaco per l'attivazione della eNOS che cade nella discussione sulla validità terapeutica dei prodotti omeopatici a diluizione spinta in cui l'azione è principalmente dettata dalla cosiddetta "impronta energetica" dell'acqua. L'Impaza è un composto ad altissima diluizione con tecnica omeopatica di un anticorpo (è l'insieme di una diluizione CH12, CH30, CH200) che in fatto lascia nella soluzione solo la cosiddetta "impronta energetica", ovvero uno specifico assetto delle molecole dell'acqua; l'anticorpo è legante la parte C-terminale della e-NOS, ovvero della componente che inibisce l'azione dell'enzima, cosicché l'enzima diviene molte volte più attivo nella produzione del NO per l'azione disinibente prodotta dall'anticorpo che neutralizza l'azione inibente della parte C-terminale dell'enzima stesso. Ci sembra molto interessante il fatto di poter agire direttamente sul meccanismo regolatore dell'azione dell'enzima e soprattutto a monte della regolazione del flusso di sangue che la e-NOS determina. I dati dello studio sperimentale dimostrano inequivocabilmente e senza un possibile effetto placebo, essendo stati eseguiti su dei ratti (tre gruppi, uno con acqua distillata, uno con Sildenafil, uno con Impaza: è bene precisare che le dosi impiegate sono compatibili con quelle adeguate per l'uomo) e comunque tutti trattati con test identici, che nel medio-lungo

periodo (per i ratti sono 14-28 giorni) solo l'Impaza ottiene una maggiore significativa e consistente protrusione del pene nelle diverse fasi dell'atto sessuale. Peraltro è noto che il Sildenafil e i composti analoghi frequentemente non riescono ad avere effetti utili e generano adattamento con caduta dell'efficacia nel tempo. Nessuna delle condizioni di trattamento ottiene modificazioni significative del comportamento sessuale sia come motivazione che come azione copulatoria... ma tali eventi sono dettati da regolazioni neuroendocrine più articolate e complesse e in questo studio non valutabili essendo stati impiegati ratti già con una alta attività sessuale basale... in altri studi analoghi si è osservato invece anche un incremento significativamente importante in tal senso quando i ratti erano in condizioni stressogene e/o depresse, maggiore di quanto ottenuto con i classici antidepressivi/stressogeni. Per quanto anche noi si sia relativamente cauti (ma forse un poco scettici) sulla questione dell'azione della "impronta energetica", questo studio e gli altri sul medesimo prodotto in altre condizioni neuro-vascolari portano ad attivare l'attenzione scientifica a tale evento. Possiamo altresì stimolare l'attenzione sulla possibilità di agire direttamente con una diluizione dell'anticorpo nei limiti della omeopatia ponderale (CH4) che impiega dosi ad assorbimento diretto (sublinguale o sottocutaneo) nei limiti della loro presenza fisiologica corporea come già impieghiamo per molte altre citochine con effetti certamente utili. Possiamo stimolare l'idea di uno studio con tale diluizione ponderale in doppio cieco sull'uomo con rilevazioni adeguate del flusso vascolare generale e penieno così da verificare l'azione di disinibizione della e-NOS nei diversi quadri di disfunzione dell'endotelio vascolare e paragonarla con l'effetto ottenuto con la preparazione contenuta nell'Impaza. Tutto ciò pensiamo sia realmente interessante non solo sul piano scientifico, ma anche terapeutico e ci aiuterà ad aprire le nostre prospettive di pensiero.