

PDE-5 αναστολείς

Το μέλλον στη θεραπεία των ουρολογικών παθήσεων;

Σ. ΣΦΟΥΓΓΑΡΙΣΤΟΣ¹, Π. ΠΕΡΙΜΕΝΗΣ²

¹Ειδικευόμενος Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Πάτρας,

²Καθηγητής Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Πάτρας



Η χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αιματικών κόλπων και των ελικοειδών αρτηριών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ροής του αίματος στα σπραγγώδη σώματα, τη διάταση των αιματικών κόλπων και την αύξηση της ενδοσπραγγώδους πίεσης, κατά τη φάση της στύσης. Η παραγωγή από το ενδοθήλιο των σπραγγωδών σωμάτων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, και κυρίως μονοξειδίου του αζώτου (NO), θεωρείται απαραίτητη και σημαντική διεργασία. Το NO δραστηριοποιεί το ένζυμο γουανυλοκυκλάση, με αποτέλεσμα την παραγωγή cGMP (cyclic guanosine monophosphate) και κατ' επέκταση την επίτευξη της χάλασης των λείων μυϊκών ινών των σπραγγωδών σωμάτων και των σπραγγωδών αρτηριών του πέους.

Οι φωσφοδιεστεράσες (PDE) είναι ένζυμα που ελέγχουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση και αναστέλλουν την αποδόμηση των κυκλικών νουκλεοτιδίων όπως το cAMP (cyclic adenosine monophosphate) και cGMP και λαμβάνουν μέρος στην ορμονική σηματοδότηση. Υπάρχουν 11 γνωστές υποκατηγορίες PDE που βρίσκονται σε διάφορα ανθρώπινα κύτταρα πραγματοποιώντας διάφορες ενέργειες (πίνακας 1).

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5 inhibitors) χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν την καταβολική δράση των PDE-5 στη cGMP των λείων μυϊκών κυττάρων που περιβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία, τα οποία τροφοδοτούν τα σπραγγώδη σώματα του πέους. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, και ήταν η πρώτη αποτελεσματική από του στόματος θεραπεία διαθέσιμη για την πάθηση αυτή.

Οι PDE-5 αναστολείς μελετήθηκαν αρχικά στις καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά αναπτύχθηκαν αργότερα και εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας (ED). Η σιλντεναφίλη (Sildenafil), ο πρώτος διαθέσιμος στο εμπόριο PDE-5 αναστολέας, αναπτύχθηκε αρχικά ως θεραπευτική επιλογή της στηθάγχης πριν από την έγκρισή της για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Η βαρντεναφίλη (Vardenafil) και η τανταλαφίλη (Tadalafil) προστέθηκαν στη συνέχεια σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Λίγα χρόνια πριν, η σιλντεναφίλη εγκρίθηκε για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, ανανεώνοντας κατά συνέπεια το ενδιαφέρον για τις καρδιαγγειακές εφαρμογές.

Λαμβάνοντας υπόψη μας την ευρεία διανομή της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 σε όλο το σώμα και της συμμετοχής της σε πολλαπλές κυτταρικές λειτουργίες, τι μπορεί κάποιος να περιμένει στο μέλλον; Με την εξέλιξη της Ουρολογίας στο μέλλον, αναρωτιόμαστε εάν οι PDE-5 αναστολείς είναι απλή και ασφαλής θεραπεία για διάφορες ουρολογικές ασθένειες πέραν της στυτικής δυσλειτουργίας.

Οι PDE-5 αναστολείς μελετήθηκαν αρχικά στις καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά αναπτύχθηκαν αργότερα και εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας (ED). Η σιλντεναφίλη (Sildenafil), ο πρώτος διαθέσιμος στο εμπόριο PDE-5 αναστολέας, αναπτύχθηκε αρχικά ως θεραπευτική επιλογή της στηθάγχης πριν από την έγκρισή της για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

Για αυτό το λόγο ανατρέξαμε στη βιβλιογραφία για σχετικές κλινικές μελέτες και αποτελέσματα.

LUTS οφειλόμενα σε καλοήγη υπερπλασία του προστάτη

Η διανομή και η λειτουργική σημασία των ενζύμων PDE ποικίλλουν στους διαφορετικούς ιστούς του κατώτερου ουροποιητικού

συστήματος. Η στόχευση επομένως συγκεκριμένων PDE-ισοενζύμων μπορεί να επιτρέψει την επιλεκτική θεραπεία στα διάφορα όργανα και στους διάφορους ιστούς.

Οι PDE-4 και PDE-5 φαίνεται να υπερισχύουν στον προστατικό ιστό, οι PDE 1 και 4 εμπλέκονται στη λειτουργία των κυττάρων του εξωστήρα μυός και οι PDE-5 φαίνεται να είναι σημαντικοί στην ουρήθρα και στην

αγγείωση του κατώτερου ουροποιητικού.

Κλινικές μελέτες in vitro έδειξαν πως η αναστολή των PDE-5 στα προστατικά κύτταρα οδηγεί σε χάλαση των λείων μυϊκών ινών της προστατικής ουρήθρας, ενώ παράλληλα ελαττώνει το ρυθμό πολλαπλασιασμού των προστατικών επιθηλιακών κυττάρων. Τα παραπάνω συμπεράσματα παρέχουν το θεωρητικό υπόβαθρο για τη διαχείριση LUTS οφειλόμενων σε ΚΥΠ χρησιμοποιώντας PDE-5 αναστολείς. Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα τα οποία παρουσιάζονται για τις επιδράσεις της σιλντεναφίλης και τανταλαφίλης στα συμπτώματα και στην ποιότητα ζωής ασθενών με LUTS και ΚΥΠ.

Περισσότερες από 8 κλινικές μελέτες έχουν παρουσιάσει με σαφήνεια σημαντικές βελτιώσεις σε LUTS, που αξιολογούνται από το International Prostate Symptom Score (IPSS), σε ασθενείς που λαμβάνουν PDE-5 αναστολείς ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με α-blockers¹⁻⁸. Σε όλες τις μελέτες όπου PDE-5 αναστολείς χρησιμοποιήθηκαν ως μονοθεραπεία, το μέγεθος της βελτίωσης των συμπτωμάτων ήταν συγκρίσιμο με αυτό που επιτεύχθηκε με α-blockers σε προηγού-

Πίνακας 1. Δράση των PDE σε διάφορους ιστούς

| PDE subtype | Υποκατηγορία | Ιστός | Πιθανό αποτέλεσμα μετά από αναστολή τους |
|-------------|--------------|---|---|
| 1 | a, b, c | νευρικός ιστός, μαστοκύτταρα, επιθήλιο τραχείας, Τ-κύτταρα, μυοκάρδιο, αγγεία | ταχυκαρδία, αγγειοδιαστολή |
| 2 | a (1-3) | επινεφριδικός φλοιός, μακροφάγα, σπραγγώδη σώματα | άγνωστο |
| 3 | a, b | βασεόφιλα, μακροφάγα, σπραγγώδη σώματα, ήπαρ, αγγεία, λιπώδης ιστός | θετική ινóτροπη δράση, αγγειοδιαστολή |
| 4 | a, b, c, d | νευρώνες, αναπνευστικό επιθήλιο, μαστοκύτταρα, σπραγγώδη σώματα, αγγεία | βρογχοδιαστολή, αγγειοδιαστολή, αντιφλεγμονώδης δράση |
| 5 | a | σπραγγώδη σώματα, αγγεία, προστάτης, αναπνευστικό επιθήλιο | αγγειοδιαστολή, στύση |
| 6 | a, b, c, d | αμφιβληστροειδής, σκληρός χιτώνας | διαταραχές όρασης |
| 7 | a, b, c, d | σκελετικοί μύες, Τ-λεμφοκύτταρα | άγνωστο |
| 8 | a, b | όρχις, ωοθήκες, λεπτό έντερο, κόλον, θυρεοειδής | άγνωστο |
| 9 | άγνωστο | νεφρικό σπείραμα | άγνωστο |
| 10 | άγνωστο | εγκεφαλικά κύτταρα, όρχις | άγνωστο |
| 11 | άγνωστο | όρχις, προστάτης, μυοκάρδιο, σκελετικοί μύες | άγνωστο |

μενες δοκιμές. Σε όλες τις μελέτες, με μια μόνο εξαίρεση⁹, η συμπτωματική βελτίωση δε συνοδεύθηκε από σημαντικές βελτιώσεις στις παραμέτρους της ουρομέτρησης.

Μια πρόσφατη πειραματική μελέτη σχεδιάστηκε, με στόχο να εξακριβώσει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ενός α-blocker με σιλντεναφίλη έναντι μονοθεραπείας στη θεραπεία των LUTS και της στυτικής δυσλειτουργίας. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με τη βοήθεια των εχθής: του International Prostate Symptom Score (IPSS), της μέγιστης ροής ούρων (Qmax), του μετά την ούρηση υπολείμματος ούρων, του ημερολογίου ούρησης, του International Index of Erectile Function (IIEF) και της εκπερματικής λειτουργίας. Οι μέγιστες βελτιώσεις, μετά από δώδεκα εβδομάδες, παρατηρήθηκαν στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας PDE-5 αναστολέα και α-blocker¹⁰.

Λαμβάνοντας υπόψη μας τα παραπάνω γεννάται το ερώτημα: μήπως η Ουρολογία αντιμετωπίζει μια μεγάλη νέα πρόκληση; Μπορεί η προσθήκη των PDE αναστολέων στην ήδη υπάρχουσα θεραπεία της ΚΥΠ να αντιμετωπίζει ταυτόχρονα και αποτελεσματικά δύο παθήσεις που αφορούν και επηρεάζουν αρνητικά μεγάλο κομμάτι του ανδρικού πληθυσμού;

Πρώρη εκπερμάτιση

Τα πρώτα συμπεράσματα από τις κλινικές μελέτες που αφορούν τη χρήση των αναστολέων της PDE-5 στη θεραπεία της πρώρης εκπερμάτισης είναι τουλάχιστον πολύ υποσχόμενα. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα της PDE-5 με έναν παράγοντα SSRI (π.χ. paroxetine) θα μπορούσε να οδηγήσει στον καλύτερο έλεγχο της εκπερμάτισης σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη¹⁶. Η προώθηση φυσιολογικών διεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος, που χρησιμοποιούν το NO, η χάλυση των λείων μυϊκών ινών στο σπερματικό πόρο, τις σπερματοδόχες κύστες, τον προστάτη και την ουρήθρα, καθώς επίσης και η αναστολή της μετάδοσης ερεθισμάτων μέσω αδρενεργικών νευροδιαβιβαστών, έχουν προταθεί ως μηχανισμοί δράσης των PDE-5 αναστολέων στη διαδικασία της εκπερμάτισης.

Μια κλινική μελέτη συνέκρινε την επίδραση και θεραπευτική αποτελεσματικότητα της σιλντεναφίλης ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση της πρώρης εκπερμάτισης. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 180 ασθενείς, οι οποίοι τυχαίοι έλαβαν σιλντεναφίλη σε δόση 50mg, παροξετίνη (paroxetine) σε δόση 20mg ή χρησιμοποίησαν την τεχνική squeeze της βαλάνου, για μια περίοδο 6 μηνών. Η αξιολόγηση έγινε σε 3 και 6 μήνες με τη χρήση ορισμένων παραγόντων αξιολόγησης όπως, του Intravaginal Ejaculation Latency Time (IELT), του βαθμού (grade) της πρώρης εκπερμάτισης και του ISS (Intercourse Satisfaction Score). Η βελτίωση της ποιότητας της εκπερμάτισης στην ομάδα της σιλντεναφίλης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη έναντι της παροξετίνης και της τεχνικής squeeze¹⁷.

Ωστόσο, σε μια μελέτη με εικονικό φάρμακο, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της χρήσης τοπικής αναισθητικής κρέμας EMLA ως μονοθεραπεία, της χρήσης 50mg σιλντεναφίλης ως μονοθεραπείας, και της χρήσης EMLA σε συνδυασμό με σιλντεναφίλη 50mg. Τα αποτελέσματα της εργασίας ανέδειξαν πως η χρήση της σιλντεναφίλης ως μονοθεραπείας δεν ήταν ανώτερη από το placebo, ενώ η χρήση της EMLA είχε παρόμοια αποτελέσματα με το συνδυασμό EMLA και σιλντεναφίλης.

Συμπερασματικά, ίσως η χρήση των PDE-5 αναστολέων να έχει θέση στη θεραπεία της δευτεροπαθούς πρώρης εκπερμάτισης η οποία οφείλεται σε στυτική δυσλειτουργία¹⁸.

Πριαπισμός

Ο πριαπισμός ισχαιμικού τύπου περιγράφει μια διαταραχή που περιλαμβάνει υποτροπιάζοντα επεισόδια παρατεταμένης στύσης, που οδηγεί συχνά σε καταστρεπτικές επιπλοκές του στυτικού ιστού και της στυτικής λειτουργίας. Έχουν αναπτυχθεί θεωρίες που αναφέρουν πως μία απορρύθμιση στη λειτουργία των PDE αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθοφυσιολογία του πριαπισμού. Οι PDE-5 αναστολείς ίσως να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον ως μοριακός στόχος για τη θεραπεία και την πρόληψή του.

Αναστολείς των PDE-5 χορηγήθηκαν σε τρεις ασθενείς με πριαπισμό σχετιζόμενο με δρεπανοκυτταρική αναιμία και σε έναν ασθενή με ιδιοπαθή, υποτροπιάζοντα πριαπισμό. Η μακροχρόνια θεραπεία με PDE-5 αναστολείς ανακούφισε τους ασθενείς από τις υποτροπές της νόσου¹⁹.

Μια άλλη κλινική μελέτη παρακολούθησε επτά ασθενείς οι οποίοι έπασχαν είτε από πριαπισμό σχετιζόμενο με δρεπανοκυτταρική αναιμία, είτε από ιδιοπαθή, υποτροπιάζοντα πριαπισμό. Οι ασθενείς έλαβαν είτε σιλντεναφίλη είτε ταυταλαφίλη, και εκτιμήθηκαν αναδρομικά²⁰. Η διάρκεια της κλινικής παρακολούθησης των ασθενών συνεχίστηκε για 2 έτη. Η θεραπεία με αναστολείς των PDE-5 ήταν επιτυχής στην ανακούφιση ή της επίλυσης των υποτροπών σε έξι από τους επτά ασθενείς. Η στυτική λειτουργία παρέμεινε αμετάβλητη σε έξι και βελτιώθηκε σε έναν ασθενή στην τελευταία επίσκεψη ελέγχου.

Κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο John Hopkins University παρακολούθησε τέσσερις ασθενείς (τρεις με δρεπανοκυτταρική αναιμία και ένα με ιδιοπαθή πριαπισμό) με υποτροπιάζοντα επεισόδια πριαπισμού. Στους ασθενείς χορηγήθηκε ή σιλντεναφίλη 25-50mg μία φορά την ημέρα ή ταυταλαφίλη 5mg τρεις εβδομαδιαίως. Οι ασθενείς μπόηκαν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης από 3 ως 11 μήνες. Τα επεισόδια πριαπισμού μειώθηκαν σημαντικά και έγιναν σποραδικά ή και σπάνια. Οι ερευνητές της μελέτης πιστεύουν πως τα παραπάνω συμπεράσματα βοηθούν, αφενός στην τεκμηρίωση της θεωρίας της απορρύθμισης των PDE-5, αφετέρου στην ισχυροποίηση της συμμετοχής των PDE-5 αναστολέων στη θεραπεία και πρόληψη του πριαπισμού ισχαιμικού τύπου²¹.

Ανδρική υπογονιμότητα

Οι PDE-5 αναστολείς ενισχύουν την εκκριτική λειτουργία των κυττάρων του Leydig και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συστατικότητας του ινώδους χιτώνα του όρχεος και της επιδιδυμίδας. Αυξάνουν επίσης την εκκριτική λειτουργία του προστάτη και κατ'επέκταση βελτιώνουν την κινητικότητα του σπέρματος.

Η έκφραση των PDE-5 στους όρχεις αρουραίων ερευνήθηκε σε διάφορα προ και μεταγεννητικά αναπτυξιακά στάδια με ανοσοϊστοχημεία. Το ένζυμο εντοπίστηκε στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων του όρχεος, καθώς επίσης και στα κύτταρα του Leydig.

Το ενδοκυττάριο σύστημα των cAMP και cGMP φαίνεται πως έχει κάποια επίδραση στη ρύθμιση των παραγόντων του σπέρματος. Τα αυξημένα επίπεδα του cAMP προάγουν την κινητικότητα και τη βιωσι-

μότητα του σπέρματος. Ο ερεθισμός του συστήματος cGMP/γουανυλοκυκλάση, από τη χορήγηση μικρής δόσης NO, μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της κινητικότητας του σπέρματος, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις έχουν δυσμενές αποτέλεσμα στις σπερματικές παραμέτρους. Διάφορες in vivo και in vitro μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να εξετάσουν εάν οι PDE-5 αναστολείς έχουν θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις στην ικανότητα του σπέρματος για γονιμοποίηση. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι αντικρουόμενα. Μερικές από αυτές τις μελέτες δεν καταδεικνύουν κανένα σημαντικό αποτέλεσμα από τη χρήση των παραγόντων αυτών, σε ότι αφορά την κινητικότητα, τη βιωσιμότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων που συλλέγονται από άτομα που λαμβάνουν PDE-5 αναστολείς. Από την άλλη, άλλες μελέτες καταδεικνύουν μια θετική επίδραση των PDE-5 αναστολέων στην κινητικότητα του σπέρματος²²⁻²⁶.

In vitro μελέτες της σιλντεναφίλης αναδεικνύουν μια διεγερτική επίδραση στην κινητικότητα και μια αύξηση στα επίπεδα του ενδοκυττάρου cAMP. Παρόμοιες επιδράσεις ελέγχονται και από τη μελέτη της ταυταλαφίλης, η οποία όμως πιθανό να οφείλεται στην ανασταλτική δράση της στο ισοένζυμο PDE-11. In vivo μελέτες σε άτομα που αντιμετωπίστηκαν με βαρντεναφίλη έδειξαν αύξηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων ανά εκπερμάτιση και σημαντική αύξηση της κινητικότητας. Πιστεύεται επίσης ότι η βαρντεναφίλη ενισχύει την εκκριτική λειτουργία του προστάτη, αυξάνοντας τις ποιοτικές και ποσοτικές παραμέτρους του σπέρματος²⁷.

Η επίδραση των PDE-5 αναστολέων στις παραμέτρους σπέρματος μπορεί να συνεισφέρει μελλοντικά στη βελτίωση της έκβασης προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και να προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στην αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας.

Κολικός νεφρού

Το cGMP εμπιλέκεται στον έλεγχο της φυσιολογικής λειτουργίας των μυών του ανθρώπινου ουρητήρα²⁸. Πρόσφατη μελέτη αξιολογεί τις λειτουργικές επιδράσεις των πρόσφατα αναπτυγμένων PDE αναστολέων τρίτης γενεάς, της νιτρικής νιτροπρουσίδης (SNP) και της διυδροπυριδίνης (DHP) που αποτελούν NO-αγωνιστές, και της φορσκολίνης που αποτελεί παράγοντα που προάγει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του cAMP στα επίπεδα των κυκλικών νουκλεοτιδίων στο λείο μυϊκό ιστό του ανθρώπινου ουρητήρα²⁹.

Παρά τα στοιχεία από τις in vitro μελέτες που προτείνουν έναν πιθανό ρόλο των αναστολέων των PDE-5 στη ρύθμιση της συστατικότητας του μυϊκού ιστού του ουρητήρα και επομένως στην αντιμετώπιση του νεφρικού κολικού, κανένα κλινικό στοιχείο δεν έχει περιγραφεί ακόμα.

Προστατίτιδα

Στους προστατικούς ιστούς ανευρίσκονται PDE-5 και NO synthase. Σε in vitro μελέτες, που χρησιμοποίησαν αναστολείς των PDE-5 και παράγοντες που προάγουν την παραγωγή NO, παρατηρήθηκε χάλυση των προστατικών λείων μυϊκών ινών. Οι αναστολείς των PDE-5 μειώνουν το μυϊκό τόνο του τοιχώματος των προστατικών αδένων. Αυτό οδηγεί στην καλύτερη κάθαρση των υπολειμμάτων (debris) του προστατικού reflux, το οποίο συμμετέχει στο μηχανισμό δημιουργίας φλεγμονών του προστάτη και

Πίνακας 2. Πιθανές μελλοντικές ενδείξεις για τη χρήση των PDE-5 αναστολέων

Ουρολογικές ενδείξεις

1. Στυτική Δυσλειτουργία
2. ΚΥΠ
3. Ανδρική Υπογονιμότητα
4. Κολικός
5. Πρώρη Εκπερμάτιση
6. Προστατίτιδα

Μη-Ουρολογικές Ενδείξεις

1. Καρδιαγγειακό
 - έμφραγμα
 - καρδιακή ανεπάρκεια
 - ιδιοπαθής υπέρταση
 - Α.Ε.Ε.
 - δυσλειτουργία ενδοθηλίου
2. Γυναικολογία
 - προεκλαμψία
 - σεξουαλική δυσλειτουργία
3. Δρεπανοκυτταρική Αναιμία
4. Επιθηλιοποίηση Τραυμάτων
5. Νευρολογικές Παθήσεις
6. Reynaud's Phenomenon
7. Κυστική Ίνωση
8. Πεπτικό Έλκος

συμπτωμάτων προστατίτιδας. Η σημαντική παλινδρόμηση στους προστατικούς αδένες έχει περιγραφεί ως μηχανισμός πρόκλησης χρόνιας προστατίτιδας.

Μια κλινική μελέτη σχετική με το θέμα αξιώνει ότι PDE-5 αναστολείς επηρεάζουν το προστατικό reflux και ως εκ τούτου τα συμπτώματα προστατίτιδας³⁰.

Συμπέρασμα

Οι αναστολείς των PDE-5 χρησιμοποιούνται κυρίως στην ουρολογία για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, τα κλινικά στοιχεία παραπέμπουν σε πιθανό ευεργετικό ρόλο αυτών των φαρμάκων σε μια ευρεία ομάδα ουρολογικών και μη-ουρολογικών παθήσεων (πίνακας 2). Με τους αναστολείς των PDE-5 ως πιθανή θεραπεία των LUTS που οφείλονται σε ΚΥΠ και ενδεχομένως ως επίσημη ένδειξη στο μέλλον, η χρήση τους σε πολύαριθμες άλλες ουρολογικές ασθένειες, που έχουν επιπτώσεις σε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού, ερευνάται και τα αποτελέσματα αναμένονται με ενδιαφέρον.

Συζήτηση

Η ευρεία γνώση της παθοφυσιολογίας ασθενειών, της φυσιολογίας του NO/cGMP pathway και η ευρεία διανομή των αναστολέων των PDE-5 στους διάφορους ιστούς του ανθρώπινου σώματος παρέχουν σημαντικές πληροφορίες και ελπίδες για τη θεραπεία ασθενειών.

Από την πρώτη χρήση τους, οι PDE-5 αναστολείς έχουν καθιερωθεί ως η θεραπεία εκλογής της στυτικής δυσλειτουργίας και οι πολλές κλινικές μελέτες και η κλινική πράξη έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής της κατηγορίας φαρμάκων σε αυτήν την ένδειξη. Η Ανδρολογία παραμένει ο κύριος τομέας για τη χρήση τους.

⇒ Πολλές κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη, υποσχόμενες τη μελλοντική χρήση των PDE-5 αναστολέων και σε άλλες ουρολογικές ασθένειες όπως τα LUTS που οφείλονται σε ΚΥΠ και η πρόωρη εκσπερμάτιση. Επιπλέον, υπόσχονται καλά αποτελέσματα για τη θεραπεία ασθενειών, όπως

symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3(4):662-7.
 2. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177(3):1071-7.
 3. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM,

tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008; 5(9):2170-8.
 8. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 53(6):1236-44.
 9. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2008 Jul 22 [Epub ahead of print].
 10. Kaplan SA, Gonzalez RR, Ogiste J, et al. Combination of an alpha-blocker, alfuzosin SR, and a PDE-5 inhibitor, sildenafil citrate, is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction [abstract 1638]. *J Urol*. 2006; 175(4 suppl):528.
 11. Orhan I, Onur R, Taademir C, Ayar A, Kadioğlu A. Sildenafil citrate inhibits agonist induced contractions in isolated rat seminal vesicles. *J Urol* 2006; 175(6):2350-3.
 12. Gajar SA, Tano T, Resende AC, Bitencourt JA, de Lemos Neto M, Damião R, et al. Inhibitory effect of sildenafil on the human isolated seminal vesicle. *BJU Int* 2007 Dec; 100(6):1322-5.
 13. Uckert S, Bazrafshan S, Sonnenberg JE, Kuczyk MA. Effects of phosphodiesterase inhibitors on the contractile responses of isolated human seminal vesicle tissue to adrenergic stimulation. *J Sex Med* 2009; 6(2):408-14.
 14. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. *Int J Urol* 2007; 14(4):331-5.
 15. Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol Int* 2008; 80(2):162-5.
 16. Jackson G, Gillies H, Osterloh I. «Past, present, and future: a 7-year update of Viagra(R)(sildenafil citrate)». *International Journal of Clinical Practice* 2005; 59:680-691.
 17. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study. *Int J Urol* 2007; 14(4):331-5.
 18. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology*. 2006 Feb; 67(2):388-91.
 19. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology*. 2006 May; 67(5):1043-8.
 20. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B.

Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med* 2006; 3(6):1077-84.
 21. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long Term Use Of Oral PDE-5 Inhibitors May Treat And Prevent Recurrent Priapism. *J Sex Med* 2006; 3(Suppl 1): Abstract 20.
 22. Ali ST, Rakkah NI. Neurophysiological role of sildenafil citrate (Viagra) on seminal parameters in diabetic males with and without neuropathy. *Pak J Pharm Sci* 2007; 20(1):36-42.
 23. Jarvi K, Dula E, Drehobl M, Pryor J, Shapiro J, Seger M. Daily vardenafil for 6 months has no detrimental effects on semen characteristics or reproductive hormones in men with normal baseline levels. *J Urol* 2008; 179(3):1060-5.
 24. Hellstrom WJ, Gittelmann M, Jarow J, Steidle C, McMurray J, Talley D, et al. An evaluation of semen characteristics in men 45 years of age or older after daily dosing with tadalafil 20mg: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 9-month study. *Eur Urol* 2008; 53(5):1058-65.
 25. Pomara G, Morelli G, Canale D, Turchi P, Caglieresi C, Moschini C, et al. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men. *Fertil Steril* 2007; 88(4):860-5.
 26. Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant. *Fertil Steril* 2007;88(4):994-6.22.
 27. Dimitriadis F, Giannakis D, Pardalidis N, Zikopoulos K, Paraskevidis E, Giotitsas N, Kalaboki V, Tsounapi P, Baltogiannis D, Georgiou I, Saito M, Watanabe T, Miyagawa I, Sofikitis N. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian Journal of Andrology* 2008; 10(1):115-133.
 28. Gratzke C, Uckert S, Reich O, Schlenker B, Tilki D, Seitz M, Stief CG. PDE5 inhibitors. A new option in the treatment of ureteral colic? *Urologe A*. 2007 Sep; 46(9):1219-23.
 29. Kühn R, Uckert S, Stief CG, Truss MC, Lietz B, Bischoff E, Schramm M, Jonas U. Relaxation of human ureteral smooth muscle in vitro by modulation of cyclic nucleotide-dependent pathways. *Urol Res*. 2000 Apr; 28(2):110-5.27.
 30. Grimsley SJ, Khan MH, Jones GE. Mechanism of PDE 5 inhibitor relief of prostatitis symptoms. *Med Hypotheses*. 2007; 69(1):25-6. Epub 2007 Feb 14.

Πολλές κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη, υποσχόμενες τη μελλοντική χρήση των PDE-5 αναστολέων και σε άλλες ουρολογικές ασθένειες όπως τα LUTS που οφείλονται σε ΚΥΠ και η πρόωρη εκσπερμάτιση. Η σύγχρονη Ουρολογία στηρίζει πολλά στη χρήση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης και περιμένει τα μελλοντικά κλινικά αποτελέσματα με ενδιαφέρον.

η χρόνια προστατίτιδα, που μέχρι σήμερα αποτελεί θεραπευτικά δυσεπίλυτο, χρόνιο κλινικό πρόβλημα για τους ουρολόγους και βασανιστικό, επηρεάζον την ποιότητα ζωής ενόχλημα για τους ασθενείς.

Η σύγχρονη Ουρολογία στηρίζει πολλά στη χρήση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης και περιμένει τα μελλοντικά κλινικά αποτελέσματα με ενδιαφέρον.

Βιβλιογραφία

1. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract

Wachs B, Young JM, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177(4):1401-7.
 4. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180(4):1228-34.
 5. Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51(6):1717-23.
 6. McVary KT, Siegel RL, Carlsson M. Sildenafil citrate improves erectile function and lower urinary tract symptoms independent of baseline body mass index or LUTS severity. *Urology* 2008; 72(3):575-9.
 7. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, et al. Comparative efficacy assessment of