

Στυτική δυσλειτουργία

Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση

Αλέξανδρος Χουρζαμάνης
Καρδιολόγος, διδάκτωρ Α.Π.Θ.

συνέχεια και τέλος από το προηγούμενο τεύχος

ΘΕΡΑΠΕΙΑ Σ.Δ.

Ο στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ανδρών με στυτική δυσλειτουργία είναι η αποκατάσταση μιας ικανοποιητικής σεξουαλικής σχέσης, άρα και της ποιότητας ζωής ενός ζευγαριού, διότι η δυσλειτουργία της στύσης έχει δυσμενείς ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες όχι μόνο στον πάσχοντα άνδρα, αλλά και στην ερωτική του σύντροφο.

Οι πάσχοντες θα πρέπει να γνωρίζουν ότι αφενός δεν είναι μόνοι τους και αφετέρου ότι σήμερα υπάρχει δραστική θεραπευτική αντιμετώπιση του προβλήματός τους⁸⁵.

Η θεραπεία διακρίνεται σε θεραπεία πρώτης, δεύτερης και τρίτης γραμμής¹¹.

Θεραπεία πρώτης γραμμής

Αυτή περιλαμβάνει: 1) την ψυχογενή 2) την αλλαγή του τρόπου ζωής και την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου 3) την τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής (φάρμακα που παίρνει ο ασθενής για διάφορες παθήσεις, όπως αντιυπερτασικά κ.ά.) 4) τη θεραπεία υποκατάστασης ανδρογόνων και τέλος 5) τη θεραπεία από του στόματος^{11,89}.

Ψυχογενής

Όταν ένας άνδρας με στυτική δυσλειτουργία αναφέρει στο ιστορικό του φυσιολογικές νυκτερινές ή πρωινές στύσεις, και εφόσον η φυσική εξέταση, αλλά και οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι φυσιολογικές, τότε η αιτία της Σ.Δ είναι μάλλον ψυχογενής.

Στις περιπτώσεις αυτές που αποτελούν το 20% του συνόλου της Σ.Δ, ο πάσχων μπορεί να απευθυνθεί σε ειδικό ψυχοθεραπευτή, εξειδικευμένο σε θέματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας,

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται όχι μόνο η παρουσία αλλά και η συνεργασία της ερωτικής συντρόφου του πάσχοντα, προς ριζικότερη αντιμετώπιση του προβλήματος.

Η θεραπεία αυτού του είδους έχει ως στόχο, να βοηθήσει τον πάσχοντα, να αντιμετωπίσει καλύτερα το πρόβλημά του, όπως π.χ. να απαλλάξει τον άνδρα από τον φόβο της κακής επίδοσης (κατά τη διάρκεια της συνουσίας), να βοηθήσει σε περιπτώσεις κατάθλιψης με ψυχοθεραπεία και χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, να βελτιώσει τη διαταραγμένη σχέση του ζευγαριού και να διδάξει στους ερωτικούς συντρόφους διάφορες μεθόδους και τεχνικές που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη σεξουαλική τους λειτουργικότητα^{11,12,93}.

Η λεπτομερής όμως περιγραφή της ψυχογενούς αντιμετώπισης της στυτικής δυσλειτουργίας ξεφεύγει του σκοπού της παρούσας ανασκόπησης και για τον λόγο αυτό δεν θα αναφερθούν περισσότερες λεπτομέρειες.

Αλλαγή του τρόπου ζωής και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου

Η αλλαγή του τρόπου ζωής (life style) συνίσταται σε οδηγίες για μείωση του σωματικού βάρους, διακοπή του καπνίσματος, σύσταση για σωματική άσκηση και περιορισμό των αλκοολούχων ποτών.

Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου συνίσταται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, του σακχαρώδη διαβήτη και της υπερλιπιδαιμίας.

Η βελτίωση των παραγόντων αυτών αποσκοπεί στη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής ή της δραστηριότητας του NO, το οποίο αποτελεί τον κύριο νευρομεταβιβαστή, υπεύθυνο για την πρόκληση της στύσης^{11,64,65,89,94}.

Τροποποίηση φαρμακευτικής αγωγής

Ένα ποσοστό ίσο με 15% των οργανικών ατιών της Σ.Δ οφείλεται σε χρήση φαρμάκων, όπως αντιυπερτασικά (β-αναστολείς, διουρητικά κ.ά), αντικαταθλιπτικά, ηρεμιστικά, ναρκωτικά, ορμόνες κ.λπ.

Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η μείωση της πολυφαρμακίας ή αντικατάστασή τους με άλλα που έχουν λιγότερες επιπτώσεις στη λειτουργία της στύσης⁹⁵.

Θεραπεία υποκατάστασης ανδρογόνων

Σε περιπτώσεις με υπογοναδισμό χορηγείται τεστοστερόνη υπό μορφή διαδερμικής χορήγησης, ενδομυϊκής ή υποδόριας ένεσης. Η από του στόματος χορήγηση καλό θα ήταν να αποφεύγεται διότι, πέραν του ότι είναι λιγότερο δραστική, ενοχοποιείται για ηπατοτοξικότητα καθώς και για καλοήγη ή ακόμη και κακοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Πάντως, θα πρέπει να έχει υπόψη του ο κλινικός γιατρός ότι μόνο ένα 2% των πασχόντων ανδρών παρουσιάζει βελτίωση της στυτικής λειτουργίας, διότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται κυρίως με τη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας (libido)^{85,96,97}.

Θεραπεία από του στόματος

Αυτή περιλαμβάνει: αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5, αναστολείς των α-αδρενεργικών υποδοχέων, L-αργινίνη και το prelox (συνδυασμός πυκνογενόλης και L-αργινίνης), το οποίο κυκλοφόρησε μέσα στο 2006.

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 (PPE5 inhibitors)

Πριν από το 1998 η θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας περιελάμβανε κυρίως την ενδοσηραγγώδη έγχυση ή την ενδοουρηθρική εισαγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως η αλπροσταδίνη (προσταγλανδίνη E₁), κ.ά.

Οι αιματηρές όμως αυτές τεχνικές, λόγω των δυσκολιών που παρουσιάζουν στην εφαρμογή τους και των ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως του πόνου), εγκαταλείπονται γρήγορα από σημαντικό αριθμό ασθενών, ενώ παράλληλα απαιτούν και εκπαίδευση του ασθενή από τον ουρολόγο⁹⁸.

Τον Μάρτιο του 1998 κυκλοφόρησε ο πρώτος αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 5, η σιλδεναφίλη (Viagra), και ακολούθησαν η βαρδεναφίλη

(Levitra) τον Αύγουστο του 2003, ενώ τον Νοέμβριο του 2003 κυκλοφόρησε η ταδαλαφίλη (Cialis)⁹⁸.

Τρόπος δράσης: Φυσιολογικά, όπως έχει αναφερθεί εκτενώς στο κεφάλαιο Φυσιολογία της στύσης, η σεξουαλική διέγερση προκαλεί την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) κυρίως από τις μη-αδρενεργικές μη-χολινεργικές ίνες του παρασυμπαθητικού, αλλά και από το ενδοθήλιο των αρτηριολίων του πέους. Το NO διαχέεται στις λείες μυϊκές ίνες των σηραγγωδών κόλπων και των αρτηριολίων του πέους, όπου διεγείρει το ένζυμο αδενυλική κυκλάση, το οποίο προκαλεί την παραγωγή cGMP από την GTP.

Η cGMP προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών (μέσω διέγερσης της PKG), με αποτέλεσμα τη διάταση των σηραγγωδών κόλπων, την αύξηση της εισόδου αίματος σ' αυτούς με επακόλουθο τη στύση.

Ακολούθως η cGMP διασπάται από το ένζυμο φωσφοδιεστεράση 5 σε 5' GMP, η οποία αποτελεί αδρανές προϊόν (Εικ. 11), πράγμα που οδηγεί στην αναστολή της διαστολής των αρτηριολίων και των σηραγγωδών κόλπων του πέους και απώλεια της στύσης.

Η ανακάλυψη αυτή οδήγησε στη δημιουργία των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης 5, φαρμάκων που χορηγούνται από του στόματος και προκαλούν αναστολή της φωσφοδιεστεράσης 5, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα της cGMP (εφόσον εμποδίζεται η διάσπασή της) και να ενισχύεται η στύση του πέους^{38,99-101}.

Η έναρξη της δράσης των φαρμάκων αυτών αρχίζει 15' περίπου μετά τη λήψη από του στόματος, ενώ ο χρόνος ημισείας ζωής για το Viagra είναι 3-5 ώρες, για το Levitra 4-5 ώρες και για το Cialis 17,5 ώρες¹⁰¹⁻¹⁰³. Όπως προκύπτει από τον μηχανισμό δράσης τους, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 δεν επηρεάζουν τη σεξουαλική επιθυμία (libido) και επομένως απαιτείται σεξουαλικό ερέθισμα για να δράσουν, γεγονός που θα πρέπει να διευκρινισθεί στους ασθενείς πριν τη χορήγησή τους⁹⁸.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει στατιστικώς σημαντική βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ελαφρά, μέτρια και σοβαρή δυσλειτουργία της στύσης, ακόμη και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και προστατεκτομή¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Σε μία μετά-ανάλυση, από 27 τυχαιοποιημένες μελέτες, προέκυψε ότι το 57% των ανδρών με

στυτική δυσλειτουργία είχαν επιτυχή σεξουαλική επίδοση με την ερωτική τους σύντροφο, μετά από χορήγηση αναστολέων της PPE5, ενώ μόνο 21% των ανδρών που πήραν εικονικό φάρμακο είχαν επιτυχή επίδοση¹⁰⁷.

Πάντως, ο βαθμός βελτίωσης με τα φάρμακα αυτά είναι σχετικά μικρότερος στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών), στους άνδρες με ριζική προστατεκτομή και στους διαβητικούς¹⁰⁷.

Επειδή οι NANC ίνες του παρασυμπαθητικού παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία της στύσης (με την έκκριση NO) και επειδή στους διαβητικούς υπάρχει συνήθως μία υποκλινική νευροπάθεια, είναι λογικό να δεχθούμε ότι όλοι οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 θα έχουν ελαττωμένη δραστηριότητα στον πληθυσμό των διαβητικών.

Αν και δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες για ένα έκαστο αναστολέα της PPE5, εντούτοις τα μέχρι στιγμής στοιχεία δείχνουν σε γενικές γραμμές ότι και οι τρεις έχουν παρόμοια δράση⁹⁸.

Όσον αφορά στον χρόνο μέγιστης δράσης των φαρμάκων αυτών (t_{max}) αυτός κυμαίνεται από 1-2 ώρες¹⁰⁸.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων της PPE-5 είναι ήπιες, παροδικές και δόσοεξαρτώμενες. Οι πιο συχνές είναι:

- Πονοκέφαλος (αναφέρεται σε 10%-30% των ασθενών)
- Έξαψη (10%-20%)
- Δυσπεψία (3%-16%)
- Ρινίτιδα (1%-11%)
- Μεταβολές στην αντίληψη των χρωμάτων (2%-10%)
- Μυαλγία και πόνος στη ράχη (0%-10%)
- Ζάλη (0%-5%)
- Πριαπισμός, δηλαδή στύση που διαρκεί πάνω από 6 ώρες (πολύ σπάνια).

Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες οφείλονται σε δύο βασικούς λόγους:

Πρώτον, οι αναστολείς της PPE-5 κατανέμονται και σε άλλους ιστούς, πλην του πέους, και επομένως η καταστολή του ενζύμου φωσφοδιεστεράση-5 οδηγεί σε ποικίλα συμπτώματα. Για παράδειγμα, η καταστολή της PPE-5 στα περιφερικά αρτηριόλια και τις φλέβες μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή και πτώση της αρτηριακής πίεσης, ενώ η καταστολή της PPE-5 στον οισοφάγο μπορεί να οδηγήσει σε δυσπεψία.

Δεύτερο οι αναστολείς της PPE-5 δεν είναι απολύτως επιλεκτικοί μόνο για το συγκεκριμένο ένζυμο, αλλά μπορούν να καταστείλουν κι άλλες φωσφοδιεστεράσες, με τις οποίες έχουν βέβαια πολύ μικρότερη χημική συγγένεια. Για παράδειγμα, οι μεταβολές στην όραση οφείλονται στην καταστολή της φωσφοδιεστεράσης τύπου 6 (PPE-6), η οποία εντοπίζεται στα κονία και ραβδία του αμφιβληστροειδούς¹⁰⁹. Η ταδαλαφίλη (Cialis) διαφέρει από τους δύο άλλους αναστολείς, στο ότι δεν καταστέλλει τη φωσφοδιεστεράση-6 και άρα δεν προκαλεί διαταραχές της όρασης¹⁰⁶.

Αντενδείξεις

Οι αναστολείς της PPE-5, εφόσον προκαλούν αγγειοδιαστολή, ενισχύουν το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτροδών και των δωρητών NO (Lobivon) γι' αυτό αντενδείκνυται η συγχορήγησή τους με νιτρώδη και δωρητές NO¹¹⁰.

Επίσης άλλες αντενδείξεις είναι η ασταθής στηθάγχη, η καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III-IV), το πρόσφατο μυοκαρδιακό έμφραγμα (<2 εβδομάδων), η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποφρακτικού τύπου ή άλλες μυοκαρδιοπάθειες και μετρίου έως σοβαρού βαθμού βαλιδοπάθεια¹¹¹.

Αντενδείκνυται επίσης η ταυτόχρονη χορήγηση της βαρδεναφίλης και ταδαλαφίλης με α-αποκλειστές, λόγω υποτασικού αποτελέσματος.

Η ταδαλαφίλη μπορεί να χορηγηθεί μόνο με tamsulosin (Omnip/Pradif) και σε δόση 0,4 mg ημερησίως, ενώ η σιλδεναφίλη μπορεί να χορηγηθεί με α-αναστολείς αλλά 4 ώρες μετά τη λήψη της από του στόματος^{54,102,103}.

Μεγάλη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι παίρνουν φάρμακα που αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450 CYP3A4, όπως είναι οι αναστολείς πρωτεάσης (ριτοναβίρη), η ερυθρομυκίνη, η σιμετιδίνη, η κετοконаζόλη και η ιντροκοναζόλη^{54,102,103}.

Αλφα-αδρενεργικοί αναστολείς

Εφόσον η διέγερση των α-αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών που περιβάλλουν τους σπυγγώδεις κόλπους και τα αρτηριόλια του πέους, με αποτέλεσμα την καταστολή της στύσης, οι αναστολείς των α-αδρενεργικών υποδοχέων οδηγούν στη χάλαση και την ενίσχυση της στύσης.

Υοχιμβίνη: είναι ένας α₂-αδρενεργικός απο-

κλειστής με δράση κεντρική και περιφερική. Η περιφερική του δράση ασκείται μέσω της αύξησης του τόνου του παρασυμπαθητικού, η οποία είναι επιθυμητή για την επίτευξη της σύσπης.

Δεν συνιστάται σε οργανική δυσλειτουργία, διότι η επίδρασή της είναι οριακή και η χρήση της περιορίζεται στην ψυχογενή στυτική δυσλειτουργία.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το αίσθημα παλμών, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ο λεπτός τρόμος και η ανησυχία^{112,113}.

Φαινολαμίνη: ένας άλλος μη εκλεκτικός α-αδρενεργικός αποκλειστής, ο οποίος όμως προκαλεί βελτίωση σε περιορισμένο αριθμό ανδρών με Σ.Δ. που φθάνει σε ποσοστά 37%-45% έναντι 16% του εικονικού φαρμάκου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι η κεφαλαλγία, η έξαψη στο πρόσωπο και η ρινική συμφόρηση¹¹⁴.

Γενικά η βελτίωση της Σ.Δ. με τους α-αναστολείς θεωρείται κατώτερη εκείνης των αναστολέων της PPE-5 γι' αυτό και η χρήση τους είναι περιορισμένη.

Απομορφίνη: χορηγείται υπογλωσσίως και μπορεί να προκαλέσει σύσπηση εντός 10'-25', δρα κεντρικά διεγείροντας τους D₁-D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης οι οποίοι βρίσκονται στον παρακοιλιακό πυρήνα ο οποίος συνδέει την προ-οπτική περιοχή του υποθαλάμου (όπου συγκεντρώνονται τα σεξουαλικά ερεθίσματα, ακουστικά, οπτικά κ.ά.) με τα ιερά νευροτόμια του νωτιαίου μυελού, μέσω αυτονόμων κατιουσών οδών.

Η δραστηριότητα του φαρμάκου είναι μετρίου βαθμού και περιορίζεται σε ήπιες μορφές στυτικής δυσλειτουργίας. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ναυτία και έμμετοι¹¹⁵.

Νεώτερα από του στόματος φάρμακα

Είναι η L-αργινίνη και πιο πρόσφατα το Prelox.

Η L-αργινίνη είναι ένα αμινοξύ που βρίσκεται σε πολλές τροφές και αποτελεί όπως αναφέρθηκε την πρόδρομη ουσία από την οποία προέρχεται το NO.

Η παραγωγή του NO γίνεται με τη βοήθεια του ενζύμου NO-synthase (NOs) σύμφωνα με την αντίδραση:

L-αργινίνη ---NOs-----> NO + L-κιτρουλίνη.

Πρόσφατη μελέτη, με χορήγηση από του στόματος 3 gr L-αργινίνης σε 40 άνδρες με στυτική

δυσλειτουργία, έδειξε βελτίωση σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών (5%)¹¹⁶, ενώ δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Prelox

Αποτελείται από το αμινοξύ L-αργινίνη και την πυκνογενόλη (Pycnogenol).

Το Pycnogenol είναι το ξηρό εκχύλισμα του φλοιού της πεύκης, της ποικιλίας Pinus Pinaster Maritima, η οποία καλλιεργείται στα παράλια της Γαλλίας, νότια του Μπορντώ. Τα κυριότερα συστατικά του Pycnogenol είναι τα φλαβονοειδή (procyanidins και οι πρόδρομες ουσίες αυτών catechin, epicatechin taxifolin), καθώς και τα φαινολικά οξέα.

Από τα συστατικά αυτά το πλέον δραστικό είναι οι procyanidins (φλαβονοειδή)¹¹⁷.

Το Pycnogenol θεωρείται ως ο ισχυρότερος εκκαθαριστής ριζών οξυγόνου, του οποίου οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες είναι πολλαπλασίων ισχυρότερες εκείνων των βιταμινών C και E¹¹⁸.

Όσον αφορά στον μηχανισμό δράσης του, το Pycnogenol, αφενός διεγείρει τη δραστηριότητα του ενζύμου NOs, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής NO, και αφετέρου παρεμποδίζει την οξειδωση του NO (λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής του δράσης), με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του NO στο πλάσμα¹¹⁹⁻¹²¹.

Υπάρχουν μελέτες όπου το Pycnogenol, πέραν της σημαντικής βελτίωσης της Σ.Δ., προκάλεσε και στατιστικώς σημαντική μείωση της ολικής χοληστερίνης, της LDL-χοληστερίνης και των ελευθέρων ριζών οξυγόνου¹²²⁻¹²³.

Η δημιουργία επομένως ενός φαρμάκου όπως το Prelox, το οποίο αποτελεί συνδυασμό: 1) του Pycnogenol, που διεγείρει το ένζυμο NOs προς παραγωγή NO και 2) της L-αργινίνης, η οποία αποτελεί το υπόστρωμα (πρόδρομη ουσία) για την παραγωγή NO, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του NO στα σηραγγώδη σώματα του πέους, με συνέπεια τη χάλαση των σηραγγωδών κόλπων και των αρτηριολίων της περιοχής και τη βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας.

Υπάρχουν 3 πρόσφατες μελέτες που δείχνουν την ευεργετική επίδραση του Prelox στη βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας.

Στην πρώτη μελέτη που έγινε σε 40 άνδρες με στυτική δυσλειτουργία (ηλικίας 25-45 ετών), η χορήγηση L-αργινίνης (3 gr ημερησίως) επέφερε,

μετά από ένα μήνα, φυσιολογική στύση μόνο σε δύο ασθενείς (5%). Η ταυτόχρονη όμως χορήγηση Pycnogenol (80 mg την ημέρα) και L-αργινίνης, μετά 1 μήνα, προκάλεσε σημαντική βελτίωση της Σ.Δ. σε 32 ασθενείς (80%).

Η περαιτέρω δε αύξηση της δόσης του Pycnogenol (από 80 mg σε 120mg ημερησίως), μετά ακόμη 1 μήνα θεραπείας, επέφερε σημαντική βελτίωση στη λειτουργία της στύσης σε ακόμη μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (37 ασθενείς, ποσοστό 92%) (Εικ. 13). Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρθηκαν¹⁶.

Σε μία δεύτερη μελέτη που έγινε στις Η.Π.Α επί 37 ασθενών (ηλικίας 30-60 ετών), στους οποίους δόθηκε Prelox (80 mg pycnogenol και 3 gr L-αργινίνης ημερησίως), καταγράφηκαν τα εξής: το 65% των ασθενών ανέφερε αύξηση των πρωινών στύσεων, το 70,3% διευκόλυνση στη διατήρηση της στύσης και το 73% ανέφερε ευκολότερη έναρξη της στύσης¹⁴.

Μία προσεκτικότερη προσέγγιση αυτής της μελέτης δείχνει ότι το Prelox είναι ιδιαίτερα δραστικό στις μέτριες και ήπιες μορφές Σ.Δ. (Εικ. 14).

Μία τρίτη μελέτη που έγινε το 2002 αφορούσε 50 άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών, οι οποίοι πέθαν της στυτικής δυσλειτουργίας είχαν και προβλήματα υπογονιμότητας. Μετά από χορήγηση Prelox (3 gr L-αργινίνης και 80 mg Pycnogenol την

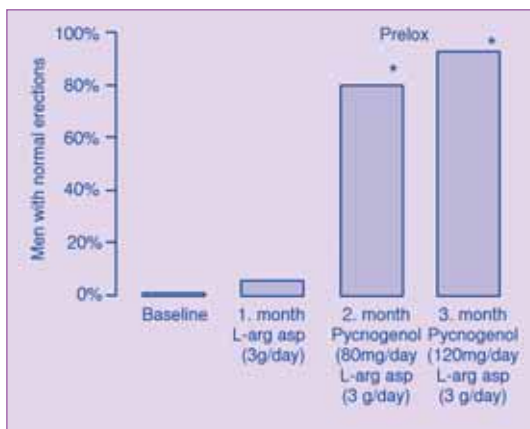
ημέρα) επί ένα χρόνο προκλήθηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση της Σ.Δ. σε ποσοστό 80%.

Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε βελτίωση στην κινητικότητα του σπέρματος των υπογόνιμων ανδρών και το πιο εντυπωσιακό 21 ζευγάρια (ποσοστό 42%) κατόρθωσαν να φθάσουν σε εγκυμοσύνη¹²⁵. Κατά τη διάρκεια και αυτής της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

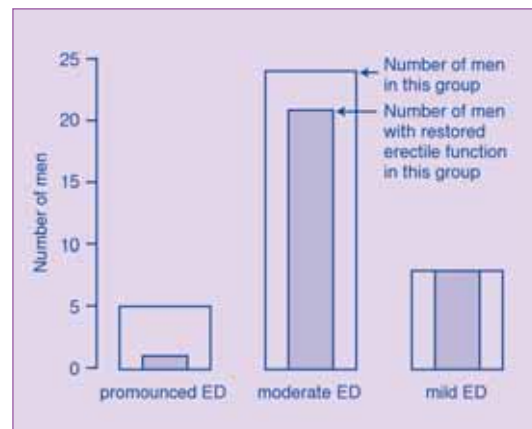
Σχετικά με τη βελτίωση του ανδρικού σπέρματος από τη χορήγηση του Prelox, υπάρχει μία πολύ πρόσφατη εργασία, η οποία πραγματοποιήθηκε μέσα στο 2005 επί 50 ανδρών, ηλικίας 44-52 ετών, με προβλήματα δευτεροπαθούς υπογονιμότητας και στυτικής δυσλειτουργίας και επίπεδα τεστοστερόνης κάτω από τα φυσιολογικά όρια (κάτω των 12 ng/ml).

Στους πάσχοντες χορηγήθηκε ταυτόχρονα Prelox (120 gr Pycnogenol και 3 gr L-αργινίνης) και τεστοστερόνη (120 mg/ημερησίως, σε δισκία από του στόματος). Μετά από 12μηνη θεραπεία παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της κινητικότητας, της ποιότητας και του αριθμού των σπερματοζωαρίων, ενώ σημαντικά αυξήθηκε και ο όγκος εκσπερμάτισης (Πίν. 2).

Το πλέον σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν το γεγονός, ότι από τους 50 άνδρες με δευτεροπαθή υπογονιμότητα οι 22 (ποσοστό 40%) απέκτησαν φυσιολογική γονιμότητα μετά από 11μη-



Εικόνα 13. Η από του στόματος λήψη L-arginine (3 gram/ημερησίως) σε 40 ασθενείς με ελαφρά στυτική δυσλειτουργία (Στ.Δ) επέφερε αποκατάσταση της Στ.Δ. στον πρώτο μήνα μόνο σε δύο ασθενείς (5%). Όταν προστέθηκαν και 80 mg pycnogenol (prelox®) ημερησίως, ο αριθμός των ανδρών με φυσιολογική στύση αυξήθηκε τον δεύτερο μήνα σε 32 (80%), ενώ όταν το pycnogenol αυξήθηκε σε 120 mg/ημερησίως, τότε ο αριθμός των ανδρών με φυσιολογική στύση έφθασε στους 37 (92%) (Stanislavov and Nicolova, 1993).



Εικόνα 14. 37 άνδρες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τον βαθμό στυτικής δυσλειτουργίας, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του διεθνούς δείκτη σεξουαλικής υγείας του άνδρα (IIEF-5). Στην πρώτη ομάδα με έντονη στ. δυσλειτουργία (Pronounced ED) μόνο ένας από τους 5 (20%) παρουσίασε βελτίωση. Από τη δεύτερη ομάδα με μέτρια στ. δυσλειτουργία (Moderate ED) βελτιώθηκε το 87,5% και από την τρίτη ομάδα με ελαφρά στ. δυσλειτουργία (Mild ED) βελτιώθηκαν όλοι (100%).

Πίνακας 1

Ερωτηματολόγιο της ανδρικής Σεξουαλικής Υγείας(IIEF-5)

Όνοματεπώνυμο ασθενή.....

Ημερομηνία.....

Οδηγίες προς τον ασθενή

Δώστε μία μόνο απάντηση σε κάθε μία από τις πέντε ερωτήσεις που ταιριάζει καλύτερα στην κατάσταση σας. Από τις απαντήσεις που θα δώσετε μπορεί να διαγνωσθεί αν έχετε δυσλειτουργία της στύσης και πόσο σοβαρή είναι αυτή.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών

A Πώς βαθμολογείτε την ικανότητά σας να πετύχετε και να διατηρήσετε στύση;

- 1 Πολύ χαμηλή
- 2 Χαμηλή
- 3 Μέτρια
- 4 Υψηλή
- 5 Πολύ υψηλή

B Όταν είχατε στύση με σεξουαλικό ερέθισμα πόσο συχνά η στύση σας ήταν αρκετά σκληρή για διείσδυση;

- 0 Καμμία σεξουαλική δραστηριότητα
- 1 Σχεδόν ποτέ
- 2 Λίγες φορές(λιγότερες από μισές)
- 3 Μερικές φορές(σχεδόν μισές)
- 4 Τις περισσότερες φορές
- 5 Σχεδόν πάντοτε/πάντοτε

Γ Κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής πόσο συχνά ήσασταν ικανός να διατηρήσετε τη στύση σας μετά τη διείσδυση στη σύντροφό σας;

- 0 Δεν επιχειρήσα συνουσία
- 1 Σχεδόν ποτέ/ποτέ
- 2 Λίγες φορές
- 3 Μερικές φορές(σχεδόν τις μισές)
- 4 Τις περισσότερες φορές
- 5 Σχεδόν πάντοτε/πάντοτε

Δ Πόσο δύσκολο ήταν να διατηρήσετε τη στύση σας μέχρι να ολοκληρώσετε τη σεξουαλική πράξη;

- 0 Δεν επιχειρήσα συνουσία
- 1 Πάρα πολύ δύσκολα
- 2 Πολύ δύσκολα
- 3 Δύσκολα
- 4 Ελαφρώς δύσκολα
- 5 Όχι δύσκολα

Ε Πόσο συχνά η σεξουαλική επαφή ήταν ικανοποιητική για σας;

- 0 Δεν προσπάθησα ποτέ
- 1 Σχεδόν ποτέ
- 2 Λίγες φορές(πολύ λιγότερες από μισές)
- 3 Μερικές φορές(σχεδόν μισές)
- 4 Τις περισσότερες φορές
- 5 Σχεδόν ποτέ(πάντοτε)

Προσθέστε τους αριθμούς των απαντήσεων και αν συγκεντρώσετε βαθμολογία μικρότερη από 21 τότε έχετε **Στυτική Δυσλειτουργία(Στ.Δ.)**

17-21: Ελαφρά(Στ.Δ)
12-16: Ελαφρά προς μετρια(Στ.Δ)
8-11: Μέτρια(Στ.Δ)
1-7: Βαριά(Στ.Δ)

Τροποποιημένος από Rosen RC, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction *Int J Impot Res* 1999;11(6):319-26.

Πίνακας 2
Σπερματικοί δείκτες πριν και μετά τη θεραπεία με prelox και τεστοστερόνη σε 50 άνδρες (44-52 ετών)

	πριν τη θεραπεία	μετά από 12μηνη θεραπεία	p
Όγκος εκσπερμάτισης ml	0.7±0.3	3.0±1.5	< 0.0001
Αριθμός σπερματοζωαρίων 10 ⁶ /ml	52±18	85±22	< 0.05
Κινητός σπερματοζωαρίου(%)	41±12	65±11	< 0.005
Σπερματοζωάρια φυσιολογικής μορφολογίας (%)	45±8	61±9	< 0.01

νη θεραπεία.

Όσον αφορά στη στυτική λειτουργία, ενώ προ της θεραπείας μόνο το 10% είχε φυσιολογική στύση, μετά το πέρας της θεραπείας το 76% ανέκτησε φυσιολογική στύση.

Στην ίδια επίσης εργασία παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της δραστηριότητας της NO-συνθάσης (NOs), ενζύμου υπεύθυνου για τη διάσπαση της L-αργινίνης προς παραγωγή NO.

Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρθηκαν¹²⁶.

Τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα, κατά τους συγγραφείς της μελέτης, αποδίδονται κυρίως στο Pycnogenol που εμπεριέχεται στο Prelox, το οποίο αφενός μεν διεγείρει τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής NOs (με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής NO), και αφετέρου λόγω των ισχυρών αντιοξειδωτικών του ιδιοτήτων, το Pycnogenol μπορεί να προστατεύσει το ευαίσθητο σπέρμα από το οξειδωτικό stress.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι το Prelox δεν παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ επιτρέπει στον άνδρα να αντιδρά άμεσα στα σεξουαλικά ερεθίσματα, χωρίς να χρειάζεται τη λήψη ενός χαπιού (περιμένοντας κάποιο χρονικό διάστημα) πριν έλθει σε συνουσία με την ερωτική του σύντροφο.

Η διαφορά του Prelox από τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 είναι ότι το Prelox αυξάνει την παραγωγή NO και εμμέσως της cGMP, μέσω του ενζύμου NOs, αλλά και της L-αργινίνης την οποία εμπεριέχει και η οποία αποτελεί την πρόδρομη ουσία της παραγωγής του NO.

Ενώ οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5, χωρίς να προάγουν την παραγωγή του NO, παρεμποδίζουν την διάσπαση της cGMP, ουσίας υπεύθυνης για τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών και τη στύση.

Τι θα συνέβαινε όμως αν η sildenafil (Viagra), χορηγείτο σε συνδυασμό με το Prelox; Σύμφωνα με τους μηχανισμούς δράσης τους, η Sildenafil εμποδίζοντας την αδρανοποίηση της cGMP (του δεύτερου αγγελιαφόρου), μας εξασφαλίζει με μικρότερα ποσά NO, εντονότερη και μεγαλύτερης διάρκειας στύση, ενώ από την άλλη πλευρά το Prelox προκαλεί αύξηση της παραγωγής του NO. Επομένως, οι δύο μηχανισμοί εργάζονται έτσι ώστε ο ένας να ενισχύει τον άλλο με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της στυτικής λειτουργίας. Πράγματι, ο συνδυασμός αυτός δοκιμάζεται σήμερα στις Η.Π.Α. και τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν εξαιρετικές επιδόσεις πάνω στην ανδρική στυτική λειτουργικότητα¹²⁴.

Θεραπεία δεύτερης γραμμής

Αυτή περιλαμβάνει:

- 1) Ενδοσηραγγώδεις ενέσεις
- 2) Ενδοουρηθρικές εγχύσεις
- 3) Συσκευές κενού

Οι θεραπείες αυτές εφαρμόζονται σε μικρό αριθμό ασθενών, όπου η από του στόματος θεραπεία έχει αποτύχει ή υπάρχει αντένδειξη γι' αυτή.

Ενδοσηραγγώδεις ενέσεις

Γίνεται ένεση, μέσα στο σηραγγώδες σώμα του πέους, μιας αγγειοδιασταλτικής ουσίας όπως είναι η PGE₁ (Alprostadi), η οποία ως γνωστό προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των σηραγγωδών σωμάτων και αγγειοδιαστολή [μέσω της παραγωγής (cAMP)]. Άλλες αγγειοδιασταλτικές ουσίες που μπορούν επίσης να ενεθούν, είναι η παπαβερίνη και η φαιντολαμίνη. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό.

Πάντως, ο τριπλός συνδυασμός PGE₁, παπαβερίνης και φαιντολαμίνης έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότερος, απ' ό,τι η μονοθεραπεία ή ο διπλός συνδυασμός^{127,128}.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου είναι ο πόνος, η τοπική ίνωση και ο πριαπισμός. Οι ενδοσηραγγώδεις ενέσεις αντενδείκνυνται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία και άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε πριαπισμό.^{89,129}

Διουρηθρική έγχυση

Η μέθοδος συνίσταται στην έγχυση εντός της

ουρήθρας, με μία λεπτή συσκευή, μικρών υπόθετων PGE₁ με αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών και την πρόκληση στύσης. Αν και η μέθοδος είναι λιγότερο αιματηρή και επιφέρει σε μικρότερο χρόνο στύση (5'-10'), εντούτοις τα αποτελέσματα είναι κατώτερα από εκείνα των ενδοσηραγγωδών ενέσεων^{89,130}. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο πόνος, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συμπτωματικής υπότασης¹³⁰.

Επιπρόσθετα, η μέθοδος αυτή, όπως και η ενδοσηραγγώδης ένεση, απαιτούν την εκπαίδευση του ασθενούς από τον θεράποντα γιατρό, ώστε να μπορέσει με άνεση ο ασθενής να τις εφαρμόσει.

Συσκευές κενού. Η μέθοδος συνίσταται στην τοποθέτηση ενός πλαστικού κυλίνδρου γύρω από το πέος και άντληση του αέρα προς τα έξω, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αρνητικής πίεσης, η οποία προκαλεί την αναρρόφηση αίματος προς το εσωτερικό των σηραγγωδών σωμάτων του πέους με συνέπεια τη στύση. Γύρω από τη βάση του πέους υπάρχει ένας δακτύλιος, που κλείνει με διακόπτη, ώστε να διατηρεί τη στύση όσο χρόνο αυτή είναι επιθυμητή, πάντως όχι πάνω από 30'. Αναφέρονται ποσοστά επιτυχίας μεταξύ 70% και 94%^{131,132}.

Τέλος αναφέρεται και η τοπική εφαρμογή αγγειοδιασταλτικών ουσιών υπό μορφή κρέμας (συνδυασμός αμινοφυλλίνης, δινιτρικού ισοσορβίτη και δι-υδροεργοκρυπτινής), η οποία επέφερε σημαντική βελτίωση της Σ.Δ. σε ποσοστό 66%¹³³.

Θεραπεία τρίτης γραμμής

Αυτή είναι χειρουργική και εφαρμόζεται όταν η θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής αποτύχουν ή όταν προκαλούνται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει την πεικί πρόθεση και την αρτηριακή επαναγγείωση του πέους (by-pass).

Η πεικί πρόθεση. Η τεχνική αυτή συνίσταται στην εμφύτευση, μέσα στα σηραγγώδη σώματα, δύο συνθετικών διατασίμων κυλίνδρων, την εμφύτευση μιας αντλίας με απενεργοποιητικό μηχανισμό μέσα στο όσχεο και τέλος την εμφύτευση μιας δεξαμενής με αποστειρωμένο φυσιολογικό ορό μέσα στο υπογάστριο. Προκειμένου να προκαλέσει στύση ο ασθενής, πιέζει ελαφρά την αντλία στο όσχεο, με αποτέλεσμα να μεταφέρεται το διάλυμα του φυσιολογικού ορού στους δύο πεικούς κυλίνδρους, οι οποίοι διατείνονται με

συνέπεια τη στύση. Η απενεργοποίηση του μηχανισμού, μετά το πέρας της σεξουαλικής πράξης, μεταφέρει πίσω τον φυσιολογικό ορό από τους κυλίνδρους προς τη δεξαμενή. Η αποτυχία της μεθόδου δεν ξεπερνά το 2,5%^{134,135}. Οι επιπλοκές της μεθόδου είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν επιμολύνσεις, διάτρηση της ουρήθρας και των σηραγγωδών σωμάτων, παρατεταμένο πόνο, καθώς και βλάβη ή δυσλειτουργία της συσκευής.

Αρτηριακή επαναγγείωση. Αυτή εφαρμόζεται σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών, οι οποίοι είναι κάτω των 35 ετών, πάσχουν από γενικευμένη αγγειακή νόσο και στους οποίους μία βλάβη έχει προκαλέσει απόφραξη της αιματικής ροής¹³⁶.

Βιβλιογραφία

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. NIH Consensus Conference. Impotence JAMA. 1993; 270: 83-90.
2. Ayta IA, McKinley JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int 1999; 84: 50-56.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and physiological correlates; Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 54-61.
4. De Boccard G. Sexual function and dysfunction in men. Training in research in sexual health-Geneva 2005- Lecture plan March 15. Web site. Available at: http://www.gfmr.ch/Medical_education_En/PGC_SH_2005/csh_Lectureplan2005.htm.
5. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Focus on Asthma. NIAID Web site. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/newsroom/focuson/asthma01/default.htm>. Accessed July 18, 2003.
6. National Center for Health Statistics. Fast Stats A-Z: Diabetes. Centers for Disease Control and prevention (CDC) Web site. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/diabetes.htm>. Accessed July 18, 2003.
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Statistics related to overweight and obesity. NIDDK Web site Available at: <http://www.nidk.nih.gov/health/nutrit/pubs/statobes.htm>. Accessed July 18, 2003.
8. Benet AE, Melman A. Urol Clin North Am. 1995; 22: 699-709.
9. Gefen A, et al. Medical Engineering and Physics 2001; 23: 69-82.
10. Miller TA. Am Fam Physician 2000; 61: 95-104, 109-110.
11. Lewis JA, Rosen R, Goldstein I and the Consensus Panel on Health Care Clinician Management of Erectile Dysfunction. CE AJN October 2003; 103: 10. <http://www.nursingcenter.com>.
12. Mulligan T, et al. Disorders of male sexual function Clin Geriatr Med 2003; 19: 473-481.
13. Krane R, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. New Engl J Med 1989; 321: 1648-1659.
14. Deam RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2005 November; 32(4): 379-v.
15. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med 2000; 342(24): 1802-1813.
16. Anderson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995; 75: 191-236.
17. Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. Biol Reprod. 1995; 52: 485-489.
18. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol. 1997; 157: 320-324.
19. Furchott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by

- acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 897-899.
20. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
 21. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
 22. Sauzeau V, Le Jeune H, Cario-Toumaniantz C, Lohmann SM, Bertoglio J, Chardin P, Pacaud P, Loirand G. Cyclic GMP-dependent protein kinase signalling pathway inhibits RhoA-induced Ca^{2+} sensitization of contraction in vascular smooth muscle. *J Biol Chemistry* 2000; 275(28): 21722-21729.
 23. Hofmann F. The biology of cyclic GMP-dependent protein kinases. *J Biol Chemistry* 2005; 280(1): 1-4.
 24. Opie LH. Vascular smooth muscle and endothelium. In Opie LH (ed); *Heart physiology, from cell to circulation 3rd ed.* Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1997: pp 233-264.
 25. Opie LH. Heart failure. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In Braunwald E (ed); *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: pp 457-489.
 26. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan K. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996;76(4): 967-1083.
 27. Walsh MP, Horowitz A, Clement-Chomienne O, Andrea JE, Allen BG, Morgan KG. Protein kinase C mediation of Ca^{++} -independent contractions of vascular smooth muscle. *Biochem Cell Biol* 1996; 74: 485-502.
 28. Hill MA, Falcone JC, Meiningner GA. Evidence for protein kinase C involvement in arteriolar myogenic reactivity. *Am J Physiol* 1990; 259(28): H1586-H1594.
 29. Lamping KG. Enhanced contractile mechanisms in vasospasm: Is endothelial dysfunction the whole story? *Circulation* 2002;1520-1529.
 30. Laufs U, Liao JK. Targeting rho in cardiovascular diseases. *Circ Res* 2000; 87: 526-528.
 31. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389: 990-994.
 32. Robertson BE, Schubert R, Hescheler J, Nelson MT. cGMP-dependent protein kinase activates Ca -activated K channels in cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1993; 265 (Cell Physiol, 34): C299-C303.
 33. Benoit JN, Taylor MS. Vascular reactivity following ischemia/reperfusion. Web Site Available at <http://www.bioscience.org/1997/v2/e/benoit/htmls/28-33.htm>.
 34. Fukao M, Mason HS, Britton FC, Kenyon JL, Horowitz B, Keef KD. Cyclic GMP-dependent protein kinase activates Cloned BK_{Ca} Channels Expressed in mammalian cells by direct phosphorylation at serine 1072. *J Biol Chemistry* 1999; 274(16): 10927-10935.
 35. Schlossmann J, Ammendola A, Ashman K, Zong X, Huber A, Neubauer G, Wang GX, Allescher HD, Korth M, Wilm M, Hofmann F, Ruth P. Regulation of intracellular calcium by a signalling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase Ibeta. *Nature* 2000; 404(6744): 197-201.
 36. Brophy, CM Woodrum DA, Pollock J, Dickinson M, Komalavilas P, Cornwell TL, Lincoln TM. cGMP-dependent protein kinase expression restores contractile function in cultured vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 2002; 39: 95-103.
 37. Sanders KM. Signal transduction in smooth muscle, invited review: Mechanisms of calcium handling in smooth muscles. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1438-1449.
 38. Yu M, Sun CW, Maier KG, Harder DR, Roman RJ. Mechanism of cGMP contribution to the vasodilator response to NO in rat middle cerebral arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1724-H1731.
 39. Mendelsohn ME. Creation and characterization of mice with selective mutation of the cyclic GMP-dependent protein kinase I interaction domain. *BMC Pharmacology* 2005; 5 (Suppl I): S23.
 40. Williams BA, Liu C DeYoung L, Brock GB, Sims SM. Regulation of intracellular Ca^{2+} release in corpus cavernosum smooth muscle: synergism between nitric oxide and cGMP. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C650-C658.
 41. Murthy KS. cAMP inhibits IP_3 -dependent Ca^{2+} release by preferential activation of cGMP-primed PKG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1238-G1245.
 42. Lincoln TM, Komalavilas P. cyclic GMP-mediated signalling mechanisms in smooth muscle. In *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*, Ignarro LJ, ed., Academic Press, San Diego 2000; CA: 401-425.
 43. Lincoln TM, Dey N, Sellak H. Signal transduction in smooth muscle-invited review: cGMP-dependent protein kinase signalling mechanisms in smooth muscle: from regulation of tone to gene expression. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1421-1430.
 44. Twort CH, van Breemen C. Cyclic guanosine monophosphate-enhanced sequestration of Ca^{2+} by sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle. *Circ. res.* 1988; 62: 961-964.
 45. Huggins JP, et al. Phospholamban is a good substrate for cyclic GMP-dependent protein kinase in vitro, but not in intact cardiac or smooth muscle. *Biochem. J* 1989; 260: 829-835.
 46. Lohmann SM, et al. Distinct and specific function of cGMP-dependent protein kinases. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 307-312.
 47. Alloua A, et al. The large conductance, voltage-dependent, and calcium-sensitive K channel, Hslo, is a target of cGMP-dependent protein kinase phosphorylation in vivo. *J Biol Chem.* 1998; 273: 32950-32956.
 48. Hofmann F, Ammendola A, Schlossmann J. Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. *J Cell Sci* 2000; 113: 1671-1676.
 49. Molderings G, et al. Inhibition of noradrenaline release in the rat vena cava via prostanoid receptors of the EP_3 -subtype. *Br J Pharmacol* 1992;107: 352-355.
 50. Aoki H, et al. Involvement of vasoactive intestinal peptide (VIP) as a humoral mediator of penile erectile function. in the dog. *J Androl* 1994;15: 174-182.
 51. Mills T. Vasoconstrictors in erectile physiology. *Int J Impot Res* 2000; 12: 305-311.
 52. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 699-709.
 53. Doerfler E. Male erectile dysfunction: a guide for clinical management. *J Am Acad Nurse Pract* 1999; 11: 117-123.
 54. Φαρμακευτική Εταιρεία Bayer Ελλάς ABEE. Τομέας Υγείας: φάκελος, στυτική δυσλειτουργία και άνδρας με ουρολογικά προβλήματα 2003.
 55. Kaiser FE, et al. Impotence and aging: clinical and hormonal factors. *J Am Geriatr Soc* 1998; 36: 511-519.
 56. Goldstein I, and Working Group for the study of central mechanisms in erectile dysfunction. *Sci Am.* August 2000; 70-75.
 57. Martin-Morales A, et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166: 569-575.
 58. Shiri R, Hakama M, Hakkinen J, et al. Relationship between smoking and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005; 17: 164-169.
 59. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU Intern* 2001; 87: 838-845.
 60. Jackson G. Sexual dysfunction and diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 358-362.
 61. Rumequere T, Wespers E, Carpentier Y, et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol* 2003; 44: 355-359.
 62. Rimm EB, Bacon CG, Giovannuci EL, Kawachi I. Body weight, physical activity, and alcohol consumption in relation to erectile dysfunction among US male health professionals free of major chronic diseases. Program and abstracts of the American Urological Association 95th Annual Meeting; April 29-May 4, 2000; Atlanta Georgia. Abstract 1073.
 63. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000;

- 163(2): 460-463.
64. Khan MA, Sullivan ME, Thompson CS, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Στυτική δυσλειτουργία και καρδιαγγειακά νοσήματα. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 1999; 16(5): 457-463.
 65. Khan MA, Thompson CS, Sullivan ME. The role of prostaglandins in the aetiology and treatment of erectile dysfunction. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999; 60: 169-174.
 66. McCulloch DK, Campell IW, Fu FC, et al. The prevalence of diabetic impotence. Diabetologia 1980; 18: 279-283.
 67. Pickard RS, King P, Zar MA, Powell PH. Corpus cavernosum relaxation in impotent men. Br J Urol 1994; 74: 485-491.
 68. Khan MA, Thompson CS, Sullivan ME, et al. Endothelin and erectile dysfunction: a target for pharmacological intervention. Expert Opin Invest Drugs 1998; 7: 1579-1767.
 69. Kirby M, Jackson G, Betteridge J, et al. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? Int J Clin Pract 2002; 55(9): 614-618.
 70. Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "Tip of the Iceberg" of a systemic vascular disorder? Eur Urol 2003; 44: 352-354.
 71. Kloner RA, Mullin SH, Shook T, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? J Urol 2003; 170: S46-50; discussion S50.
 72. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003; 44: 360-365.
 73. Finger WW, Lund M, Slagle MA. Medications that may contribute to sexual assessment and treatment in family practice. J Fam Pract 1997; 44(1): 33-43.
 74. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983; 249: 1736-1740.
 75. Siegel T, Moul JW, Spevak M, et al. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. J Urol 2001; 165: 430-435.
 76. Soderdahl DW, Knight RW, Hansberry KL. Erectile dysfunction following resection of the prostate. J Urol 1996; 156: 1354-1356.
 77. Goldstein I, Siroky MB, Sax DS, Krane RJ. Neurological abnormalities in multiple sclerosis. J Urol 1982; 128: 541-545.
 78. Zeiss AM, Davies HD, Wood M, Tinclenberg JR. The incidence and correlates of erectile problems in patients with Alzheimer's disease. Arch Sex Behav 1990; 19: 325-331.
 79. Bors E, Comar AE. Neurological urology: physiology of micturition its neurological disorders and sequelae, Baltimore: University Park Press; 1971.
 80. Nickel JC, Morales A, Condra M, et al. Endocrine dysfunction in impotence: incidence, significance, and cost-effective screening. J Urol 1984; 132(1): 40-43.
 81. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patients with chronic renal failure. J Nerv Ment Dis 1975; 160: 220-226.
 82. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel DH, Ganaler JS. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect. Hepatology 1984; 4: 1227-1230.
 83. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1982; 81: 413-421.
 84. Chun J, Carson CC III. Physician-patient dialogue and clinical evaluation of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 2001; 28: 249-258.
 85. VA Pharmacy Benefits Management/ Medical Advisory Panel. The primary Care Management of Erectile Dysfunction; Publication No 99-0014 June 1999.
 86. Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al. Recommendations of the first International Consultation on Erectile Dysfunction. Cosponsored by the World Health Organization, International Consultation on Urological Diseases, and Societe International d'Urologie. Paris, France: July 1-3, 1999. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999: 709-726.
 87. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999; 11: 319-326.
 88. AACE Guidelines; Male Sexual Dysfunction, Endocr Pract 2003; 9(1): 77-95.
 89. Khan MA, Ledda A, Mikhailidis DP, et al. Second Consensus Conference on Cardiovascular Risk Factors and Erectile Dysfunction. Curr Med Res Opin 2002; 18(1): 33-35.
 90. Korenman SG. New insights into erectile dysfunction: a practical approach. Am J Med 1998; 105: 135-144.
 91. Sharlip ID. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1998; 25: 647-659.
 92. Hartmud Porst. Expanding treatment options for erectile dysfunction. Web site. available at: <http://www.medscape.com/viewprogramm/1721-pnt>.
 93. The American Urological Association. Erectile Dysfunction Clinical Guidelines Panel; The Treatment of Organic Erectile Dysfunction. A patient's guide. J Urol 1996; 156: 2007-2011.
 94. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction; Can Lifestyle changes modify risk? Urology 2000; 56: 302-306.
 95. NIH. Consensus statement. Impotence 1999: Dec 7-9; 10(4): 1-31.
 96. Morales A, Johnston B, Heaton JW, Clark A. Oral androgens in the treatment of hypogonadal impotent men. J Urol 1994; 152: 1115-1118.
 97. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Levine AC. Effect of testosterone administration on sexual behaviour and mood in men with erectile dysfunction. Arch Sex Behav 1997; 26: 231-241.
 98. Mikhail N. Management of erectile dysfunction by the primary care physician. Cleveland Clin J Med 2005; 72(4): 293-311.
 99. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. Physiol Rev 1995; 75: 725-748.
 100. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. For The Sildenafil Study Group. Oral Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. N Engl J Med 1998; 339: 59.
 101. Cohan P, Korenman SG. Erectile dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2391-2394.
 102. Viagra (Sildenafil) prescribing information. Pfizer Inc: New York, NY; 2002.
 103. Cialis (tadalafil) prescribing information. Lilly ICOS LLC: Indianapolis, Ind and Bothel, Wash; 2003.
 104. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction subsequent to radical retropubic prostatectomy. J Urol 2003; 170 (4 Pt 1): 1278-1283.
 105. Helstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, et al. Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterases type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomised, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. Urology 2003; 61 (4 Suppl 1): 8-14.
 106. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses J Urol 2002; 168: 1332-1338.
 107. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction. A systematic review and meta-analysis Arch Intern Med 2002; 162: 1349-1360.
 108. Gresser U, Gleiter H. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors-sildenafil, vardenafil and tadalafil-review of the literature. Eur J Med Res 2002; 7: 435-446.
 109. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterases-5 inhibitors. Int J Clin Pract 2002; 56: 453-459.
 110. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure lowering drugs: Results of drug interaction studies with organic nitrate and calcium antagonist. Am J Cardiol 1999; 83(5A): 21C-28C.
 111. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000; 86: 175-181.
 112. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a

- systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998; 159: 433-436.
113. Morales A. Yohimbine in erectile dysfunction: the facts. *Int J Impot Res* 2000; (Suppl 1): S70-S74.
114. Goldstein I, Vasomax Study Group. Efficacy and safety of oral phentolamine (Vasomax) for the treatment of minimal erectile dysfunction (abstract). *J Urol* 1998;159 (suppl): 240.
115. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M, and the Apomorphine SL Study Group. *Eur Urol* 2001; 39: 558-564.
116. Stanislavov R, Nikolova V. Treatment of erectile dysfunction with Pycnogenol and L-arginine. *Sex and Marital Ther* 2003;29: 207-213.
117. Rohdewald P. In: Rice-Evans CA, Packer L, editors. Flavonoids in health and disease. New York: Marcel Dekker Inc, 1998: 405-419.
118. Ahn J, Grun IU, Mustapha A. Antimicrobial and antioxidant activities of natural extracts in vitro and in ground beef. *J Food Prot* 2004; 67: 148-155.
119. Wei ZH, Peng QL, Lau BHS. Pycnogenol enhances endothelial cell anti-oxidant defences. *Redox Rep* 1997; 3: 219-224.
120. Bayeta E, Lau BHS. Pycnogenol inhibits generation of inflammatory mediators in macrophages. *Nutr Res* 2000; 20: 249-259.
121. Fitzpatrick DF, Bing B, Rohdewald P. Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 509-515.
122. Durackcova Z, Trebaticky B, Novotny V, et al. Lipid metabolism and erectile function improvement by Pycnogenol, extract from the bark of Pinus pinaster in patients suffering from erectile dysfunction-a pilot study. *Nutr Res* 2003; 23: 1189-1198.
123. Efthimiadis I, Tzanakari A, Tavidou A, Efthimiadis A, et al. Statins and other antioxidant agents in dyslipidaemia. *Lipid Disturbances Clinic*, 2nd Department of Internal Medicine, Aristotelian University of Thessaloniki, Hippokraton Hospital, Thessaloniki, Greece 2005; In press.
124. Lamm S, Schönlaue F, Rohdewald P. Prelox for improvement of erectile function: A review. *Eur Bull Drug Res* 2003; 11(3): 29-37.
125. Stanislavov R, Nikolova V. Sexual and reproductive parameters in aging males after treatment with Pycnogenol and L-arginine. *Int J Impot Res* 2002; 14(suppl 4): S65.
126. Stanislavov R, Nikolova V. Prelox plus testosterone for achieving fertilization in previously infertile men. *Eur Bull Drug Res* 2005; 13(1): 7-13.
127. Fallon B. Intracavernous injection therapy for male erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 833-845.
128. Bennet AH, Carpender AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program *J Urol* 1991; 146: 1564-1565.
129. Leungwattanakij S, Flynn V, Helstrom WJG. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28(2): 343-354.
130. MUSE (alprostadil): urethral suppository prescribing information. *Vinus Inc: Mountain view, Calif*; 1998.
131. Vrijhof HJ, Delaere KP. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. *Br J Urol* 1994; 74(1): 102-105.
132. Turner LA, et al. External vacuum devices in the treatment of erectile dysfunction: a one-year study of sexual and psychosocial impact. *J Sex Marital Ther* 1991; 17(2): 81-93.
133. Gomaa A, Shalaby M, Osman M, et al. Topical treatment of erectile dysfunction: randomised double blind placebo controlled trial of cream containing aminophylline, isosorbide dinitrate, and co-dergocrine mesylate. *B M J* 1996; 312: 1512-1515.
134. Wilson SK, et al. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999;162 (3 Pt 1): 715-718.
135. Impotence treatments: penile implants. *Erectile Dysfunction Institute*. 2003 [Web site]. <http://erectile-dysfunction-impotence.org/Erectile-Dysfunction-Treatment/Penile-Implants.html>.
136. Xatzichristou DG, Pescatori Es. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction. *Br J Urol* 2001; 88 (Suppl 3): 11-7.7.

Ἄνάγκη δ' οὐδὲ θεοὶ μάχονται
(Στην ἀνάγκη οὔτε οἱ θεοὶ ἀντιστέκονται)
Σιμωνίδης