



# فارماکو تراپی اختلال ارکشن

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

در ۲۰ سال گذشته تحقیق در فیزیولوژی نعوظ باعث افزایش اطلاعات درباره عوامل بیوشیمیایی و مکانیسم‌های داخل سلولی مسؤوّل انقباض و شل شدن عضله صاف اجسام غاری یا کورپوس کاورنوزوم شده و روشن شده که ED عمدتاً یک بیماری با منشأ عروقی است. از زمان پیدایش

اختلال ارکشن یا (ED) Erectile dysfunction به معنی ناتوانی در توفیق به نعوظ یا ابقاء یک نعوظ (ارکشن) برای ایجاد رابطه جنسی رضایت‌بخش می‌باشد. تعداد قابل توجهی از مردها از درجاتی از اختلال جنسی رنج می‌برند.



اسپیرونولاکتون به طور وابسته به دوز اشتهای جنسی را کاهش و گاهی ایجاد ED می‌کند (۳).

آنتی‌آندروژنها مثل سپیروترون و استروژنها در مردها اشتهای جنسی را شدیداً کاهش داده و ایجاد ED می‌کنند. آندروژنها در مردهایی که کمبود آندروژن داشته باشند باعث اصلاح میل جنسی و اصلاح اختلال ارکشن و انزال می‌شوند (۲).

تحقیق علوم پایه‌ای ED عمدتاً روی مکانیسم‌های شل شدن عضله صاف کورپوس کاورنوزوم متمرکز شده است (۱). امروزه در فارماکوتراپی برای ED از مکانیسم‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی استفاده می‌شود که باعث شل شدن بافت نعوظ می‌شوند تا بتوانند ایجاد ارکشن کافی برای فعالیت جنسی نرمال کند (۱).

### فیزیولوژی نعوظ نرمال

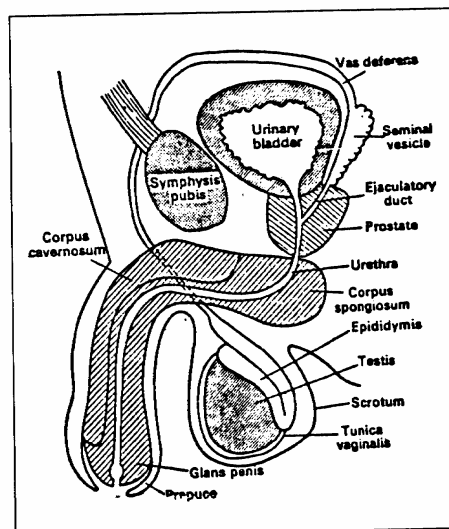
Penile erection (PE) وابسته به یک عمل متقابل بین سیستم عصبی مرکزی و محیطی است. برای فهمیدن ایتولوژی ED لازم است که مسیرهای عصبی و عروقی را که در حين PE ماموریت ویژه‌ای دارند شناخت. PE نرمال مستلزم سه روند سینرژستیک و همزمان است:

- ۱- افزایش جریان خون در شریانهای پنیس از طریق عصبی
- ۲- شل شدن عضله صاف کاورنوزوم
- ۳- ایجاد محدودیت در جریان خون وریدی از پنیس.

سیلدنافیل (ویاگرا) توجه به زمینه ED مجدداً زیاد شده و برای ایجاد نوآوریهای فارماکولوژیکی بیشتر در زمینه ED در مردها نیاز به اطلاعات کامل در باره فیزیولوژی ارکشن می‌باشد. به موجب اطلاعات مرکز مطالعات male Aging ماساچوست در ۳۹ درصد مردهای ۴۰ ساله و در ۶۷ درصد مردهای ۷۰ ساله ED شایع است. در گذشته عقیده بر این بود که ED عمدتاً نتیجه علل روانی غیر اختصاصی است ولی در سالهای اخیر معلوم شده که در اکثریت مردهای مبتلا به ED یک ایتولوژی عضوی را می‌توان مشخص نمود. گرچه بیماران می‌توانند مشکلات پزشکی متعدد داشته باشند ولی ED اورگانیک معمولاً همراه با ریسک فاکتورهای عروقی مثل آترواسکلروزین، زیادی فشار خون، دیابت شیرین، بیماری پیرونی و استعمال دخانیات می‌باشد. ترومای لگنی و جراحی لگنی (مثل برداشتن کامل پروستات یا مثانه) که باعث آسیب عروقی یا عصبی شود می‌تواند منجر به ED گردد. علاوه بر این، بعضی از داروها مثل بتا بلاکرها، مدرها، داروهای قلبی، هورمونها و ضد افسردگی‌ها می‌توانند ایجاد ED کنند (۱).  $\beta$ -بلاکرها در ۱۰ درصد بیماران اشتهای جنسی را کم کرده و در ۱۰ درصد آنها ایجاد ED می‌کنند (۳). با متیل دوپانینز به طور وابسته به دوز اشتهای جنسی کم شده و اختلال در ارکشن ایجاد می‌شود (۳). از داروهای مدر، مدرهای تیازیدی و لوپ روی اشتهای جنسی تأثیری ندارند ولی در ۵ درصد بیماران ایجاد ED می‌کنند.

(شکل ۱). اجسام غاری شامل یک شبکه عروقی سینوسی هستند که توسط شاخه‌های انتهایی شریان‌های کاورنوزال تغذیه می‌شوند. در حالت فلاسید (felaccid state) شبکه عضله صاف که سینوس‌های عروقی را نگه داشته است از لحاظ تنوس در حالت انقباض هستند و اجازه می‌دهند که فقط مقدار کمی جریان شریانی در پنیس وجود داشته باشد. در حالت ارکشن، آزاد شدن ناقل‌هایی از انتهاهای عصبی کاورنوزوم و آندونلیوم عضله صاف در پاسخ به تحریک جنسی، باعث می‌شود که عضله صاف کاورنوزومی شل شده و نهایتاً باعث PE شود (۱). پنیس توسط رشته‌های عصبی خودکار و سوماتیک عصب داده شده است. اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک از لگن با هم یکی شده و تشکیل اعصاب کاورنوز را می‌دهند که برای تنظیم کردن جریان خون در پنیس در ضمن PE وارد کورپوس کاورنوزوم می‌شود. شل شدن عضله صاف کورپوس کاورنوزوم توسط اعصاب کولینرژیک، اعصاب غیر آدرنرژیک غیرکولینرژیک (NANC)، نیتریک اکساید و سایر عواملی مثل VIP و CGRP واسطه‌گری می‌شود (شکل ۲). به علاوه گیرنده‌های استرس و گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین روی آندونلیوم تولید NO را تحریک می‌کنند (شکل ۲). NO آزاد شده از اعصاب NANC و آندونلیوم به سلول‌های عضله صاف نفوذ کرده و در آنجا با فرم محلول گوانیلات سیکلاز ترکیب شده غلظت cGMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد. افزایش

ED می‌تواند در نتیجه معیوب بودن هر یک از این سه روند (خواه به تنهایی و خواه به صورت مشترک) ایجاد شود (۱). پنیس شامل سه دسته بافت ارکتیل است که توسط بافت همبند از هم جدا می‌شوند. جسم اسفنجی منفرد مسئول حفاظت و نگهداری پیشابراه در طول سطح شکمی پنیس است (شکل ۱).



شکل ۱ - بافت‌های نعوظ پنیس و سیستم تولیدمثل مرد

زوج اجسام غاری (paired corpora cavernosa) که در پشت پنیس و در جوار هم قرار دارند به عنوان مخزن پر از خون عمل کرده و در حالت نعوظ به پنیس فرم مطلوب می‌دهد



پرخونی تا حدودی مربوط به افزایش جریان خون از شریان‌های اعضاء تناسلی خارجی است که تحت تأثیر اعصاب پاراسمپاتیک  $S_2, S_3, S_4$  و *nervi erigentes* است. به علاوه پیشنهاد شده که کاهش در برگشت ورید احتمالاً از طریق سیستم عصبی سمپاتیک وجود دارد که اگر این مکانیسم مهم باشد می‌تواند تفسیر کننده این موضوع باشد که چرا گاهی به دنبال سمپاتکتومی نقص ارکشن ایجاد می‌شود (۳).

رفتار جنسی و PE توسط عوامل عاطفی و ادراکی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در سطح CNS، سیستم‌های هیپوتالامیک و لیمبیک مسؤول جزء روانی PE هستند. در این نواحی پیام‌های ایجاد کننده PE باعث افزایش فعالیت در مسیرهای نخاع شوکی شده و این منجر به تورم پنیس از طریق اعصاب خودکار محیطی می‌گردد. در سطح سلول‌های محیطی تون عضله صاف تراپیکولار تعیین کننده حالت شل یا قامت کشیده پنیس می‌باشد. تعدل بین سیستم‌های منقبض کننده ( $\alpha$ -مئل) - آدرنوسپتور، آندوتلین، آنژیوتانسین و ترومیوکسان ( $A_2$ ) و سیستم پیام بر ثانویه گشاد کننده عروق (مثل آدنیلین سیکلاز - cAMP و گوانیلات سیکلاز - cGMP) تعیین کننده حالت پنیس و تون عضله صاف کورپوس کاورنوزا می‌باشد (۱).

یک عامل مهم دیگر که باید در پروسس نعوظ در نظر گرفته شود و در تون سرتاسری عروق پنیس دخالت دارد وجود کانال‌های بین سلولی موسوم به *gap junctions* در غشاءهای

cGMP باعث متأثر شدن پروسس‌های مختلف سلولی شده و نهایتاً منجر به شل شدن عضله صاف می‌گردد:

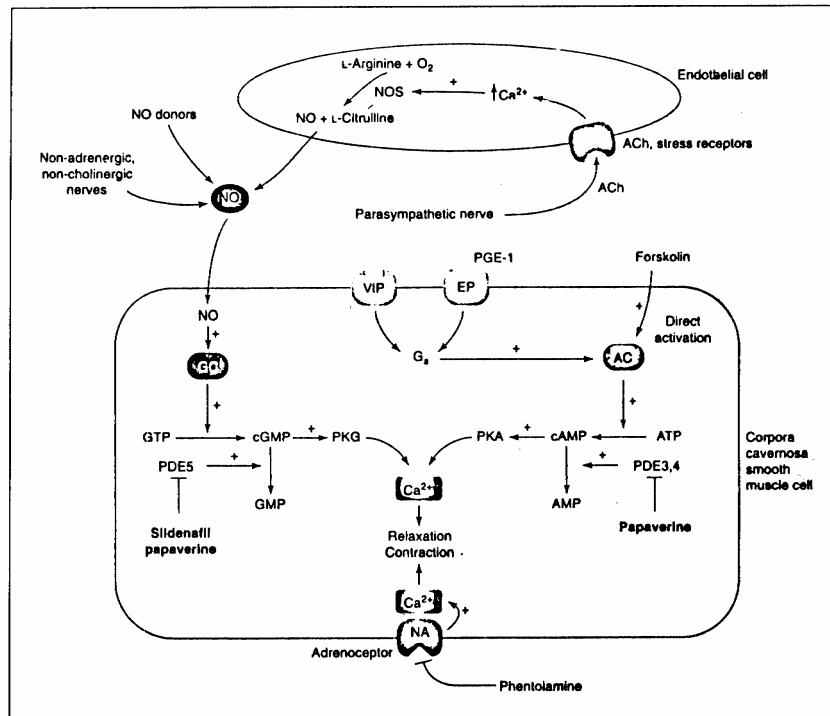
۱- فعال شدن PKG (پروتئین کیناز G وابسته به cGMP)

۲- فعال شدن کانال‌های یونی وابسته به cGMP که باعث کاهش کلسیم داخل سلولی از طریق به دام اندازی کلسیم یا خارج کردن کلسیم می‌گردد.

۳- باز کردن کانال‌های پتاسیم که موجب هیپرپلاریزه شدن سلول‌های عضله صاف کورپوس کاورنوزوم می‌شود.

۴- فعال شدن فسفاتازهای میوزین با زنجیر سبک (MLC).

فعالیت cGMP مثل مسیر cAMP، با هیدرولیز شدن آن توسط فسفودی‌استراز نوع ۵ خاتمه داده می‌شود. به علاوه، VIP، CGRP و مسیره‌های واسطه‌گری شده از طریق پروستاگلاندین‌ها که باعث افزایش غلظت cAMP داخل سلولی می‌شوند ممکن است در شل شدن عضله صاف پنیس شرکت داشته باشند (شکل ۲). افزایش جریان خون در شریان کورپورال منجر به افزایش فشار و حجم داخل جسم غاری شود. وقتی پنیس از لحاظ طول انبساط پیدا کرد نهایتاً فشار داخل جسم غاری زیادتر از شبکه وریدی زیر پوشش پنیس می‌شود و لذا آنرابین کپسول فیبروز و سینوزوئیدهای محیطی فشرده و این باعث انسداد ورید و نهایتاً تورم می‌شود (۱). بنابراین ارکشن نتیجه پرخونی موضعی در بافت اسفنجی نعوظ در پنیس است که این



شکل ۲ - مکانیسم‌ها و درمان‌های فارماکولوژیک دخیل در تنظیم تون عضله صاف کورپوس کاورنوزوم و PE. داروهایی که PE را تحت تاثیر قرار می‌دهند با حروف پررنگ‌تر در شکل نشان داده شده‌اند. پروستاگلاندین  $E_1$  ( $PGE_1$ ) و VIP آدنیلیل سیکلاز را فعال کرده و غلظت داخل سلولی cAMP را افزایش می‌دهد که منجر به شل شدن عضله صاف کاورنوزال و PE می‌شود. مهارکننده‌های فسفودی استراز (PDE) نوع ۳ و ۴ از تجزیه شدن cAMP به AMP جلوگیری می‌کنند. پاپاورین (که یک مهارکننده غیرانتخابی PDE است) هم از شکسته شدن cAMP و هم cGMP جلوگیری می‌کند که منجر به افزایش شل شدن عضله صاف و PE می‌گردد. Forskolin به‌طور مستقیم آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کند و لذا cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد. NO توسط اعصاب NANC و سلولهای آندوتلیال سنتز، به داخل سلولهای عضله صاف نفوذ کرده و گوانیلات سیکلاز را فعال نموده و لذا باعث افزایش cGMP درون سلولی می‌شود که نتیجه آن شل شدن عضله صاف کاورنوزال و PE می‌باشد. سلیدنافل (مهارکننده خوراکی PDE نوع ۵) شکسته شدن cGMP به GMP را مهار می‌کند. فنترولامین (که  $\alpha$ -بلاکر غیرانتخابی است) با مهار فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) و اینوزیتول تری فسفات، از افزایش کلسیم داخل سلولی جلوگیری کرده و باعث کاهش کلسیم داخل سلولی و شل شدن عضله صاف کاورنوزوم می‌شود.

استیل کولین = Ach، گیرنده پروستاگلاندین = EP، نیتریک اکساید سینتاز = NOS



تزریق داخلی کاورنوزم عوامل ازواکتیو از درمانهای موثر و معتبر برای درمان ED مردانه بوده است. عیبی که این روش درمانی دارد دردناک بودن تزریق، ایجاد هیپوتانسیون و یک واکنش فیبروتیک موضعی در پنیس است (۱). تزریق مستقیم عوامل ازواکتیو به داخل کورپوس کاورنوزوم، تحریکات سایکونورولوژیک اولیه را که برای آغاز PE ضروری هستند بای پس می‌کند و مستقیماً از طریق فعال کردن گیرنده‌های ویژه و سیستم‌های پیام بر ثانویه در سطح محیطی، باعث شل شدن عضله صاف اجسام غاری می‌شود. امروزه به خوبی روشن شده که پاسخ سلولهای عضله صاف در کاورنوزوم و تونیستیه عضله صاف در پنیس توسط cAMP و cGMP تنظیم می‌شود. غلظت cAMP و cGMP در داخل سلولها، با اندازه‌گیری فعالیت‌های نسبی آدنیلیل سیکلاز و گوانیلات سیکلاز و فعالیت‌های تخریبی cyclic nucleotide PDEs انجام می‌شود. بنابراین، این عوامل درمانی ازواکتیو که به‌طور داخل کاورنوزومی تزریق می‌شوند با استفاده از نوکلئوتیدهای حلقوی باعث شل شدن عضله صاف و نهایتاً PE می‌شوند (۱).

#### ۱- سیستم پیامبر ثانویه cAMP و PE

عوامل درمانی زیادی وجود دارند که باعث بالارفتن cAMP در کورپوس کاورنوزوم شده و برای درمان ED به‌کار می‌روند. عواملی که cAMP داخل سلولی را زیاد می‌کنند یا از طریق فعال کردن گیرنده‌های ویژه موجود در سطح

سلول‌های عضله صاف کاورنوزال می‌باشد (۱). ارتباط بین سلول‌های عضله صاف کورپوس کاورنوزوم اجازه به عبور و حرکت فیزیولوژیک یون‌های  $K^+$  و  $Ca^{2+}$  و پیام‌برهای ثانویه cGMP و cAMP می‌شود که باعث کنترل همزمان شل شدن یا منقبض شدن عضله صاف کورپوس کاورنوزوم‌ها می‌شود (۱). اهداف فارماکوتراپی برای درمان ED، پیدا کردن داروهای جدیدی است که سیستم‌های انقباضی را مهار کند (مثل آنتاگونیستهای  $\alpha$ -آدرنوسپتور) و یا باعث تحریک سیستم‌های ازودیلاتور (مثل  $PGE_1$ ) یا آزاد کنندگی‌های NO و فورسکولین یا افزایش فعالیت سیستم ازودیلاتور مثل مهارکننده‌های PDE و ژن درمانی است تا شل شدن عضله صاف اجسام غاری را زیاد کند. در این مقاله فارماکوتراپی‌های مختلف و مکانیسم‌های اثر آنها برای درمان ED را شرح می‌دهیم. این درمانها به دو دسته تقسیم می‌شوند. گروه اول به‌طور موضعی یعنی تزریق داخل اجسام غاری یا از راه پیشابراه انجام می‌شود. گروه دوم داروهای است که از راه خوراکی مصرف می‌شوند.

#### درمان ازواکتیو داخل کاورنوزوم و از راه پیشابراه

در اوایل دهه ۱۹۸۰، اولین بار Virag و Brindley کارایی بالینی تزریقات اینتراکاورنوزال عوامل فارماکولوژیک را به منظور ایجاد PE گزارش نمودند. از آن زمان،



سلول عمل می‌کنند. PGE به گیرنده ویژه PGE روی سلولهای عضله صاف کورپوس کاورنوزوم متصل شده و از طریق مکانیسم ارتباطی G-پروتئین و فعال شدن آدنیلیل سیکلاز منجر به بالا رفتن cAMP درون سلولی می‌شود. افزایش cAMP درون سلولی باعث فسفریله شدن و دفسفریله شدن سلسله عملیات اکتین-عضله صاف-میوزین می‌شود که نهایتاً شل شدن عضله صاف را به دنبال دارد. PGE علاوه بر اثر شل‌کنندگی مستقیم روی عضله صاف، با مهار کردن آزادی نورآدرنالین از طریق گیرنده‌های پیش‌سیناپسی موجود روی نورونهای حاوی نورآدرنالین باعث کم شدن تنگی عروق واسطه‌گری شده از طریق آدرنوسپتورها می‌شود.

آل پروستادیل فرم سنتتیک PGE<sub>1</sub> است. تزریق داخل کاورنوزوم PGE<sub>1</sub> امروزه موثرترین درمان دارویی اینتراکاورنوزال برای درمان Organic ED است و اولین دارویی بوده که برای تزریق داخل کاورنوزوم مورد تایید FDA قرار گرفته است. وقتی آل پروستادیل از راه داخل کاورنوزوم تزریق شد قسمت عمده آن در داخل کورپوس کاورنوزوم متابولیزه می‌شود. نیمه عمر آن ۵ تا ۱۰ دقیقه است.

دوز آل پروستادیل ۲/۵ میکروگرم داخل کاورنوزوم قبل از مقاربت است که بسته به پاسخ به ۱۰ تا ۲۰ میکروگرم افزایش داده می‌شود (۲).

لازم به یادآوری است که آل پروستادیل علاوه بر این که در درمان ED به‌کار می‌رود برای باز نگهداشتن موقتی کانال شریانی و نیز هیپرتانسیون اولیه ریوی و بیماری انسدادی شریان محیطی به‌کار می‌رود. دوز آل پروستال برای این منظور ۱/۰ میکروگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در دقیقه از طریق اینفیوژن داخل وریدی است تا پاسخ لازم ایجاد شود و سپس به حداقل دوز موثر کاهش داده می‌شود (۲).

آل پروستادیل به صورت محلولهای قابل تزریق حاوی ۵۰۰ میکروگرم در میلی لیتر و به صورت پلت‌های داخل پیشابراهی (intrauretral-administer pellet) حاوی ۱۲۵ میکروگرم وجود دارد (۲).

قابل توجه‌ترین عیب آل پروستادیل از راه داخل کاورنوزوم عبارت از ارکشن‌های دردناک (در ۷ تا ۵۰ درصد بیماران)، گرانی قیمت آن (یک میلی لیتر: ۱۷۹ دلار) و ترس از self-injection با سوزن است (۱ و ۲). در سال ۱۹۹۷، PGE<sub>1</sub> از راه داخل پیشابراهی با استفاده از یک سیستم دارورسانی جدید\* (MUSE) به‌کار رفت. این روش دارورسانی به داخل پنیس کمتر تهاجمی است و نیازی به مصرف سوزن ندارد (۱). PGE<sub>1</sub> داخل میزراهی از میزراه جذب شده و توسط عروق ارتباطی بین کورپوس اسفنجی میزراه و کورپوس کاورنوزوم به سرتاسر بافت نعوظ حمل می‌شود. اثر جانبی اصلی درد پنیس در ۱۱٪ بیماران می‌باشد (۱).

نورپپتید VIP را از زمانهای قدیم در PE دخیل



پروتئین نمی‌باشد بلکه مستقیماً قسمت کاتالیتیک آدنیل سیکلز را فعال می‌کند. فورس کولین همراه با سایر عوامل اینتراکاورنوزوم مثل  $PGE_1$ ، فنترولامین و پاپاورین برای درمان Vasculogenic ED مصرف شده است ولی برای درمان ED داروی خط اول نمی‌باشد. گزارش شده که فورس کولین داخل کاورنوزومی در ED مقاوم به فارماکوتراپی استاندارد با سه دارو موثر بوده است (۴) فورس کولین به علت سمیت حاصله از آن به دنبال مصرف مکرر در آمریکا مورد تایید قرار نگرفته است. فورس کولین یا colforsin تحت بررسی برای مصرف موضعی در گلوکوم است و اثر اینوتروپ مثبت و گشادکنندگی راههای هوایی دارد.

#### ۲- سیستم پیامبر ثانویه cGMP و PE

مدياتور اصلی برای شل شدن عضله صاف کورپوس کاورنوزوم و PE نیتریک اکساید است. در پنیس، NO از انتهای اعصاب و عروق خونی آزاد شده و سپس به داخل سلولهای عضله صاف نفوذ کرده و در آنجا گوانیلات سیکلز را فعال کرده و باعث افزایش غلظت cGMP می‌شود (شکل ۲). این پروسس، غلظت کلسیم را کاهش داده و منجر به شل شدن عضله صاف کاورنوزال و نهایتاً PE می‌گردد. فعالیت cGMP از طریق شکستن آن به GMP (توسط PDE نوع ۵ ویژه cGMP) خاتمه داده می‌شود. به علاوه، NO پمپ سدیم متصل به غشاء را فعال می‌کند که پتانسیل غشاء سلولهای عضله صاف را افزایش و نهایتاً باعث شل شدن عضله صاف می‌شود.

می‌دانستند. گیرنده‌های ویژه VIP در سلولهای عضله صاف کاورنوزوم نشان داده شده که از طریق ارتباط G-پروتئینی با آدنیل سیکلز باعث شل شدن عضله صاف می‌گردد. گرچه VIP در حالت ایستای پنیس نقش بازی می‌کند ولی وقتی به تنهایی تزریق می‌گردد ارکشن کافی ایجاد نمی‌کند، اما وقتی با فنترولامین همراه شود کارایی تقریباً معادل  $PGE_1$  داخل کاورنوزوم دارد و حسنی که دارد درد پنیس ایجاد نمی‌کند (۱).

پپتید ۳۷ اسید آمینه‌ای CGRP یک وازودیلاتور قوی است که سلولهای عضله صاف کورپوس کاورنوزا را با هیپرپلاریزه کردن غشاء آنها از طریق باز کردن کانالهای  $K^+$  و فعال کردن آدنیل سیکلز و افزایش cAMP داخل سلولی شل می‌کند. وقتی CGRP به‌طور داخل کاورنوزوم برای درمان ED به‌کار می‌رود، جریان خون شریانی به صورت وابسته به دوز زیاد می‌شود. همراه سازی  $PGE_1$  و CGRP به‌عنوان یک درمان داخل کاورنوزومی به صورت یک درمان با موفقیت متوسط به‌کار رفته ولی برای تعیین کارایی این توام درمانی جهت درمان فارماکولوژیک ED، مطالعات بیشتری را نیاز دارد (۱).

فورس کولین (Forskolin) آلکالوئید گیاهی است که نشان داده شده مستقیماً باعث فعال شدن آدنیل سیکلز می‌شود و باعث افزایش غلظت cAMP درون سلولی می‌شود فورس کولین برعکس  $PGE_1$  وابسته به فعال شدن G-

کشف NO به عنوان یک ناقل عصبی مسؤول برای PE باعث شده که دو گروه دارویی فارماکولوژیک برای درمان ED به کار روند: آزادکننده های NO و عواملی که باعث افزایش غلظت cGMP کاورنوزال می شوند (مهارکننده های PDE).

لینزیدوماینر (Linsidominer) یا SIN-1 متابولیت فعال داروی ضد آنژیینی به نام مولزیدوماین است. وقتی SIN-1 به داخل پنیس تزریق می شود و در آنجا به صورت غیر آنزیماتیک NO آزاد می کند که آن هم به نوبه خود به آدنیلات سیکلاز متصل شده و cGMP را در داخل سلولهای کاورنوزوم افزایش می دهد.

SIN-1 با تحت تاثیر قرار دادن  $Na^+/K^+-ATP_{ase}$  غشاء سلول را هیپرپلاریزه می کند و لذا باعث می شود که سلولهای عضله صاف کاورنوزوم در برابر انقباض واسطه گری شده از طریق  $\alpha$ -آدرنوسپتور غیر حساس باشد. SIN-1 در اکثر بیماران باعث tumescence می شود. در بیشتر از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به ED ایجاد ارکشن کامل می کند. با این دارو هیچ واکنش جانبی موضعی یا سیستمیک گزارش نشده است ولی برای ایجاد PE رضایت بخش جهت مقاربت کمتر از  $PGE_1$  کارایی دارد. SIN-1 برای مصرف در آمریکا تایید نشده و بررسی های بالینی بیشتری لازم است تا پتانسیل SIN-1 و سایر آزادکننده های NO را به عنوان درمان برای بیماران مبتلا به ED ارزیابی کند.

بنابراین پاپاورین همراه فنتولامین و  $PGE_1$  مصرف می شود تا سمیت و پریاپیسم را کاهش دهد (۱). پاپاورین در پزشکی در موارد درمان دیگری مثل درمان اسپاسم شریانی، ایسکمی میوکاری ناشی از اسپاسم عروق یا آریتمی مورد مصرف دارد (۲).

### ۳- آنتاگونیستهای $\alpha$ -آدرنوسپتور

فنتولامین که یک آنتاگونیست غیرانتخابی  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  آدرنوسپتورها است سالها به عنوان عامل اینتراکاورنوزوم تراپی به کار رفته ولی وقتی تنها مصرف شود توانایی کمتری برای ایجاد PE دارد و به این جهت به صورت همراه با پاپاورین و آلپروستادیل مصرف می شود. بیشترین اثر جانبی آن هیپوتانسیون سیستمیک و تاکی کاردی است. به صورت آمپولهای ۵ میلی گرمی وجود دارد (۱ و ۲).

۱۶/ رازی. سال دوازدهم. شماره ۵. خرداد ۸۰

## درمانهای فارماکولوژیک خوراکی

در گذشته درمان خط اول برای درمان ناتوانی جنسی در مردهایی که از ED رنج می‌برند مصرف داخل کاورنوزومی و داخل میزراهی داروها بود در حالی که امروزه با دسترسی به عوامل فارماکولوژیک که داروهای Oral erectogenic هستند، داروهای گروه اول جزء درمانهای خط دوم و در پشت سر داروهای خوراکی قرار گرفته‌اند. در گذشته ترس از تخریقات و عوارض بعدی درمان داخل کاورنوزوم باعث می‌شد که تعداد زیادی از بیماران به دنبال درمان نباشند ولی با کشف درمانهای خوراکی، آگاهی عمومی درباره ED زیاد شده و درمان آن آسانتر شده است. بنابراین، داروهای جدید خوراکی که از طریق تحریک مرکزی و تسهیل محیطی ارکشن (با استفاده از مسیر NO-cGMP) عمل می‌کنند می‌توانند علی‌البدل‌های غیرتهاجمی برای درمان ED باشند (۱).

## ۱- مهارکننده‌های خوراکی فسفودی استراز

فسفودی استرازها گروهی از آنزیم‌های داخل سلولی دخیل در شکستن ملکولهای cAMP و cGMP هستند. حداقل ۹ گروه از آنزیم‌های PDE در بدن انسان شناسایی شده که نشان می‌دهد هر عضو یا بافتی دارای آنزیم‌های PDE ویژه خود می‌باشد. در عضله صاف کاورنوزال انسان، ۴ نوع آنزیم PDE شناسایی شده است: PDE<sub>2</sub> و PDE<sub>3</sub> و PDE<sub>4</sub> و PDE<sub>5</sub>، که آنزیم آخری حداکثر فعالیت را برای هیدرولیز cGMP در

سلولهای عضله صاف کورپوس کاورنوزوم دارد. سیلدنافیل سیترات (ویاگرا) که مهارکننده خوراکی نوع ۵ فسفودی استراز است یک داروی سالم و موثر برای درمان ED می‌باشد. مکانیسم اثر آن نیازمند حضور رشته‌های عصبی سالم آزادکننده NO و آندوتلیوم سالم کورپوس کاورنوزوم است. این دارو از شکسته شدن ملکول cGMP که ضمن تحریک جنسی در اثر تولید NO از مشاء عصبی و آندوتلیال، ساخته می‌شود جلوگیری می‌نماید. افزایش غلظت cGMP باعث افزایش شل شدن عضله صاف کاورنوزال می‌شود. ذکر این نکته مهم است که سیلدنافیل در عدم حضور تحریک جنسی (absence of sexual stimulation) و یا در بیمارانی که مبتلا به بیماری عروق هستند (مثل دیابتی‌ها و بیمارانی که پروستاتکتومی رادیکال شده باشند) و در آنها تولید NO آسیب دیده است موثر نخواهد بود. به علاوه مصرف سیلدنافیل در بیماران قلبی که نیترات دریافت می‌کنند ممنوع است چون خطر هیپوتانسیون شدید وجود دارد، ولی در بیمارانی که سایر داروهای ضدزیادی فشار خون دریافت می‌کنند به عنوان داروی سالم شناخته شده است. سردرد، برافروختگی، اختلالات زودگذر بینایی و سوء هاضمه از مهمترین عوارض جانبی سیلدنافیل هستند. در آمریکا سه نوع مهارکننده PDE نسل دوم (جدید) برای درمان ED در حال بررسی بالینی (فاز III) هستند که امید می‌رود این داروهای خوراکی اثرات جانبی کمتری داشته

باشند. در حال حاضر دارویی که با مهار فسفودی استراز ویژه شکستن cAMP عمل کند برای درمان ED در دسترس نمی‌باشد ولی آنزیم‌های PDE نوع ۳ و ۴ در کورپوس کاورنوزوم وجود دارد و لذا در آینده باید در انتظار مصرف مهار کننده‌های اختصاصی شکستن cAMP برای درمان ED باشیم (۱).

## ۲- آنتاگونیست‌های خوراکی $\alpha$ -آدرنوسپتور

فعال شدن  $\alpha$ -آدرنوسپتورها باعث فروکش فعالیت erectile می‌شود و تون انقباضی کورپوس کاورنوزوم پنیس در حالت فلاسید را واسطه‌گری می‌کند. در بیماران مسن، افزایش فعالیت سیستم  $\alpha$ -آدرنوسپتور در عضله صاف ترابکولار کورپوس کاورنوزوم باعث ED می‌شود. این فعالیت  $\alpha$ -آدرنوسپتور، از طریق  $\alpha_1$ -آدرنوسپتورهای پس‌سیناپسی و  $\alpha_2$ -آدرنوسپتور پیش‌سیناپسی موجود در انتهای اعصاب آدرنرژیک تنظیم می‌شود. بلاک این گیرنده‌های آلفا باعث کاهش فانکشن انقباضی سلولهای عضله صاف کورپوس کاورنوزوم شده و لذا ارکشن را تسهیل می‌کند. در ضمن اجازه به مدیاتورهای ازواکتیو آندوژن مثل NO و پروستاگلاندین‌ها می‌دهد تا خاصیت ازودایلاتوری خود را بدون یک مخالف نشان دهند.

یوهیمین که یک  $\alpha_2$ -آدرنوسپتور آنتاگونیست با اثرات مرکزی و محیطی است چندین دهه به‌عنوان یک داروی خوراکی در

درمان اختلال جنسی مردانه به‌کار رفته است، ولی در مطالعات کنترل شده با دارونما اثرات سودمند محدودی نشان داده است. دوز مورد مصرف یوهیمین ۵/۴ میلی گرم سه بار در روز می‌باشد. اخیراً فنتولامین خوراکی (یک آنتاگونیست  $\alpha$ -آدرنوسپتور غیرانتخابی) برای اصلاح ارکشن در بیماران مبتلا به ED سایکوژنیک و آرتروژنیک خفیف پیشنهاد شده است. احتمال دارد که در آینده، کنترل فارماکولوژیک بیماران مبتلا به ED از آنتاگونیستهای  $\alpha$ -آدرنوسپتور همراه با سایر داروهای تسهیل کننده شل شدن عضله صاف کورپوس کاورنوزوم استفاده شود (۱).

## ۳- آگونیستهای گیرنده دوپامین

گیرنده‌های دوپامین (بویژه گیرنده‌های  $D_2$ ) مستقر در هسته پاراونتریکولار و medial preoptic area در هیپوتالاموس در رفتار جنسی دخیل هستند. آپومورفین (که یک آگونیست  $D_1$  و  $D_2$  است) فعال شدن انتهای عصبی حاوی 5HT و اوکسی توسینرژیک را که به نخاع شوکی ختم می‌شوند آغاز می‌کند. مصرف خوراکی این دارو به علت متابولیسم کبدی زیاد آن چندان اثر مطلوب ندارد. اخیراً نشان داده شده که فرمولاسیون زیرزبانی آپومورفین در اصلاح فانکشن ارکشن در بیماران مبتلا به ED سایکوژنیک متوسط تا شدید موثر است. عادی‌ترین عارضه جانبی آپومورفین زیرزبانی با دوزهای زیاد تهوع و استفراغ می‌باشد. جالب این که بیماران که



پنیس انجام گیرد. بعد کریست و همکارانش نشان دادند که تزریق hslo cDNA که حاوی رمز کانال  $k^+$  - maxi عضله صاف انسان است به کورپوس کاورنوزوم موش صحرایی می‌تواند باعث افزایش ساخته شدن gap junction شده و پاسخ ارکشن در برابر تحریک عصبی را در موش‌های صحرایی مسن افزایش دهد. اخیراً نشان داده شده که انتقال ژن آندوتلیال NOS در موش‌های صحرایی باعث برگشت فانکشن ارکشن وابسته به سن می‌شود. این مطالعات جدید و ابتکاری این اندیشه را تقویت می‌کند که انتقال *in vivo* ژن می‌تواند اثرات فیزیولوژیک سودمند روی PE داشته و می‌تواند فارماکو تراپی آتی برای ED باشد (۱).

زیرنویس:

\* MUSE = medicated urethral system for erection

منابع:

1. Bivalacqua TJ. Pharmacotherapy for erectil dysfunction. *Trend In Pharmacol*, 2000; 21: 484 - 489.
2. Ellsworth AJ. Alprostadil, in: *mosby's medical drug reference*; 1999: 20 - 21
3. Fairburn CG. Sexual problems and their management; 1993: 5 - 15
4. Mulhall JP. Intracavernosal foskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3 - agent pharmacotherapy. *J Urol*. 1997; 158: 1752 - 1758
5. Sharifzadeh M. Alterations of bromocriptine induced penile erection by chronic lithium in rats. *J Psychopharmacol*. 1996; 10(2): 157 - 161

دچار تهوع می‌شوند، نسبت به این اثر دارو تولرنس پیدا می‌کنند چون تهوع و استفراغ اکثراً فقط در چند دفعه اولیه مصرف ایجاد می‌شود. در حال حاضر آپومورفین در مرحله III بررسی‌های بالینی است و انتظار می‌رود که در یکی دو سال آینده برای تایید به FDA پیشنهاد شود (۱). بررسی‌های فارماکولوژیک در حیوانات نشان داده که بروموکریپتین (آگونست گیرنده‌های  $D_2$  - دوپامینی) در حیوانات ایجاد PE می‌کند (۵).

### مداخله‌های فارماکولوژیک آتی

#### ژن درمانی برای ED

سوماتیک ژن تراپی را می‌توان به این صورت تعریف نمود که عبارت از وارد کردن مواد ژنتیکی به داخل سلول‌های ویژه به صورت *in vivo* و لذا تغییر دادن بیان ژن آن سلول‌ها و ایجاد اثر درمانی می‌باشد. پیشنهاد شده که پنیس به خاطر موقعیت خارج از بدن بودن آن، آسان بودن دسترسی به آن و سرعت ترن اور کم سلول‌های عضله صاف عروق آن یک عضو ایده آل برای ژن درمانی است و اجازه می‌دهد که یک ژن مطلوب به مدت طولانی و بدون تحت تاثیر قرار دادن جریان خون سیستمیک در آنجا بیان شود. هر نوع ژن درمانی در بیماری‌های انسانی نیاز به یک ژن تراپوتیک دارد. گاریبان و همکارانش اولین بار نشان دادند که با استفاده از naked cDNA که حاوی رمز لازم برای NOS ایندیوسیل پنیس باشد ژن درمانی می‌تواند در