

Fosfodiesteraza tipa 5 i sildenafil

Phosphodiesterase Type 5 and Sildenafil

Branimir Šincek

Pliva Hrvatska d.o.o.

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Sažetak Brojni fiziološki procesi u stanicama regulirani su unutarstaničnim signalnim putovima. U velik broj signalnih kaskada uključeni su ciklički nukleotid-monofosfati o čijoj količini ovisi usmjerenost procesa u stanicama. Fosfodiesteraze su enzimi besprimjerne građe među ostalim enzimima koji imaju ulogu održavanja fizioloških razina cikličkih nukleotida u stanicama. Ciklički gvanozin-monofosfat (cGMP) ima veliku važnost u regulaciji tonusa glatkih mišića krvnih žila. Sildenafil je prvi oralni selektivni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) koji svojim mehanizmom djelovanja povećava količinu cGMP-a, a posredno time smanjuje količinu kalcijevih iona u stanicama glatkih mišića, što rezultira relaksacijom muskulature. Ovo svojstvo sildenafilu iskorištava se u liječenju patoloških stanja ili bolesti, kao što su erekcijska disfunkcija i plućna hipertenzija uzrokovana hipoksijom, koje su posljedica smanjenja unutarstanične količine cGMP-a što je uzrokuje povećana aktivnost PDE5.

Ključne riječi: ciklički gvanozin-monofosfat, fosfodiesteraza tipa 5, sildenafil, erekcijska disfunkcija, plućna hipertenzija inducirana hipoksijom

Summary Numerous physiological cellular processes are regulated by intracellular signal pathways. Cyclic nucleotide monophosphates, whose levels determine intracellular processes, are incorporated into a high number of signal cascades. Phosphodiesterases are the enzymes of unique structure whose role is to maintain the physiological cellular levels of cyclic nucleotides. Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) plays an important role in the regulation of vascular smooth muscle tone. Sildenafil is the first oral selective inhibitor of phosphodiesterase type 5 (PDE5). It increases the cGMP levels and thus indirectly reduces the quantity of calcium ions in smooth muscle cells, which results in muscle relaxation. This property of sildenafil is employed in the treatment of pathological conditions or diseases such as erectile dysfunction and hypoxia-induced pulmonary hypertension, which result from reduced cellular cGMP levels due to the increased PDE5 activity.

Key words: cyclic guanosine monophosphate, phosphodiesterase type 5, sildenafil, erectile dysfunction, hypoxia-induced pulmonary hypertension

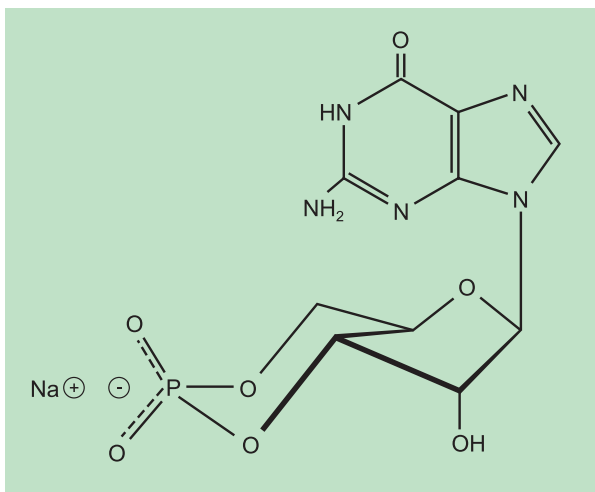
Zanimanje za ulogu enzima fosfodiesteraze (PDE) u putovima unutarstanične signalizacije ponajviše je proizašlo iz želje da se rasvijetli njihova uloga u vazomotornim mehanizmima kontrole krvnog tlaka, a sve s ciljem otkrivanja novih i boljih antihipertenziva. S tim ciljem sintetiziran je i sildenafil, inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), kao vazodilatacijski antihipertenziv. Međutim, pokazalo se da on nema značajniji utjecaj na snižavanje sistemskoga krvnog tlaka, ali zato izvrsno djeluje na poboljšanje erekcijske funkcije. Tako je od željenog lijeka za liječenje hipertenzije sildenafil dobio novu indikaciju. To je rezultiralo malom revolucijom na području liječenja erekcijske disfunkcije (ED) te ne samo da se promijenio terapijski pristup ovom poremećaju već se o samom problemu počelo više raspravljati i on je prestao biti tabu tema.

Sildenafil (Dinamico®, PLIVA) snažan je inhibitor cikličkog gvanozin-monofosfat-specifičnog enzima fosfodiesteraze tipa 5. Fosfodiesterazom tipa 5 osobito

su bogati glatki mišići u kojima je ovaj enzim jedna od komponenti cikličke gvanozin-monofosfat-signalne kaskade. Teme ovog članka su: karakteristike fosfodiesteraze tipa 5, njezin odnos s drugim tipovima fosfodiesteraza, uloga u signalnim putovima ovisnim o cikličkom gvanozin-monofosfatu i njezina inhibicija sildenafilom.

Ciklički gvanozin-monofosfat

Ciklički gvanozin-monofosfat (cGMP) čest je glavni cilj u signalnoj transdukciji (1). Ta tvrdnja proizlazi iz činjenice da su većina nelitičkih fizioloških učinaka dušičnog oksida (NO) te svi dosad znani učinci natriuretčkih peptida i gvanozin-monofosfata posredovani cGMP-om (slika 1). U odnosu na klasične regulacijske uloge cGMP-a kao što su: stimulacija relaksacije glatkih mišića (vaskularnih i visceralnih), neutrofilna degranulacija, inhibicija agregacije trombocita i



Slika 1. Strukturna formula cGMP-a

pokretanje vidne signalne transdukcije, brojne druge fiziološke uloge još su mu uvijek nedovoljno poznate (2, 3). Uz već poznate unutarstanične receptore za cGMP, a to su: protein kinaze ovisne o cGMP-u (PKG), ionski kanali s voltažnim vratima ovisni o cikličkom nukleotidu i fosfodiesteraze koje vežu cGMP, cGMP je najvjerojatnije ukriženo povezan sa signalnim putovima cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) svojim vezanjem na cAMP-vezivna mjesta u cAMP-receptorima kao što su npr. protein kinaze ovisne o cAMP-u (PKA). Tkivne razine cGMP-a određene su ravnotežom između aktivnosti gvanilat-ciklaze (GC), koja katalizira nastanak cGMP-a iz gvanozin-trifosfata (GTP) i cikličkih nukleotid-fosfodiesteraza, koje kataliziraju razgradnju cGMP-a u GMP. Kombinacija stimulatora gvanilat-ciklaze i inhibitora cGMP-specifične fosfodiesteraze, kao što je sildenafil, rezultira sinergističkim utjecajem na tkivnu razinu cGMP-a.

Fosfodiesteraze

Fosfodiesteraze su prvi otkrili Sutherland i suradnici. Superporodica PDE dijeli se u dva velika razreda (I i II) koji nemaju prepoznatljivu aminokiselinsku sekvencijsku sličnost (5). Razred I uključuje sve poznate PDE sisavaca i obuhvaća najmanje 10 identificiranih porodica koje su produkti različitih gena (6, 7). Neke PDE su visokospecifične za hidrolizu cAMP (PDE4, PDE7 i PDE8), neke su visoko cGMP-specifične (PDE5, PDE6 i PDE9), dok neke pokazuju mješovitu specifičnost (PDE1, PDE2, PDE3 i PDE10). Sve karakterizirane PDE sisavaca su dimeri, no važnost dimerne strukture za funkciju u svakoj od PDE je nepoznata (8). Svaka PDE ima konzervativnu katalitičku domenu (približno 270 aminokiselina s visokim stupnjem konzervacije aminokiselinske sekvence, 25–30%) blizu koje je smješten terminalni, karboksilni kraj njihove regulacijske domene (9). Aktivatori nekih PDE upozorili su na postojanje autoinhibitornih domena smještenih unutar strukture enzima.

Fosfodiesteraze razgrađuju (hidroliziraju) ciklički nukleotid-3'-5'-fosfodiestersku vezu između fosforog i kisikova atoma u položaju 3' nukleofilnim napadom hidroksilne skupine katalitičke domene enzima. To je posljedica prisutnosti dvaju čvrsto vezanih dvovaljanih iona cinka (Zn^{2+}) koji održavaju položaj hidroksilne skupine u položaju za nukleofilni napad. Katalitička domena svih poznatih PDE sisavaca sadržava dvije sekvence složene po duljini od kojih svaka nalikuje na Zn^{2+} -veznu stranu metal-endoproteaze kao što je npr. termolizin. PDE5 specifično veže cinkove ione. Katalitičku aktivnost PDE4, PDE5 i PDE6 pojačavaju submikromolarne koncentracije Zn^{2+} (10). Katalitički mehanizam cijepanja fosfodiesterskih veza cikličkih nukleotida PDE enzima sličan je mehanizmu nekih proteaza koje cijepaju amidne estere peptida, no prisutnost dvaju cinkovih iona u fosfodiesterazama, smještenih na gore opisan način, besprimjerno je u drugim enzima.

Krajem 50-ih godina prošloga stoljeća Sutherland i Rall sa suradnicima prvi su opisali mehanizme kojima kofein pojačava utjecaj glukagona, stimulatora adenilat-ciklaze, na nakupljanje cAMP-a i glikogenolizu u jetri djelujući kao inhibitor cAMP-fosfodiesterazne aktivnosti. Od tada su kemičari sintetizirali tisuće inhibitora PDE uključujući do danas najčešće rabljeni 3-izobutil-1-metilksantin (IBMX). Mnogi od tih spojeva, kao što je kofein, neselektivni su i inhibiraju mnoge porodice fosfodiesteraza. Važna prednost u istraživanju fosfodiesteraza bila je otkriće/dizajn porodično specifičnih inhibitora kao npr. PDE4-inhibitora roliprama i PDE5-inhibitora sildenafili.

Precizna usklađenost funkcija PDE važna je za održavanje fizioloških razina cikličkih nukleotida unutar stanica. Povećanje cGMP-a 2-4 puta iznad fizioloških granica obično rezultira maksimalnim fiziološkim odgovorom. Postoje tri glavna puta regulacije funkcije PDE, i to preko:

1. količine, tj. dostupnosti supstrata, npr. stimulacija aktivnosti PDE nakon povećanja razine cikličkih nukleotida ili npr. promjena redoslijeda hidrolize zbog kompeticije između cikličkih nukleotida kod fosfodiesteraza miješane specifičnosti (6),
2. izvanstaničnih signala koji mijenjaju unutarstaničnu signalizaciju, npr. inzulin koji stimulira aktivnost PDE3, fotoni u transdukcijskom sistemu oka koji stimuliraju PDE6, interakcija kalcijevih iona (Ca^{2+}) s kalmodulinom što stimulira PDE1 itd. (6) i
3. principa povratne sprege, npr. fosforilacija PDE1, PDE3 ili PDE4 katalizirana s PKA nakon povećanja koncentracije cAMP-a, alosteričko vezanje cGMP-a na PDE2 nakon povećanja njegove koncentracije, što dovodi do smanjenja njegove koncentracije i cAMP-a, ili pak promjena količine PDE proteina (PDE3 ili PDE4) kao posljedica desenzibilizacije na supstrat

pri kroničnoj izloženosti cAMP-nastajućim supstancijama ili promjena u razvojnog odnosu enzima što se najčešće uočava kod PDE5 (11).

Unutar superporodice PDE, četiri (PDE2, PDE5, PDE6 i PDE10) od deset porodica imaju cGMP-visokospecifična alosterička (nekatalitička) cGMP-vezna mjesta i katalitička mjesta varijabilne specifičnosti za supstrat. Svaki od monomera ovih dimernih cGMP-veznih fosfodiesteraza posjeduje dva homologna cGMP-vezna mjesta (čini ih približno 110 aminokiselina) koja se nalaze u redu jedno za drugim, a smještena su na amino-terminalnoj strani proteina (5).

Vežanje cGMP-a na alosterička mjesta PDE2 stimulira hidrolizu cGMP-a, ali i cAMP-a, na katalitičkoj strani enzima. Kada su na enzim vezani istoimeni supstrati, radi se o procesu negativne povratne sprege u procesu regulacije tkivne razine supstrata. U drugom slučaju, gdje su supstrati različiti, govorimo o pozitivnoj kooperativnoj kinetici. Ovo svojstvo PDE2 potvrdilo je ukriženu povezanost nekih unutarstaničnih signalnih putova vezanih uz cAMP i cGMP.

Vežanje cGMP-a na alosteričku stranu PDE6 enzima nema direktan utjecaj na hidrolizu na katalitičkoj strani, već da bi se ona dogodila, tako aktiviran enzim mora sa svojom γ -podjedinicom stupiti u interakciju s GTP-transducin-kompleksom. Svi ovi događaji rezultiraju podraživanjem vidnih štapića oka.

Fosfodiesteraza tipa 5

Fosfodiesterazu tipa 5 otkrili su Corbin i Francis tijekom traganja za cikličkim nukleotid-veznim proteinima, koji nisu ciklički nukleotid-ovisne proteinkinaze, u plućnom tkivu. cGMP-specifičnu PDE aktivnost u plućima također su opisali i Davis i Kuo, a Hamet i Coquil karakterizirali su cGMP-vezne, cGMP-specifične PDE u trombocitima. Kasnije je utvrđeno da se u svim slučajevima radilo o istom enzimu.

Tkivna distribucija enzima PDE5 u stanicama je u koincidenciji s distribucijom enzima PKG što upućuje na to da oba čine međuovisan sistem unutar staničnoga signalnog puta. Dokaz tomu je i to da je *in vitro* PKG izvrstan fosforilator PDE5 (13). Najviše PDE5 prisutno je u glatkim mišićima kavernoznih tijela penisa, u nižim koncentracijama nalazi se u trombocitima, vaskularnim i visceralnim glatkim mišićima i skeletnim mišićima.

Kao što je već navedeno, PDE5 je dimer, kao i ostali članovi PDE superporodice, kod kojeg na svakome monomeru razlikujemo regulacijski i reakcijski dio. Regulacijski dio je dio na amino-terminalnoj strani monomera, a čine ga: fosforilacijsko mjesto, dva alosterička cGMP-vezna mjesta i dimerizacijski dio (mjesto spoja s drugim monomerom). Reakcijski dio je dio na karboksi-terminalnoj strani monomera, a sadržava katalitičku domenu koju čine dva Zn^{2+} -vezna mjesta i cGMP-vezno mjesto. Da bi PDE5 razgradio svoj supstrat (cGMP), supstrat prvo mora zaposjesti alosteričku domenu regulacijskog dijela,

a PKG mora fosforilirati enzim što će dovesti do konformacijske promjene reakcijskog dijela enzima i otkrivanja katalitičke domene prema cGMP-veznom mjestu na koje dolazi supstrat koji se potom deciklizira (12, 13). Funkciju PDE5 enzima regulira dostupnost, tj. koncentracija supstrata unutar stanice.

Klasični PDE inhibitori i kompetitivni, selektivni ciklički nukleotid-analozi cGMP-a stupaju u interakciju samo s reakcijskim dijelom PDE5, a ne i s regulacijskim dijelom enzima. Red potencije inhibicije nekih PDE inhibitora za PDE5 je ovaj: sildenafil > zaprinast > dipiridamol > IBMX > cilostamid > teofilin > kofein > rolipram (16).

Ereksijska disfunkcija i sildenafil

Seksualna stimulacija potiče fiziološko pokretanje i trajanje erekcije. Spolno uzbuđenje uzrokuje povećano otpuštanje NO s nekolinergičkih i neadrenergičkih parasimpatičkih živčanih završetaka u stijenkama arterija i kavernoznim tijelima penisa (17). Nešto NO se također otpušta i iz njihovih endotelnih stanica. NO difundira u stanice glatkih mišića stijenki krvnih žila i sinusoida te stimulira citoplazmičku gvanilat-ciklazu na povećanu produkciju cGMP-a. Povećanje cGMP-a i cAMP-a uzrokuje erekciju, no uloga cAMP-a u ovom procesu nije posve jasna. Alprostadil (prostaglandin E_1 , PGE_1) i vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) mogu povećati razinu cAMP-a i uzrokovati relaksaciju stanica glatkih mišića penisa *in vitro*. Intrakavernozne injekcije PGE_1 uzrokuju potpunu erekciju *in vivo*, nasuprot VIP-u koji uzrokuje samo djelomično nabreknuće. PKA je pretpostavljeni unutarstanični receptor za cAMP važan u mehanizmu održanja čvrstoće erekcije, no moguće je da su neki efekti cAMP-a uzrokovani i ukriženom aktivacijom PKG. PKG vrši fosforilaciju membranskih proteina stanica glatkih mišića (fosfolambina, inozitol-trifosfat receptora, Ca^{2+} -ATP-aza, Ca^{2+} -kanala, K^+ -kanala, fosfoprotein-fosfataza i drugih proteina) što izaziva njihovu konfiguracionu promjenu, posebice na Ca^{2+} -kanalima ovisnim o naboju. Posljedica toga je povećani izlazak Ca^{2+} i sniženje njegove koncentracije u stanicama glatkih mišića koje se potom relaksiraju (4).

Nakon prestanka seksualne stimulacije, spušta se razina NO što se otpušta iz parasimpatičkih živaca te se stoga snizuje razina cGMP-a u glatkim mišićima jer se smanjuje njegova sinteza preko GC koja je ujedno u korelaciji s njegovom razgradnjom preko PDE5. Stanice se vraćaju u više kontrahirano stanje, a penis postaje sve mekši zbog reduciranog dotoka krvi u kavernozna tijela.

Promjene u bilo kojem od faktora: psihološkom, hormonalnom, neurološkom, vaskularnom ili kavernoznom, uzrokuju neki od stupnjeva ereksijske disfunkcije u oko 50% muškaraca u dobi od 40 do 70 godina.

Stanice glatkih mišića krvnih žila, uključujući one u penisu, bogate su enzimima PKG i PDE5, glavnim unutarstaničnim receptorima za cGMP. Budući da je odavno bilo poznato da povećanje koncentracije cGMP-a uzrokuje relaksaciju stanica glatkih mišića krvnih žila, pojavio se interes za razvoj oralnih inhibitora PDE5 koji će blokirati razgradnju cGMP-a. To je predviđalo razvoj takvih supstancija koje će biti korisne u terapiji hipertenzije i angine pektoris. Očit izbor za početak proučavanja bila je supstancija sildenafil. On je snažan i reverzibilan inhibitor PDE5 porodice enzima ($IC_{50} \sim 4 \text{ nM}$) (16). U inicijalnim kliničkim pokusima za određivanje učinkovitosti sildenafilu u terapiji angine pektoris, muški bolesnici su izvijestili da lijek uzrokuje erekciju. Razlog što je sildenafil više specifičan za cirkulaciju u penisu, a manje za centralni krvotok koji utječe na sistemski krvni tlak, nije do danas potpuno jasan. Najprihvatljivije objašnjenje je to da seksualna stimulacija, koja je potrebna za učinkovitost sildenafilu (Dinamico®, PLIVA), uzrokuje specifično otpuštanje NO što dovodi do velikog povećanja sinteze cGMP-a, a to se uglavnom događa lokalno, u tkivu penisa. PDE5 inhibitori blokiraju razgradnju cGMP-a i time djeluju sinergistički s NO u smislu povećanja koncentracije cGMP-a koji uzrokuje relaksaciju glatkih mišića penisa. Takav sinergistički efekt nije čest u sistemskom krvotoku i to je jedan od razloga koji objašnjava kontraindikaciju za sildenafil kod pacijenata koji su na terapiji nitratima.

Sildenafil se do sada pokazao kao uspješan lijek u terapiji erekcijske disfunkcije, a također je pokazao i pozitivan utjecaj na neke seksualne disfunkcije u žena (18).

Najčešće nuspojave vezane uz ovaj lijek, poput glavobolje, dispepsije, laganog sniženja krvnoga tlaka ili kongestije nosne sluznice, posljedica su PDE5 inhibicije. Poremećaji vida su uzrokovani inhibicijom retinalne PDE6. Red selektivnosti sildenafilu za pojedine PDE porodice je ovaj: PDE5 > PDE6 (10 puta manje) > PDE1 (80 puta manje) > PDE2, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 i PDE11 (700 puta manje) > PDE3 (4.000 puta manje). Usporedivo s drugim PDE porodicama enzima, PDE6 je u najbliskijoj vezi s PDE5 pa sildenafil može inhibirati obje porodice (16). Zato se smetnje vida, kao jedna od nuspojava terapije sildenafilom, javljaju najčešće tek kad se

značajno prekorači maksimalna dnevna doza. Vrlo visoka selektivnost onemogućuje djelovanje na PDE3 koja je involvirana u kontrolu kontraktilnosti srčanog mišića te stoga sildenafil ne utječe na srčani rad i ne izaziva nuspojave vezane uz njega.

Inhibicija PDE5 sildenafilom (Dinamico®, PLIVA) povećava antiagregacijsku aktivnost NO u trombocitima (*in vitro*), formiranje tromba (*in vivo*) i perifernu arterio-vensku dilataciju (*in vivo*).

Uz sildenafil danas se u terapiji erekcijske disfunkcije rabe još tadalafil i vardenafil koji su mu kemijski vrlo slični.

Plućna hipertenzija inducirana hipoksijom i sildenafil

Istraživanja su pokazala visoku aktivnost PDE5 u krvnim žilama pluća pacijenata koji imaju plućnu hipertenziju induciranu hipoksijom. Stanice glatkih mišića krvnih žila pluća takvih pacijenata su odebljane, odnosno, remodelirane zbog povišenoga krvnog tlaka. Povećana koncentracija PDE5 u takvim stanicama sprječava nastanak cGMP-a koji je odgovoran za relaksaciju. Sildenafil inhibicijom PDE5 smanjuje vaskularnu mišićnu remodelaciju pa i kada se ona već razvila, te učinkovito snižava arterijski krvni tlak u plućima (19). Danas se terapija ove bolesti sildenafilom najčešće propisuje ženama jer lijek u muškaraca djeluje i na erekcijsku funkciju što u ovom slučaju predstavlja nuspojavu.

Zaključak

U budućnosti se predviđa razvoj više potentnih specifičnih PDE5-inhibitora ili pak efektora drugih komponenti cGMP-signalnog puta primjenjivih u terapiji erekcijske disfunkcije, seksualnih disfunkcija u žena, plućne hipertenzije inducirane hipoksijom i drugih bolesti koje uključuju glatke mišiće.

Literatura

1. LOHMANN SM, VAANDRAGER AB, SMOLENSKI A, WALTER U, De JONGE HR. Distinct and specific functions of cGMP-dependent protein kinases. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 307-12.
2. GARBERS DL, LOWE DG. Guanylyl cyclase receptors. *J Biol Chem* 1994; 269: 30741-4.
3. HOBBS AJ, IGNARRO LJ. Nitric oxide/cyclic GMP signal transduction system. *Methods Enzymol* 1996; 269: 134-48.
4. JEREMY JY, BALLARD SA, NAYLOR AM, MILLER MA, ANGELINI GD. Effects of sildenafil a type 5 cGMP phosphodiesterase inhibitor and papaverine in cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum *in vitro*. *Br J Urol* 1997; 79: 958-63.
5. CHARBONNEAU H. Structure, regulation and drug action. U: Beavo JA, Houslay MD, (ur.) Cyclic nucleotide phosphodiesterases. New York: John Wiley & Sons Inc 1990: 267-96.
6. DEGERMAN E, BELFRAGE P, MANGANIELLO VC. Structure, localisation and regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3). *J Biol Chem* 1997; 272: 6823-6.
7. SODERLING SH, BAYUGA SJ, BEAVO JA. Cloning and characterisation of a cAMP-specific cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8991-6.
8. SODERLING SH, BAYUGA SJ, BEAVO JA. Identification and characterisation of a novel family of cyclic nucleotide phosphodiesterase. *J Biol Chem* 1998; 273: 15553-8.
9. FISHER DA, SMITH JF, PILLAR JS, DENIS SHS, CHENG JB. Isolation and characterisation of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. *J Biol Chem* 1998; 273: 15559-64.
10. PERCIVAL MD, YEH B, FALGUEYRET JP. Zinc dependent activation of cAMP-specific phosphodiesterase (PDE4A). *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 175-80.
11. SHETH SB, BRENNAN KJ, BIRADAVOLU R, COLMAN RW. Isolation and regulation of the cGMP-inhibited cAMP phosphodiesterase in human erythroleukemia cells. *Thromb Haemostasis* 1997; 77: 155-62.
12. FRANCIS SH, LINCOLN TM, CORBIN JD. Characterisation of a novel cGMP-binding protein from rat lung. *J Biol Chem* 1980; 255: 620-6.
13. THOMAS MK, FRANCIS SH, CORBIN JD. Characterisation of a purified bovine lung cGMP-binding cGMP phosphodiesterase. *J Biol Chem* 1990; 265: 14971-8.
14. FRANCIS SH, THOMAS MK, CORBIN JD. Structure, regulation and drug action. U: Beavo JA, Houslay MD (ur.) Cyclic nucleotide phosphodiesterases. New York: John Wiley & Sons Inc 1990: 117-40.
15. WYATT TA, NAFTILAN AJ, FRANCIS SH, CORBIN JD. ANF elicits phosphorylation of the cGMP phosphodiesterase in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1998; 274: H448-H455.
16. BALLARD SA, GINGELL CJ, TANG K, TURNER LA, PRICE ME, NAYLOR AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue *in vitro* and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. *J Urol* 1998; 159: 2164-71.
17. BURNETT AL, LOWENSTEIN CJ, BRADT DS, CHANG TSK, SNYDER SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-3.
18. PARK K, MORELAND RB, GOLDSTEIN I, ATALA A, TRAISH A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 612-7.
19. SEBKHI A, STRANGE JW, PHILLIPS SC, WHARTON J, WILKINS MR. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 107: 3230.

U Hrvatskoj od poremećaja erektilne funkcije pati gotovo **300.000 muškaraca**.

U gotovo **80%** slučajeva erektilna disfunkcija - ED, uzrokovana je dominantno fizičkim tj. organskim uzrocima.

Tek svaki deseti muškarac koji pati od ED obraća se za pomoć svom liječniku.

ED ne znači samo poremećaj spolnih odnosa. Kod muškarca ED može izazvati tjeskobu, osjećaj krivnje i gubitak samopouzdanja te ozbiljno narušiti odnose s partnerom, obiteljske i društvene odnose.



Nije točno da se sa erektilnom disfunkcijom muškarac jednostavno mora pomiriti. ED je poremećaj koji nije prihvatljiv u bilo kojoj životnoj dobi i može se jednostavno liječiti.

PLIVIN sildenafil - DINAMICO® predstavlja jednostavno i sigurno rješenje problema s kojim se susreće velik broj muškaraca.

dinamico®

Više informacija na www.dinamico.com.hr

11-05-DIN-02-NO/049-05/01-07

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Ulica grada Vukovara 49, 10 000 Zagreb, Hrvatska
Telefon: 01 / 3720 - 000, Faks: 01 / 6111 - 835
www.pliva.hr

PLIVA  **Muško zdravlje**

 **PLIVA**