

The background of the slide is a dark, almost black, image with a faint, blue-tinted microscopic view of cells. The cells are irregular in shape and appear to be interconnected, with some showing internal structures like nuclei. The overall effect is a scientific and cellular theme.

Φαρμακευτική προσέγγιση της
Ανδρικής Υπογονιμότητας

Νικόλαος Σοφικίτης

Σκοπός της παρουσίασης είναι η περιγραφή της φαρμακευτικής θεραπείας του άνδρα με **ιδιοπαθή** **ολιγοσπερμία**.

Η εμπειρική θεραπεία της ολιγοζωοσπερμίας προτείνεται σε ασθενείς στους οποίους:

- δεν έχει διαγνωσθεί κάποια συγκεκριμένη αιτία της υπογονιμότητάς τους
- η θεραπεία κάποιας συγκεκριμένης παθολογίας ήταν ανεπιτυχής ή δεν ενδείκνυται.

Ο στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης του υπογόνιμου άνδρα

- Να βοηθήσει το ζευγάρι στην επίτευξη **φυσιολογικής σύλληψης** και εγκυμοσύνης.
- Η **χρήση λιγότερο επεμβατικών μεθόδων** υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως η σπερματέγχυση ή η IVF αντί της μικρογονιμοποίησης (ICSI).
- Να **βελτιώσει το ποσοστό επιτυχίας** των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

GnRH ανάλογα

- Η ρυθμική διέγερση με GnRH (20-50ng/kg/ώση) έχει προταθεί σαν θεραπεία του εντοπισμένου υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού διότι:
 - επιτυγχάνει γρήγορη έναρξη της σπερματογένεσης
 - σημαντική αύξηση του όγκου του όρχη.
- Θετικός προγνωστικός παράγοντας: Η **αποκατάσταση των επιπέδων τεστοστερόνης** στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από ένα μήνα θεραπείας
- **Μη αποκατάσταση** μπορεί να υποδηλώνει:
 - αδυναμία ανταπόκρισης της τεστοστερόνης στην διέγερση με GnRH
 - δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig
 - αδυναμία ανταπόκρισης του όρχη σε ορμονικά ερεθίσματα (end-organ resistance).

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

GnRH ανταγωνιστές

- Είναι πιθανόν, ένα ποσοστό ολιγοζωοσπεμικών ασθενών να παρουσιάζει υποθαλαμική διαταραχή σε ότι αφορά τη συχνότητα και το μέγεθος των εκκριτικών ώσεων της GnRH.
- Καταστέλλοντας τη μη φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση με τη χρήση ενός GnRH ανταγωνιστή, μπορούμε στη συνέχεια να διεγείρουμε τη φυσιολογική ορχική, ενδοκρινή και σπερματογονική λειτουργία με τη ρυθμική χορήγηση γοναδοτροπινών εξωγενώς.
- Προκαταρκτική χρήση της τεχνικής αυτής αποκατάστησε τη δραστηριότητα των κυττάρων Leydig και Sertoli αλλά **χωρίς κανένα αποτέλεσμα** στις σπερματοζωαριακές παραμέτρους.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Γοναδοτροπίνες

- Η hCG **μπορεί να θεραπεύσει αποτελεσματικά** την ολιγοζωοσπερμία σε ασθενείς με μετεφηβική έναρξη εντοπισμένου υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού.
- Η προσθήκη hMG ή FSH είναι επίσης απαραίτητη για να βελτιωθεί ο αριθμός των σπερματοζωαρίων σε ασθενείς με προεφηβικό εντοπισμένο υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό **όχι όμως όταν υπάρχει ιστορικό κρυπορχίας.**

Γοναδοτροπίνες

- Τα **επίπεδα της FSH** πριν την έναρξη της θεραπείας με hCG **δεν αποτελούν** προγνωστικό παράγοντα για την προσθήκη της hMG ενώ **το μέγεθος του όρχι μπορεί να αποτελέσει κριτήριο** για την ταυτόχρονη χορήγηση hMG
 - συνδυαστική χορήγηση hCG και hMG για αρχικό όγκο **< 4 ml**
 - μόνο hCG για αρχικό μέσο όγκο του όρχι είναι **>7 ml**
- Η ανταπόκριση των κυττάρων **Leydig** στη θεραπεία μπορεί να επιβεβαιωθεί από την **αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης**.
- Η ανταπόκριση των κυττάρων **Sertoli** στη θεραπεία μπορεί να επιβεβαιωθεί με την **αύξηση των επιπέδων ινχιμπίνης** στον ορό ωστόσο δεν διασφαλίζει από μόνη της τη σπερματογένεση.

Γοναδοτροπίνες

- Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με FSH έχει μελετηθεί από 2 μετα-αναλύσεις δημοσιευμένες στην Cochrane Database.
- **Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης** μετά από τρεις μήνες θεραπεία (13.4% versus 4.4%)
- Απαιτείται **υποδόρια ένεση** και μακροπρόθεσμη θεραπεία για τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Attia et al. 2006 Cochrane Database Syst Rev

Attia et al. 2007 AM, (update). Cochrane Database Syst Rev

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Τεστοστερόνη

- Η αναπλήρωση ανδρογόνων ενδείκνυται σε ασθενείς με **πρωτογενή υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό** (σύνδρομο Klinefelter, ανορχία).
- **Δεν χορηγούμε** ανδρογόνα όταν τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι $> 12 \text{ nmol / L}$ (350 ng / dL).
- **Χορηγούμε** ανδρογόνα όταν τα επίπεδά της είναι $< 8 \text{ nmol / L}$ (230 ng / dL)
- Με επίπεδα τεστοστερόνης μεταξύ 8 και 12 nmol/L , χορηγούμε ανδρογόνα **όταν υπάρχουν συμπτώματα**.
- Σε **υπέρβαρους άνδρες** υπολογίζουμε SHBG και ολικά λευκώματα για τον προσδιορισμό της Free T.

Τεστοστερόνη

- Η από του στόματος λήψη τεστοστερόνη δεν συνιστάται καθώς μεταβολίζεται γρήγορα από το ήπαρ.
- Χρησιμοποιούμε σκευάσματα που διατηρούν τα επίπεδα των ανδρογόνων στο αίμα όσο γίνεται πιο κοντά στις φυσιολογικές τιμές.

Τεστοστερόνη

- Η ενδομυϊκή χορήγηση ανδρογόνων με μακράς διάρκειας ενέσεις τεστοστερόνης **propionate** ή τεστοστερόνης **enanthate** (250 mg/2 εβδομάδες) μπορεί επίσης να δοκιμαστεί σε υπογοναδοτροπικούς ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχουν **σημαντικές διακυμάνσεις** στα επίπεδα της τεστοστερόνης εκτός των θεραπευτικών ορίων.
- Εναλλακτικά σκευάσματα τεστοστερόνης περιλαμβάνουν
 - **δισκία** τεστοστερόνης για υποδόρια χορήγηση
 - **διαδερμικά επιθέματα** τεστοστερόνης
 - **μικροσφαιρίδια** τεστοστερόνης για ενδομυϊκή ένεση με παρατεταμένη αποδέσμευση (7-12 εβδομάδες).

Τεστοστερόνη

Table 8: Indications for testosterone treatment

Delayed puberty (idiopathic, Kallmann syndrome)
Klinefelter syndrome with hypogonadism
Sexual dysfunction and low testosterone
Low bone mass in hypogonadism
Adult men with consistent and preferably multiple signs and symptoms of hypogonadism (listed in Table 7)
Hypopituitarism
Testicular dysgenesis and hypogonadism

Τεστοστερόνη

Table 9: Contraindications against testosterone treatment

Prostate cancer
PSA > 4 ng/mL
Male breast cancer
Severe sleep apnoea
Male infertility
Haematocrit > 50%
Severe lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)

Φάση 1^η

Παρεντερική χορήγηση
υψηλών δόσεων εστέρων
εστοστερόνης (testosterone
enanthate ή testosterone
propionate)

Αναστολή
γοναδοτροπινών

Αζωοσπερμία

Φάση 2^η

Βελτίωση των
σπερματοζωαριακών
παραμέτρων και των
ποσοστών εγκυμοσύνης.

Παλινδρόμηση της
σπερματογένεσης 3-4
μήνες μετά την
απόσυρση των
εξωγενών ανδρογόνων

Απόσυρση των
εξωγενών
ανδρογόνων κατά
τη φάση της
αζωοσπερμίας

Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)

- Ωστόσο η βελτίωση στη σπερματογένεση διαρκεί λίγο (3 με 4 μήνες) αλλά η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί.
- Απαιτείται προσεκτική επιλογή των ασθενών που πρόκειται να ακολουθήσουν την παραπάνω θεραπεία καθώς **2-9%** των ασθενών μπορεί να οδηγηθούν σε **μόνιμη αζωοσπερμία** ή **χειροτέρευση της ολιγοσπερμίας** τους λόγω σκλήρυνσης και υαλοποίησης των σπερματικών σωληνάρων.
- Η θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντισπερματοζωαρικών αντισωμάτων καθώς η καταστολή της σπερματογένεσης προκαλεί μείωση του τίτλου των αντισωμάτων.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Αντι-οιστρογόνα

Αντι-οιστρογόνα
(25mg ημερησίως)

Υποθάλαμο
(συναγωνίζονται τα
οιστρογόνα)

Ενεργοποίηση της
παραγωγής της
τεστοστερόνης

Ενεργοποίηση της
ωρίμανσης των
γενετικών κυττάρων

Αύξηση
γοναδοτροπινών

Αύξηση της
GnRH



Αντι-οιστρογόνα

Η θεραπεία με αντι-οιστρογόνα μπορεί να είναι αποτελεσματική σε συγκεκριμένη ομάδα ανδρών με ιδιοπαθή υπογονιμότητα

EAU Guidelines 2012

Σε άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία παρατηρήθηκαν από 1 έως 16 εκ. σπερματοζωάρια μετά τη θεραπεία.

Hussein A, et al. J Androl 2005; 26: 787–791

Συνδυαστική Θεραπεία

- Follicle-stimulating hormone and
- anti-oestrogens in combination with
- testosterone

might be beneficial in a selection of patients with idiopathic male infertility.

EAU Guidelines 2012

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη

Τεστολακτόνη
(αναστολέας των
αρωματασών)
100mg ημερησίως



Παρεμπόδιση της μετατροπής της
τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη

- Τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας είναι αντιφατικά.
- Άνδρες με **χαμηλό λόγο** τεστοστερόνης ορού προς οιστραδιόλη μπορούν επίσης να θεραπευθούν με αναστολέα των αρωματασών.
- Η αναστραζόλη φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική με την τεστολακτόνη στη θεραπεία ασθενών με χαμηλό λόγο τεστοστερόνης προς οιστραδιόλη.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Βρομοκρυπτίνη

- Αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης σε περιπτώσεις υπογονιμότητας λόγω υπερπρολακτιναιμίας.
- Χορήγηση 2.5-10 mg ημερησίως είναι αποτελεσματική στην αποκατάσταση του αριθμού των σπερματοζωαρίων σε αυτή την ομάδα ασθενών.
- Αντίθετα δεν έχει καμία αποτελεσματικότητα σε oligoζωοσπερμικούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφυλλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

In vitro μελέτες με αναστολείς PDE5

Αναστολείς PDE5	Δόση	Συγγραφείς	Επίδραση στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων
Σιλδεναφίλη	0.5mg/ml ή 1mg/ml	Mostafa et al (2007a)	Θετική
	4mg/ml	Mostafa et al (2007a)	Αρνητική
Τανταλαφίλη	0.5mg/ml ή 1mg/ml	Mostafa et al (2007b)	
	4mg/ml	Mostafa et al (2007b)	Αρνητική

In vivo μελέτες με αναστολείς PDE5

Αναστολείς PDE5	Δόσεις	Συγγραφείς	Επίδραση στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων
Σιλδεναφίλη	50 mg	Jannini et al (2004)	Καμία επίδραση
	50 mg	du Plessis et al (2004)	Θετική επίδραση
	50 mg	Dimitriadis et. al. (2010)	Θετική επίδραση
	100mg	Purvis et. al. (2002)	Καμία επίδραση
	50mg	Pomara et al (2007)	Θετική επίδραση
Βαρδεναφίλη	20 mg	Bauer et al (2002)	Καμία επίδραση
	10 mg	Dimitriadis et. al. (2010)	Θετική επίδραση
Τανταλαφίλη	20mg	Pomara et al (2007)	Αρνητική επίδραση
	10mg or 20mg	Hellstrom et al (2003)	Καμία επίδραση

Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial

Fotios Dimitriadis^{*†}, Stavros Tsambalas[†], Panagiota Tsounapi^{*}, Hiroshi Kawamura[†], Evlalia Vlachopoulou[†], Nikolaos Haliasos[†], Stavros Gratsias[†], Takeshi Watanabe^{*}, Motoaki Saito[†], Ikuo Miyagawa^{*} and Nikolaos Sofikitis[†]

**Department of Urology, Tottori University School of Medicine, †Department of Pathophysiological and Therapeutic Science, Division of Molecular Pharmacology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan, and †Laboratory of Molecular Urology and Genetics of Human Reproduction, Department of Urology, Ioannina University School of Medicine, Ioannina, Greece*

Accepted for publication 27 November 2009

Suggested Reviews



Asian J Androl 2008; 10 (1): 115–133
DOI: 10.1111/j.1745-7262.2008.00373



Review

Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity

F. Dimitriadis¹, D. Giannakis¹, N. Pardalidis¹, K. Zikopoulos¹, E. Paraskevaïdis¹, N. Giotitsas¹, V. Kalaboki¹, P. Tsounapi¹, D. Baltogiannis¹, I. Georgiou¹, M. Saito², T. Watanabe², I. Miyagawa², N. Sofikitis^{1,2}

¹*Laboratory of Molecular Urology and Genetics of Human Reproduction, Department of Urology Ioannina University School of Medicine, Ioannina 45110, Greece*

²*Department of Urology Tottori University School of Medicine, Yonago 683, Japan*

Suggested Reviews

Current Pharmaceutical Design, 2009, 15, 000-000

1

Is There a Role for PDE5 Inhibitors in the Management of Male Infertility Due to Defects in Testicular or Epididymal Function?

F. Dimitriadis^{1,2}, P. Tsounapi², M. Saito³, T. Watanabe², A. Sylakos¹, S. Tsabalas¹, I. Miyagawa²
and N. Sofikitis^{1,2,*}

¹*Laboratory of Molecular Urology and Genetics of Human Reproduction, Department of Urology, Ioannina University School of Medicine, Ioannina, Greece,* ²*Department of Urology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan,*

³*Department of Molecular Pharmacology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan*

Folia Pharmacologica Japonica

Vol. 147 (2016) No. 1 p. 35-39

Journal

記事言語: English ▼

◀ 前の記事 | 次の記事 ▶


 <http://doi.org/10.1254/fpj.147.35>

Reviews: Future of PDE-5 inhibitor as therapy for sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms

Effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on testicular dysfunction

Shogo Shimizu¹⁾, Fotios Dimitriadis²⁾, Nikolaos Sofikitis²⁾, Motoaki Saito¹⁾

1) [in Japanese] 2) Department of Urology, University of Ioannina School of Medicine

 Released on J-STAGE 2016/01/09

First International Journal of Andrology

ANDROLOGIA

ORIGINAL ARTICLE

Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor vardenafil on testicular androgen-binding protein secretion, the maintenance of foci of advanced spermatogenesis and the sperm fertilising capacity in azoospermic men

F. Dimitriadis^{1,2,3}, S. Tsampalas², P. Tsounapi^{1,2,3}, D Giannakis², N.Chaliasos², D. Baltogiannis², I. Miyagawa³, M. Saito¹, A. Takenaka³ & N. Sofikitis^{1,2,3}

1 Department of Molecular Pharmacology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan;

2 Laboratory of Molecular Urology and Genetics of Human Reproduction, Department of Urology, Ioannina University School of Medicine, Ioannina, Greece;

3 Department of Urology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan

[Curr Pharm Des.](#) 2009;15(30):3506-20.

Is there a role for PDE5 inhibitors in the management of male infertility due to defects in testicular or epididymal function?

Dimitriadis F¹, Tsounapi P, Saito M, Watanabe T, Sylakos A, Tsabalas S, Miyagawa I, Sofikitis N.



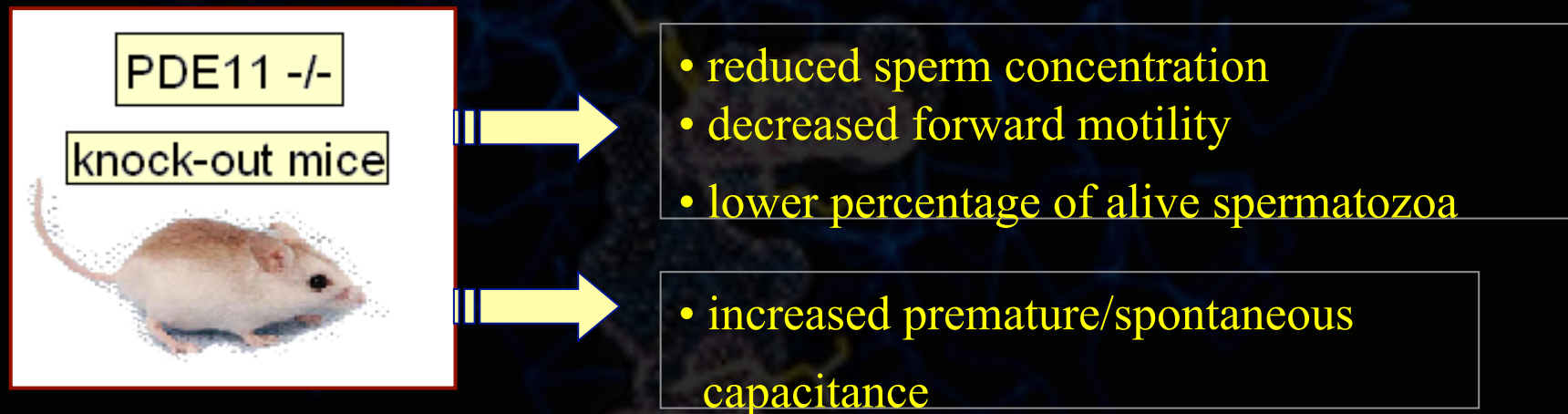
- Effects of sexual intercourse on testicular function.

*Kanakas N, Mamoulakis Ch, Miyagawa I,
Chatzikyriakidou A, Sofikitis N.*

*The 58th annual meeting of the American Society
for Reproductive Medicine, Fertil Steril, s266,
2002*

PDE5 Selective Inhibitors and Sperm Parameters: In Vitro Studies

- Wayman et al. (2005):



These data suggest a role for PDE11 in spermatogenesis and fertilization potential.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρωμοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Μη Ορμονική Θεραπεία Καλλικρεΐνη

- Η καλλικρεΐνη αυξάνει την **κινητικότητα**, τη **διαδικασία ενεργοποίησης**, και την **διεισδυτική ικανότητα** των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννα.
- Επιπλέον, η καλλικρεΐνη **διεγείρει τη λειτουργία των κυττάρων Sertoli** τα οποία ρυθμίζουν την ωρίμανση των σπερματικών κυττάρων.
- Βελτιώνει τη **συγκέντρωση** και την **κινητικότητα** των σπερματοζωαρίων όταν συγχορηγείται με ταμοξιφένη σε ασθενείς με νορμογοναδοτροπική ολιγοασθενοζωοσπερμία.
- Αντίθετα **δεν υπάρχουν θετικά αποτελέσματα** της χορήγησης καλλικρεΐνης σε ασθενείς με αρχική συγκέντρωση σπέρματος **λιγότερη από 10×10^6** .

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Ινδομεθακίνη

- Η θεραπεία με μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες **αναστέλλει τη σύνθεση των προσταγλανδινών** οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι:
 - αναστέλλουν τη σπερματογένεση
 - μειώνουν την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων
 - μειώνουν τη στεροειδογένεση.
- Μηχανισμοί δράσης:
 - ευνοεί τη σύνθεση της τεστοστερόνης
 - καταστέλλει τη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Αναστολείς του angiotensin I converting enzyme

- Η χρήση των ACE αναστολέων θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα των κινίνων στο ανδρικό γενετικό σύστημα διεγείροντας έτσι τη σπερματογένεση.
- Εναλλακτικά οι ACE αναστολείς θα μπορούσαν να μειώσουν την ανασταλτική δράση της αγγειοτασίνης II στα κύτταρα Leydig.
- Ωστόσο, διπλά τυφλές μελέτες με εικονικό φάρμακο αν και έδειξαν σημαντική αύξηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης ACE αναστολέα, δεν είχαν όμως κανένα αποτέλεσμα στην κινητικότητα, στη μορφολογία ή στο ποσοστό εγκυμοσύνης.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Αργινίνη

- Τα επίπεδα της αργινίνης στο σπερματικό υγρό είναι χαμηλότερα σε ολιγοζωοσπερμικούς και αζωοσπερμικούς ασθενείς.
- Επίσης, τα επίπεδα της αργινίνης στο σπερματικό υγρό συνδέονται άμεσα με τον **αριθμό** και την **κινητικότητα** των σπερματοζωαρίων.
- Ωστόσο, οι βιβλιογραφικές αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τη χορήγηση αργινίνης παρουσιάζουν **αντιφατικά αποτελέσματα**.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Πεντοξυφυλλίνη (Pentoxifylline)

- Βελτιώνει:
 - την ορχική μικροκυκλοφορία του αίματος
 - την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων
- Χρησιμοποιείται τόσο *in vitro* κατά τη διάρκεια των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όσο και δια του στόματος. Ωστόσο, τα *in vivo* αποτελέσματα παραμένουν ακόμη **ασαφή**.

Ορμονική Θεραπεία

1. GnRH ανάλογα
2. GnRH ανταγωνιστές
3. Γοναδοτροπίνες
4. Τεστοστερόνη
5. Θεραπεία παλινδρόμησης τεστοστερόνης (Testosterone rebound therapy)
6. Αντιοιστρογόνα (Clomiphene, Tamoxifen)
7. Τεστολακτόνη- Αναστραζόλη (αναστολείς αρωματασών)
8. Βρομοκρυπτίνη

Μη-Ορμονική Θεραπεία

1. Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης -5
2. Καλλικρεΐνη
3. Ινδομεθακίνη
4. ACE αναστολείς
5. Αργινίνη
6. Πεντοξυφιλίνη
7. Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

- Η θεραπεία με αντιοξειδωτικούς παράγοντες σε άνδρες με ιδιοπαθή υπογονιμότητα αυξάνει **live birth rate** και **pregnancy rate** στην ART χωρίς να έχει καμία ανφερόμενη αρνητική παρενέργεια.

EAU Guidelines 2012

Αντι-οξειδωτικοί παράγοντες

- Η θεραπεία με αντιοξειδωτικούς παράγοντες όπως:
- γλουταθιόνη,
- βιταμίνη E,
- καρνιτίνη,
- φολικό οξύ,
- ψευδάργυρο και
- φυτικά εκχυλίσματα

έχουν χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.