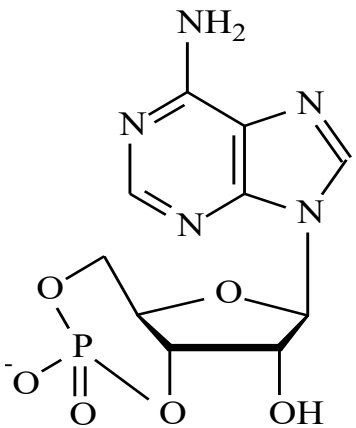
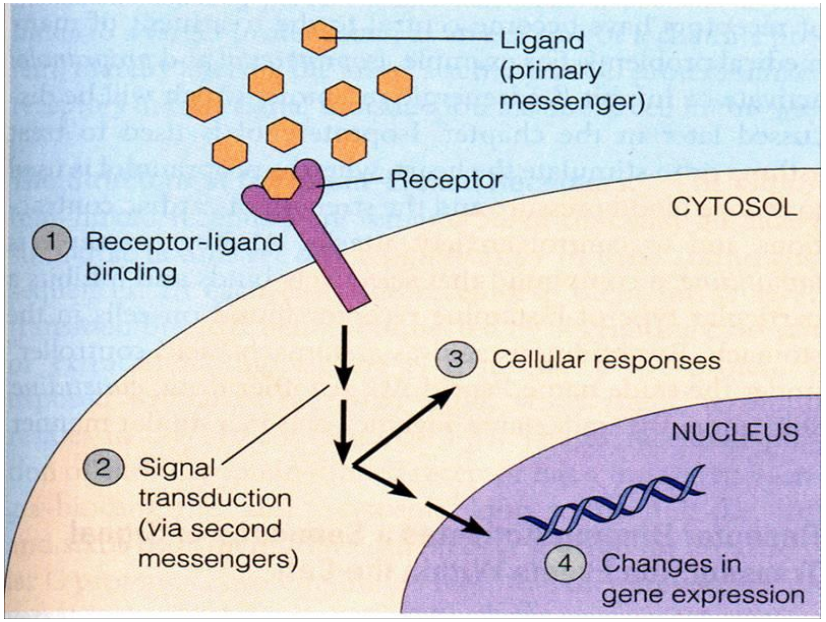
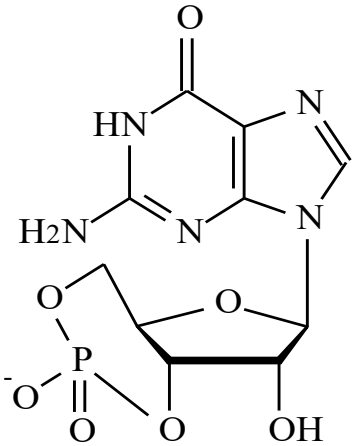
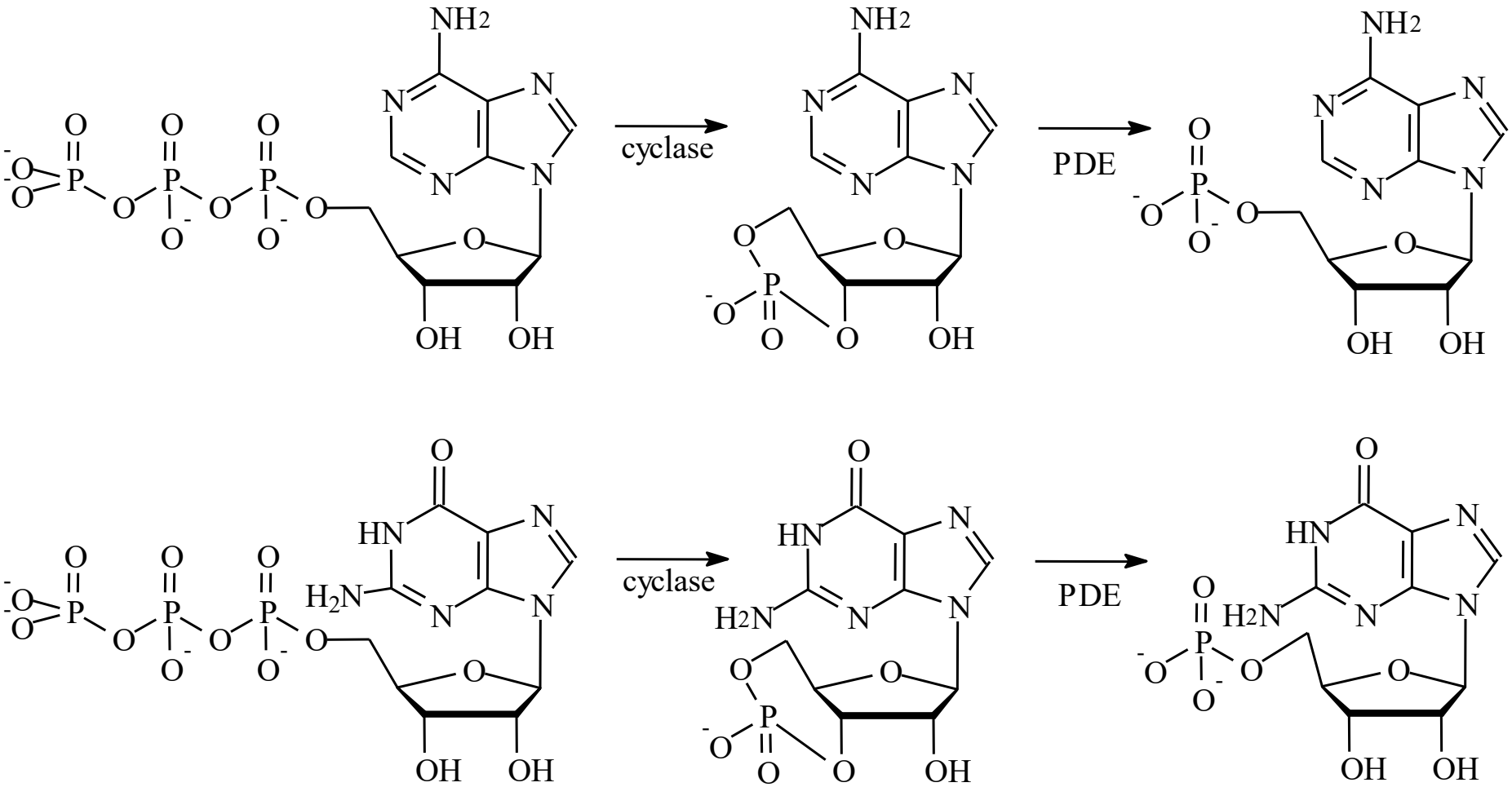
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΩΝ







Καταλύουν την υδρόλυση των κυκλικών νουκλεοτιδίων που δρουν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι στη μεταγωγή σήματος



Οι φωσφοδιεστεράσες είναι **αρνητικοί ρυθμιστές** της μεταγωγής σήματος με σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία.

Πιθανές ενδείξεις αναστολέων φωσφοδιεστερασών:

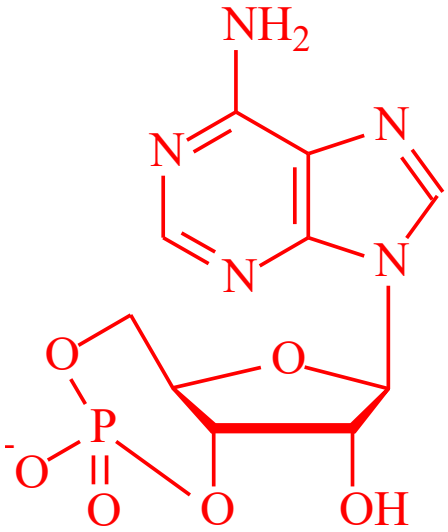
- **Αντιθρομβωτικά**
- **Καρδιοτονωτικά**
- **Αγγειοδιασταλτικά**

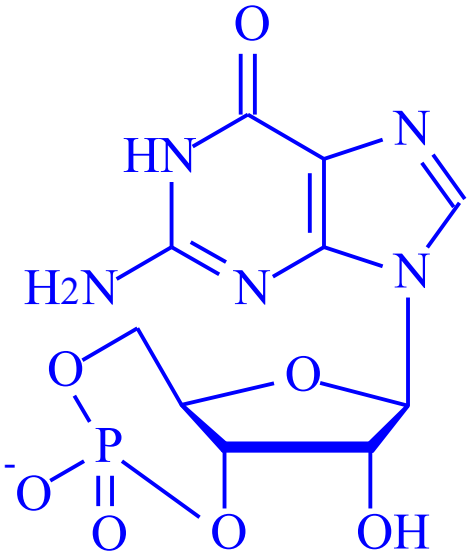
- **Βελτιωτικά της νοητικής λειτουργίας**
- **Αντικαταθλιπτικά**
- **Αντιψυχωσικά**

- **Αντιφλεγμονώδη**
- **Αντικαρκινικά**
- **Αντιπαρασιτικά**

➢ **Μυοχαλαρωτικά λείων μυϊκών ινών**

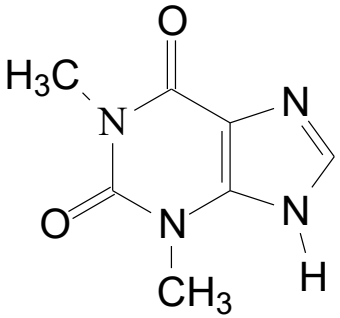
Οι οικογένειες 4, 7 και 8 καταλύουν τη διάσπαση του c-AMP



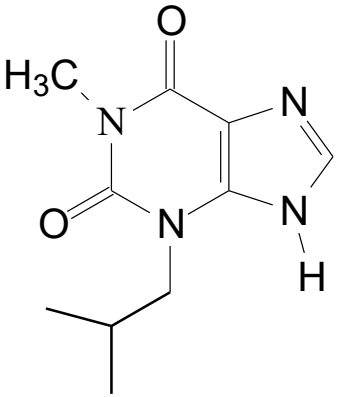


Οι οικογένειες 5, 6 και 9 καταλύουν τη διάσπαση του c-GMP

Οι οικογένειες 1, 2, 3, 10 και 11 καταλύουν τη διάσπαση και των δύο κατηγοριών κυκλικών νουκλεοτιδίων



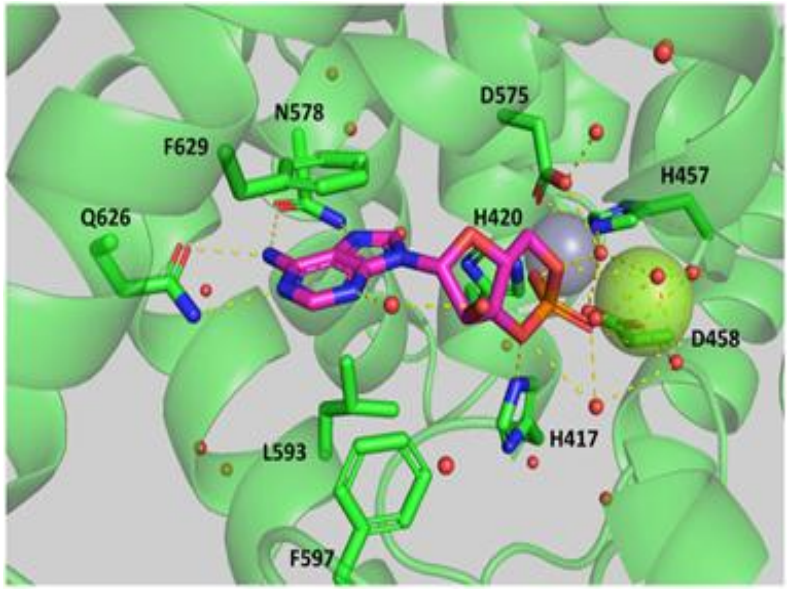
theophylline



3-isobutyl-1-methylxanthine

Οι μεθυλοξανθίνες και τα παράγωγά τους προσδένονται στο ενεργό κέντρο διαφόρων PDE αλλά **δεν είναι εκλεκτικοί αναστολείς.**

Για την ανακάλυψη εκλεκτικών αναστολέων γίνονται **μελέτες των σχέσεων δομής δράσης** και του τρόπου πρόσδεσης στα επί μέρους συγγενή ένζυμα.



ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ PDE5

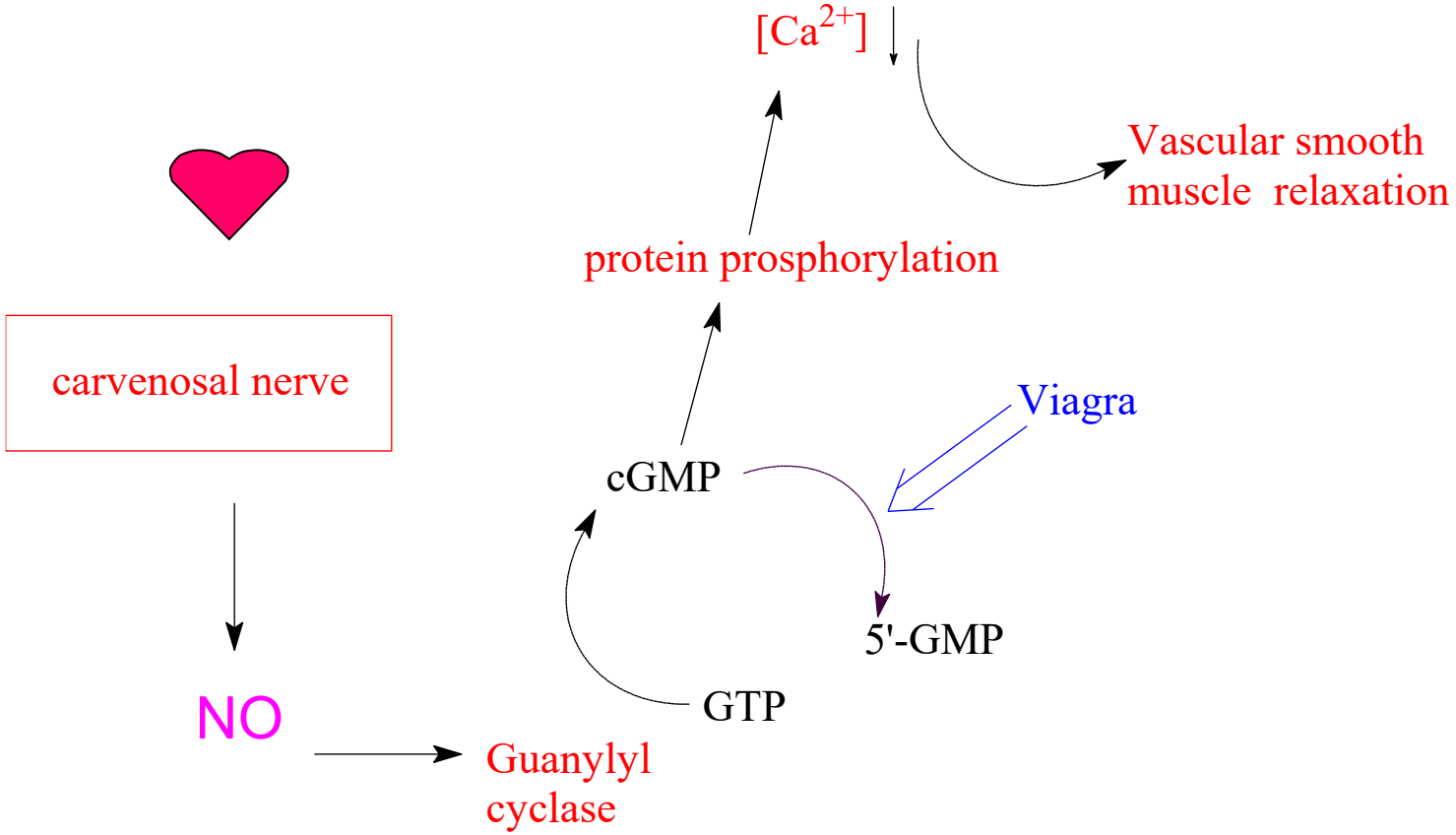
Επιβαρυντικοί παράγοντες για στυτική δυσλειτουργία:

- **Ηλικία**
- **Κάπνισμα**
- **Συνυπάρχουσες ασθένειες (καρδιαγγειακά προβλήματα, διαβήτης, ορμονικές διαταραχές)**

- **39% των ανδρών ηλικίας ~ 40 ετών**
- **70% των ανδρών ηλικίας ~ 70 ετών**
- **100 000 000 άνδρες (30 000 000 στις ΗΠΑ)**

Sildenafil (Viagra) → ανήκει στα best seller drugs

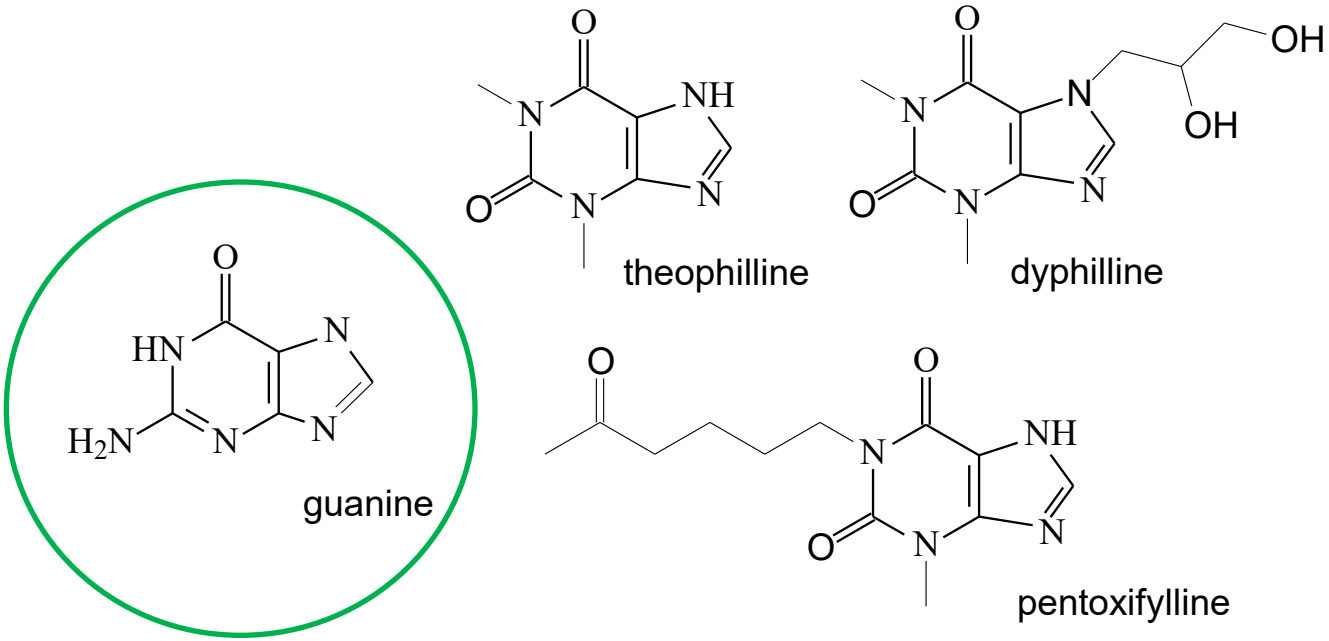
ΜΗΣΥΦΑ για να μειωθεί το παράνομο εμπόριο



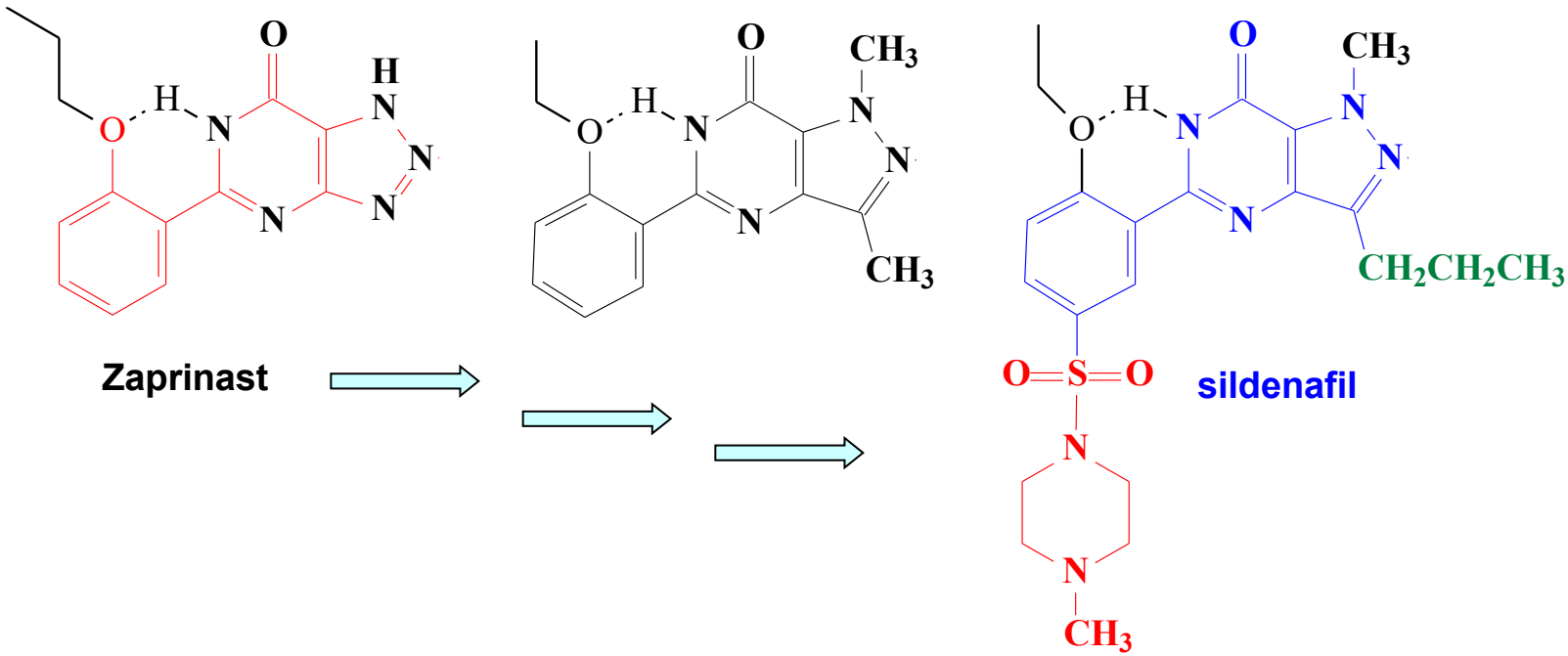
Η στυτική δυσλειτουργία σχετίζεται με ορμονικό, νευρολογικό ή αγγειακό αίτιο.

Μπορεί να συσχετίζεται με υποβόσκουσα χρόνια φλεγμονή και είναι πιθανός προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακή νόσο.

Η **τοπική παραγωγή NO** ή **η χορήγηση αναστολέα της PDE5** αυξάνουν τα επίπεδα του cGMP και προκαλούν αγγειοδιαστολή.



Διάφορα παράγωγα γουανίνης είναι **μη εκλεκτικοί αναστολείς φωφοδιεστερασών**. Τα **theophilline** και **dyphilline** χορηγούνται ως **βρογχοδιασταλτικά,** το **pentoxifylline** για την **ανακούφιση μυϊκών πόνων που σχετίζονται με αγγειοπάθεια**.

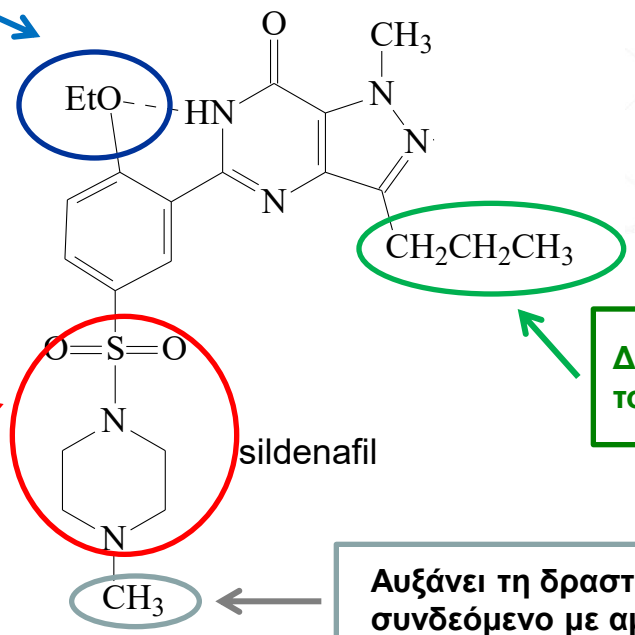


Το **Zaprinast** που αξιολογήθηκε ως <u>αντιαλλεργικό φάρμακο</u> **προκαλεί <u>υπόταση</u>, επειδή αναστέλλει μέτρια την PDE5.**

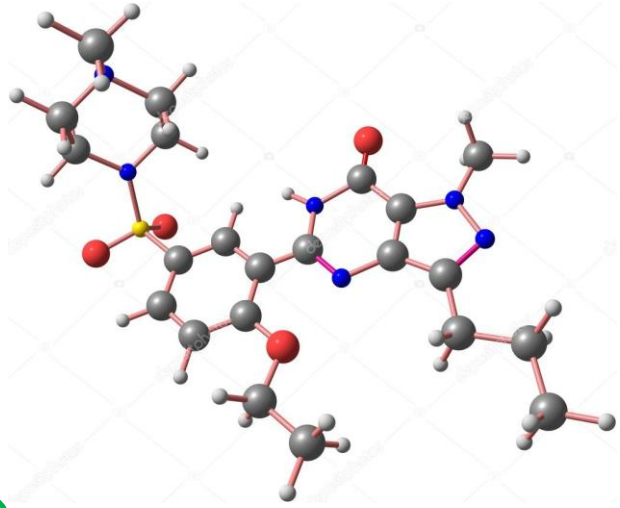
Το **Sildenafil** που αξιολογήθηκε ανεπιτυχώς έναντι καρδιακής ανεπάρκειας αναστέλλει ισχυρά και εκλεκτικά την **PDE5**. Αποτελεσματικό έναντι στυτικής δυσλειτουργίας.

Μελέτη της ασφάλειας χορήγησης του σε υγιείς εθελοντές: είναι ασφαλές + ενδιαφέρον.

Ο λιπόφιλος υποκαταστάτης δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερος από Et. Σημαντικός είναι ο δεσμός υδρογόνου, που διατηρεί στο ίδιο επίπεδο το φαινύλιο με το ετεροκυκλικό σύστημα (επιβεβαιώθηκε και με κρυσταλλογραφία)



sildenafil

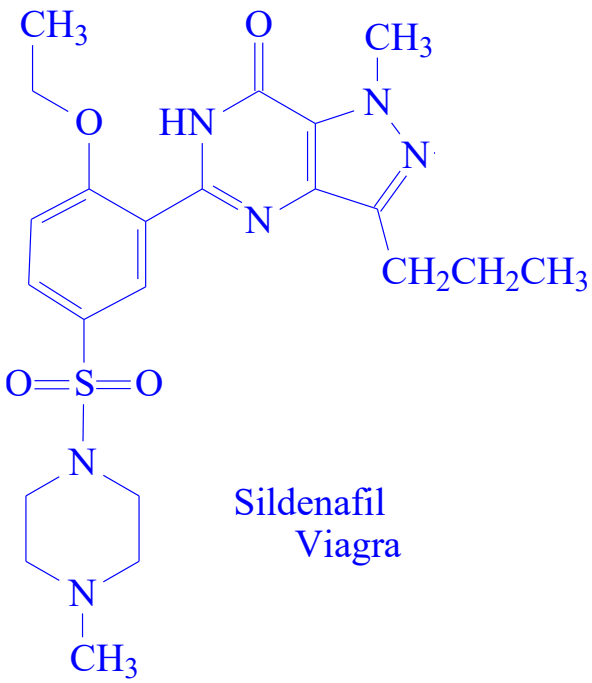


Διευθετείται σε λιπόφιλη κοιλότητα του ενεργού κέντρου

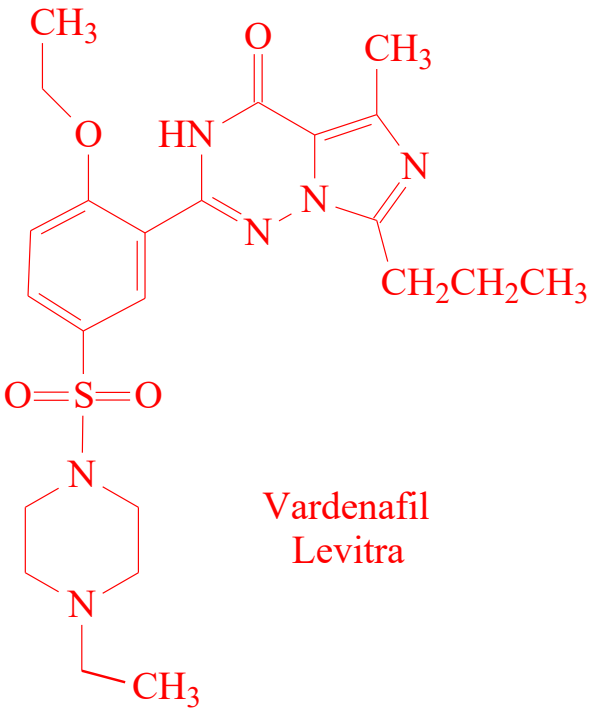
Το σουλφοναμίδιο προστέθηκε για μείωση της λιποφιλίας, αλλά αύξησε σημαντικά τη σύνδεση με το ένζυμο και την εκλεκτικότητα για την PDE5

Αυξάνει τη δραστικότητα και την εκλεκτικότητα συνδεόμενο με αμινοξέα στα όρια του ενεργού κέντρου

Ο ετεροκυκλικός δακτύλιος μιμείται σε σχήμα, μέγεθος και διπολική ροπή τη γουανίνη

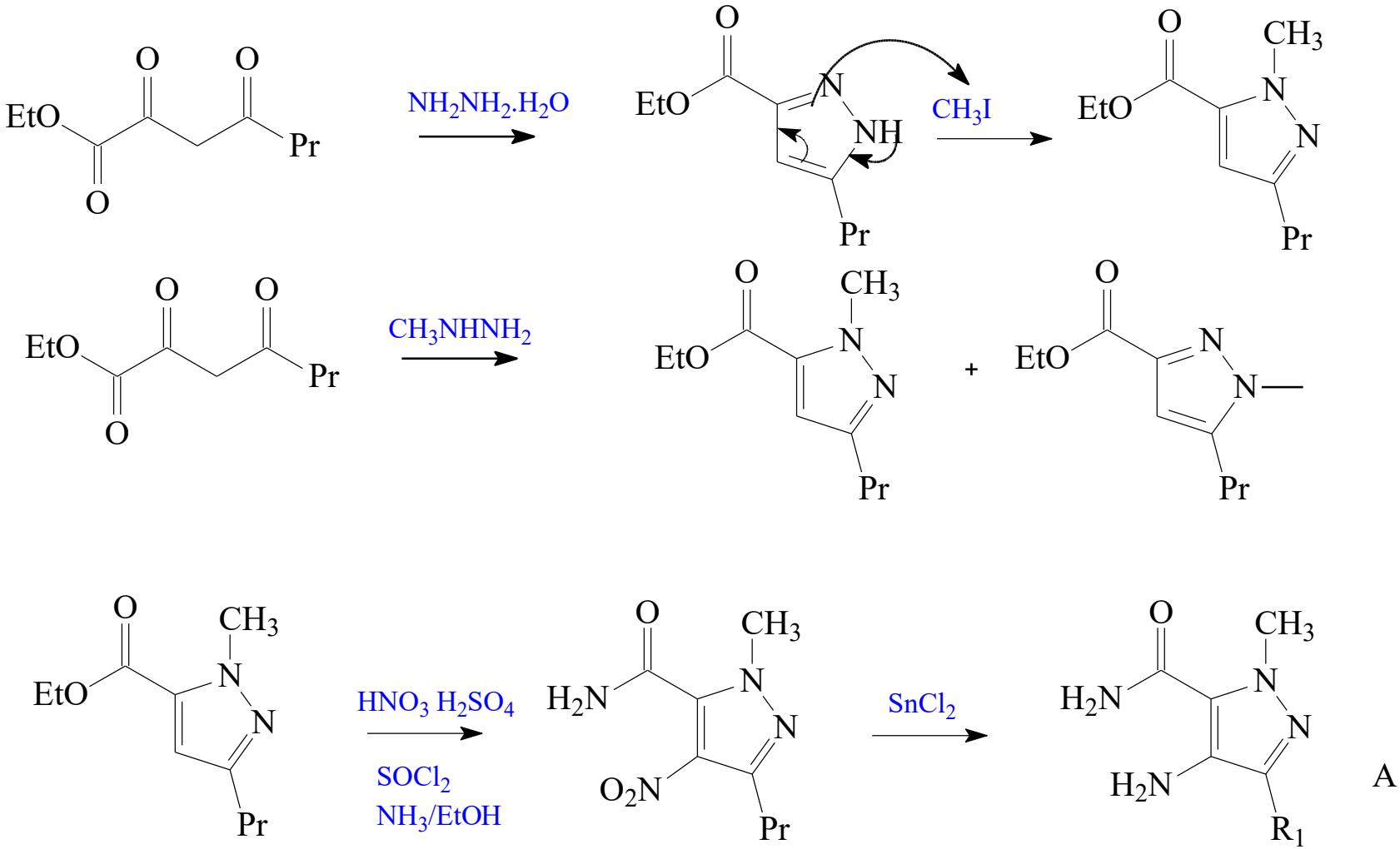


Sildenafil
Viagra

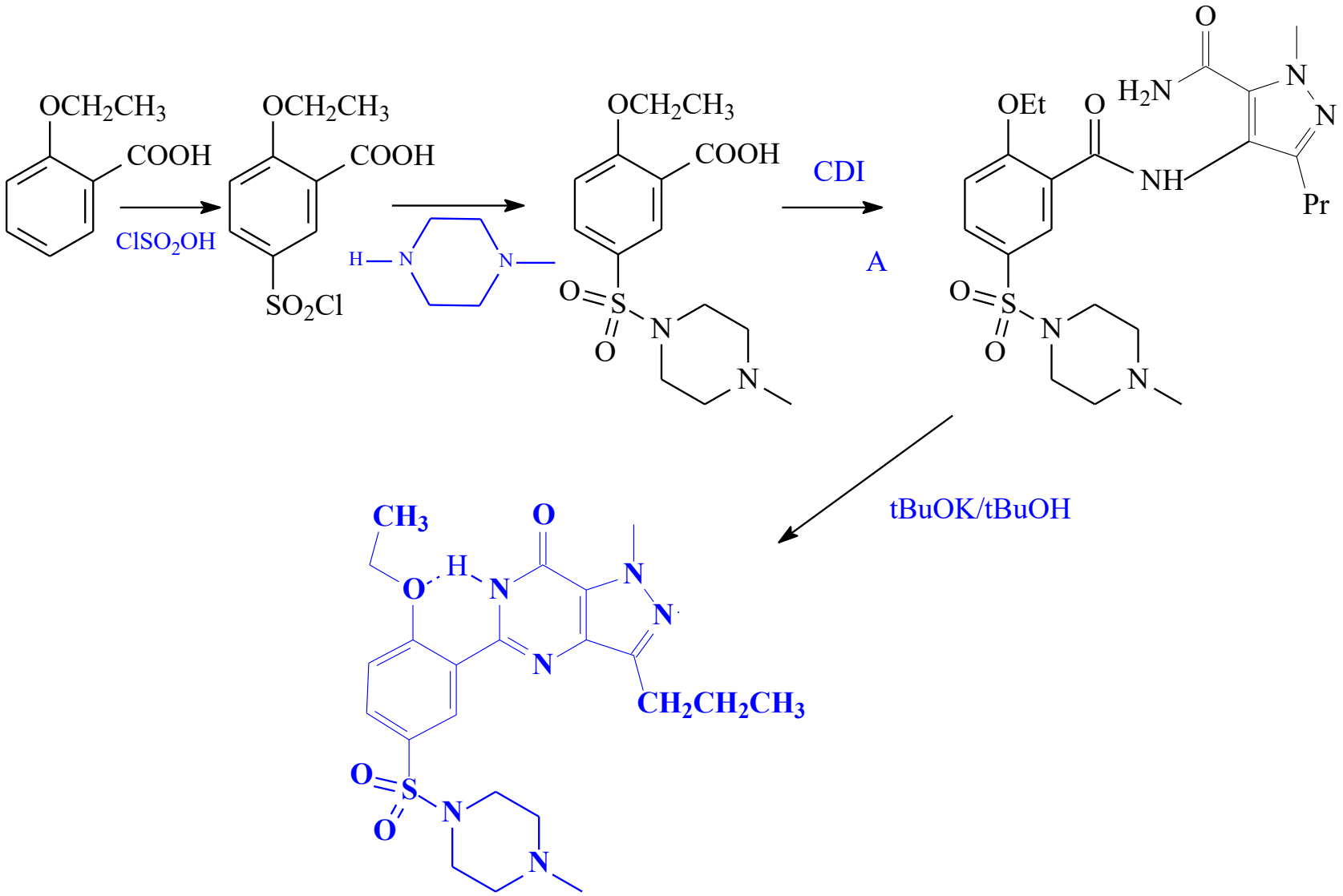


Vardenafil
Levitra

5-{2-αιθοξυ-5-[(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)σουλφονυλο]φαινυλο}-1-μεθυλο-3-προπυλο-1,6-διϋδρο-7Η-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδιν-7-όνη



Σε όξινο ή ουδέτερο περιβάλλον ευννοείται το Ν-2 ταυτομερές και λαμβάνεται εκλεκτικά το επιθυμητό Ν-1 μεθυλοπαράγωγο.


OCH2CH3
COOH
ClSO2OH
SO2Cl
H
N
N
O
S
O
N
N
CDI
A
OEt
O
H2N
N
N
NH
Pr
tBuOK/tBuOH
CH3
O
H
N
N
N
N
CH2CH2CH3

Τα **Sildenafil** και **Vardenafil** αναστέλλουν ασθενώς και την PDE6, που το ενεργό κέντρο της εμφανίζει μεγάλη ομολογία με το ενεργό κέντρο της PDE5

Η PDE6 εντοπίζεται στον αμφιβληστροειδή

οπτική δυσλειτουργία

ΠΡΟΣΟΧΗ!!!

- β-αδρενεργικοί αναστολείς
- νιτρώδη
- χυμός grapefruit
- ηλικιωμένοι

Κίνδυνος συστηματικής υπότασης