

Güncelleme Serileri

Nisan 2012 // Cilt:1 // Sayı:2
(Aralık 2015'te gözden geçirilmiştir)

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

Sayı Editörü:
Dr. Bülent Alıcı

Yazarlar:
Dr.Hamdi Özkara
Dr.Haluk Kulaksızoğlu
Dr.Murat Akand
Dr.Levent Peşkiricioğlu



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr. Bülent ALICI

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK
Dr. Ahmet Adil ESEN
Dr. Ahmet ERÖZENCİ
Dr. Ahmet METİN
Dr. Ahmet ŞAHİN
Dr. Ali ERGEN
Dr. Ali GÖKALP
Dr. Ali GÜNEŞ
Dr. Ali MEMİŞ
Dr. Ali TEKİN
Dr. Atilla TATLIŞEN
Dr. Aydın MUNGAN
Dr. Ayhan KARABULUT
Dr. Bedrettin SEÇKİN
Dr. Cavit CAN
Dr. Ceyhun ÖZYURT
Dr. Cenk Yücel BİLEN
Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL
Dr. Çağ ÇAL
Dr. Erdal KUKUL
Dr. Erim Erdem
Dr. Faruk ÖZCAN
Dr. Feridun ŞENGÖR
Dr. Ferruh ŞİMŞEK
Dr. Ferruh ZORLU
Dr. Güner Kemal ÖZGÜR
Dr. Hakan GEMALMAZ
Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Dr. Haluk ÖZEN
Dr. Hamit ERSOY
Dr. Hayrettin ŞAHİN
Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR
Dr. İbrahim GÜLMEZ
Dr. Kaan AYDOS

Yazarlar:

Dr. Hamdi ÖZKARA
Dr. Haluk KULAKSIZOĞLU
Dr. Murat AKAND
Dr. Levent PEŞKIRCIOĞLU

Yayımlayan :

Ürolojik Cerrahi Derneği

Sorumluluk :

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Dr. Kadir Emre AKKUŞ
Dr. Kamil ÇAM
Dr. Levent EMİR
Dr. Levent TÜRKERİ
Dr. Lütfü TAHMAZ
Dr. M. Bülent ALICI
Dr. M.Zafer SINIK
Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL
Dr. Mesut ÇETİNKAYA
Dr. Mesut GÜRDAL
Dr. Nihat ARIKAN
Dr. Nihat SATAR
Dr. Oktay DEMİRKESEN
Dr. Osman İNCİ
Dr. Önder KAYIGİL
Dr. Öztuğ ADSAN
Dr. Reşit TOKUÇ
Dr. Rüknettin ASLAN
Dr. Şaban SARIKAYA
Dr. Serdar TEKGÜL
Dr. Sinan Sözen
Dr. Sümer BALTACI
Dr. Tahir Turan
Dr. Taner KOÇAK
Dr. Tarık ESEN
Dr. Tufan TARCAN
Dr. Turgut ALKİBAY
Dr. Uğur ALTUĞ
Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU
Dr. Üstünoğlu KARAOĞLAN
Dr. Zühtü TANSUĞ
Dr. Veli YALÇIN
Dr. Yaşar BEDÜK
Dr. Zafer AYBEK

Sayı Editöründen

Değerli Meslektaşlarımız,

Ürolojik Cerrahi Derneği Güncelleme Serilerinin ikinci sayısını büyük bir keyif ve gururla çıkarıyoruz. Bu sayımızın konusu “ FDE-5 inhibitörleri Güncellemesi” dir.

FDE-5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyon tedavisinde açtığı çığır, sadece tedavi ile sınırlı kalmayıp ereksiyon ve alt üriner sistem fizyolojini daha iyi anlamamıza da katkıda bulunmuştur. Günümüzde alt üriner sistem fizyolojisi ile ereksiyon fizyolojisi arasındaki benzerlik tedavi yaklaşımlarımızda da değişikliklere yol açabilecektir. Bu sayımızda Dr. Hamdi Özkara FDE-5 inhibitörlerinin fizyolojik etki mekanizmaları başlığı altında FDE-5 inhibitör molekülleri ve farmakokinetik özelliklerini derlemiştir. Dr. Haluk Kulaksızoğlu günümüzde FDE-5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyon tanı ve tedavi algoritmasındaki yerini irdelemiştir.

Son olarak Dr. Levent Peskircioğlu ise güncel yaklaşım olarak FDE-5 inhibitörlerinin günlük kullanımı, alt üriner sistem semptomlarında kullanımı ve diğer potansiyel kullanım alanları ile ilgili derlemeyi yapmıştır.

Bilgimizi güncellemekte büyük katkısı olacağını düşündüğümüz bu sayımızdan keyif almanızı ve maksimum yarar sağlamanızı diliyoruz.

Yazarlar adına,

Sayı Editörü
Dr. Bülent ALICI



Fosfodiesteraz-5 (FDE-5) inhibitörlerinin fizyolojik etki mekanizması, FDE-5 inhibitörü moleküller ve farmakokinetik özellikleri

İlk olarak 1998 yılında ABD’de FDA’nın sildenafili erektil disfonksiyonun (ED) tedavisinde uygun bulması ile, ED’nin ilk basamak tedavisinde fosfodiesteraz-5 (FDE-5) inhibitörlerinin kullanımı başlamıştır. Bu tarihten önce, alfa adrenerjik reseptör antagonistleri (Yohimbin) ve serotonin reseptör agonistleri (Trazodon) en çok başvurulan ancak kısıtlı etkinliği olan ilaçlar idi. Bugün genel olarak ED hastalarında FDE-5 inhibitörü kullanılması ile cinsel ilişkide başarı oranı % 70 dolayındadır (1). Fakat bu yüksek başarı oranı, radikal prostatektomi sonrası ve diabete bağlı ED’li hastalarda bir miktar düşmekte ve % 40-50 aralığına inmektedir (2-3). Özellikle nörojenik patolojiye bağlı ED’li hastalarda başarının azalması, ilacın etki mekanizması açıklanmaktadır. FDE-5 inhibitörlerinin etki mekanizmasını anlayabilmek için korpus kavernozum düz kasının fizyolojisini gözden geçirmek gerekir.

Düz Kas Gevşeme Fizyolojisi

Penil ereksiyon oluşması için korpus kavernozum düz kasının gevşemesi gerekmektedir. Bu gevşeme hücre içinde (sarkoplazma) çeşitli mekanizmalar sonunda kalsiyum iyon (Ca) konsantrasyonunun düşürülmesi ile olur. Hücre içi bu fizyolojide 2 ana haberci (second messenger) rol oynar: siklik adenosin monofosfat (c-AMP) ve siklik guanil monofosfat (c-GMP).

ATP’den c-AMP oluşumu için adenil siklaz enziminin aktive edilmesi gerekir, bu aktivasyonda: adenosin, prostaglandin, vasoaktif intestinal peptid (VIP) ve calcitonin gene-related peptide (CGRP) rol oynayarak c-AMP oluşumu hızlandırır.

FDE-5 inhibitörleri ise diğer habercinin (c-GMP) üzerinden etkilidir. GTP’den

c-GMP’ye dönüşümü sağlayan guanil siklaz enzimini, nitrik oksit (NO), karbon monoksit (CO) ve natriüretik peptid aktive eder. Küçük bir molekül olan NO, L-arjinin ve oksijen varlığında nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi yardımı ile oluşmaktadır. Ereksiyon mekanizmasında endotel hücrelerindeki eNOS ve nöronlardaki nNOS NO oluşumunda rol alırlar. Oluşan NO düz kas hücresi içine girdikten sonra soluble guanil siklaz enzimi üzerinden c-AMP düzeyini yükseltir (4).

Bir sonraki basamakta, sitoplazma içi artmış iki haberci molekül (c-AMP ve c-GMP) hücre içinde protein kinaz enzimi uyarır, aktive olmuş protein kinaz hücrede belli protein ve iyon kanallarının fosforilasyonuna yol açar. Fosforilasyon sonucu ise: 1-) potasyum kanalları açılır, 2-) sitoplazmadaki Ca iyonu endoplazmik retikulum içine gönderilir, 3-) voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile hücre içine dışarıdan Ca iyon girişinin azalması sağlanır. Tüm bu karışık mekanizmalar sonunda sitoplazmada Ca seviyesi düşer ve düz kas gevşemesi ve penil ereksiyona ulaşılır.

Buraya kadar anlatılan mekanizmalar ile artan siklik nükleotid sinyallerinin kontrolü veya sonlandırılması, sitoplazmada bulunan fosfodiesteraz enzimleri ile sağlanmaktadır. Bu sinyallerin inaktivasyonu veya kontrolü c-AMP ve c-GMP’nin FDE enzimleri ile hidrolize olarak inaktif AMP ve GMP’ye dönüşmesi ile olmaktadır.

Memeli hücrelerinde 11 farklı fosfodiesteraz enzimi tanımlanmıştır; bunlardan PDE 5, 6 ve 9 c-GMP’ye özgün olarak çalışmaktadırlar. FDE-5 özellikle korpus kavernozumda c-GMP yolu üzerinde etkili olduğu bilinen enzimdir (5).

FDE-5 inhibitörlerinin etki mekanizması

FDE-5 inhibitörünün kullanılması, ereksiyonun tetiklenmesi sonrası korpus kavernozum düz kası içinde artan NO ve yükselen c-GMP’nin inaktivasyonunu yavaşlatarak, c-GMP aktivitesi potansiyalize etmekte, yani c-GMP etkinliği artırılarak ereksiyon kolaylaştırılmaktadır. Unutulmaması gereken, bu ilaçların etkilerinin ortaya çıkabilmesi için NO oluşması ve sitoplazmada c-GMP düzeyinin artmasının gerekmesidir. Nörojenik ED hastalarında (örneğin diabet) NO’nun oluşma yolu bozuk olduğundan, FDE-5 inhibitörlerinin etkileri kısıtlı olmaktadır.

FDE-5 inhibitörü moleküller

Bugün avanafil ve mirodenafil gibi yeni ilaçlar üzerinde araştırmalar devam etse de, klinik uygulamada üç molekül (sildenafil; vardenafil; tadalafil) bulunmaktadır (6-7). İlk iki molekülün yapısı birbirine benzer iken tadalafilin yapısı değişiklik gösterir (resim 1) ; bu da onun etkisinde farklılığa yol açmaktadır (8).

FDE-5 inhibitörlerinin farmakokinetiği

FDE-5 inhibitörleri c-GMP molekülüne benzeyen yapıları nedeniyle kompetitif inhibisyon yolu ile etki göstermektedirler (Resim 2). Sildenafilin PDE-5 enzimine c-GMP ye göre 1000 kat daha yüksek afinite ile bağlanarak sitoplazma içindeki c-GMP’nin PDE-5 enzimine bağlanmasını ve katalize olmasını engelleyerek, c-GMP etkinliğinin artmasına yol açar (8).

PDE inhibitörü ve benzeri ilaçların etkinliği, enzimin etkisini %50 azaltan doz ile yani inhibisyon konsantrasyonu 50 (IC₅₀) ile saptanmaktadır. Klinikte kullanılan 3 inhibitör için verilen IC₅₀ değerleri: sildenafil için 3,5 nM; vardenafil için 0,1 nM; tadalafil için 5,7 nM olarak bulunmuştur (9). Bu sonuç en potent inhibitörün vardenafil olduğunu göstermektedir. Fakat bu in vitro sonuçlar her zaman kliniğe daha etkin ilaç olarak yansımamaktadır. Bu bulgudan vardenafilin daha düşük dozlarda da sildenafilin aynı etkisini gösterebileceği anlaşılmalıdır. Bu nedenle klinik etki görülebilmesi için vardenafil tabletleri 10-20 mg aralığında kullanılırken, sildenafil 50-100 mg kullanılması gerekmektedir.

İlaçların yan etki profili, ilacın hedeflenen enzimin dışındaki proteinler/enzimler ile etkileşimleri yani selektivitesi ile ortaya konulur. İlaç plazma etkin seviyesine ulaştığında hedefte olmayan başka enzim ya da proteinler ile etkileşir ise, bu durum klinikte yan etki olarak ortaya çıkar. Sildenafil ve vardenafilin gözde, korneada bulunan FDE-6 ile çapraz etkileşmesi gösterilmiştir. FDE-6 enzimine karşı bu 2 molekülün IC₅₀ değerleri FDE-5’e göre 6-10 kat daha yüksek olması her kullanan kişide olmasa da, kullananların % 5-10 kadarında görme bozukluğuna (mavi görme, ışığa hassasiyet gibi) yol açmaktadır. Tadalafil ise PDE-11 ile benzer çapraz etki göstermektedir.

İlaçların için diğer farmakokinetik özellikler arasında C_{max} (maksimum plazma



konsantrasyonu) ve maksimum seviyeye ulaşabilmek için geçen süre (T_{max}) de bulunmaktadır. Sildenafil 100 mg, Vardenafil 20 mg ve Tadalafil 20 mg sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada sırasıyla: C max: 560 ng/ml; 209 ng/ml ve 378 ng/ml ve T max: 0,5 st, 0,7 st ve 2,0 st bulunmuştur(9). Bu farklar klinik bir önem arz etmemektedir. İlaçların maksimum serum seviyelerinin yarılanma süresi ise $t_{1/2}$ ile ölçülür. Bu değerler sildenafil ve vardenafil için sırasıyla 3.7 st ve 3.9 st iken vardenafil için bu süre 17.5 st'e çıkmaktadır. $T_{1/2}$ 'nin tadalafilde daha uzun olması, ilacın diğer moleküllere göre plasmada etkinliğini uzun süre koruduğunu ve klinik olarak daha uzun etkili olduğunu göstermektedir.

Bu üç ilaç da karaciğerde metabolize olarak safra ile vücudu terk etmektedirler.

Sonuç olarak üç FDE-5 inhibitörü molekül de birinci basamak ED tedavisinde güvenle kullanılan, yan etkileri az, etkinliği yüksek ilaçlardır.

Kaynaklar

1. Carson CC, Lue TT. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int* 96(3): 257, 2005.
2. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlung P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 47(11): 1914, 2004.
3. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, ve ark. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in post-prostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 55(2) :334, 2009.
4. Andersson KE. Pharmacology of erectile function and dysfunction. *Urol Clin North Am* 28(2): 233, 2001.
5. Eardley I, Ellis P, Boolell M, Wulff M. Onset and duration of action of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol*, 53 Suppl 1: 61S, 2002.
6. Alwaal A, Al-Mannie R, Carrie S. Future prospects in the treatment of erectile dysfunction: focus on avanafil. *Drug Design Development and Therapy* 5: 435, 2011.
7. Kim H, Sohn DW, Kim SD, ve ark. The effect of mirodenafil on the penile erection and corpus cavernosum in the rat model of cavernosal nerve injury. *International Journal of Impotence Research* 22: 291, 2010.
8. Corbin JD, Francis SH. Molecular biology and pharmacology of PDE-5- Inhibitor Therapy for erectile dysfunction. *Journal of Andrology* 24: No 6 Suppl. 2003.
9. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 56(6): 453, 2002.

2015 Yılında Fosfodiesteraz tip 5 İnhibitörlerinin Erektıl Disfonksiyon Tanı ve Tedavi Algoritmasındaki Yeri

1998'de sildenafil sitratin piyasaya girmesi ile birlikte gerek medikal gerek de sosyolojik olarak cinsel işlev bozukluklarına bakış ciddi oranda bir devrim yaşamıştır. Yüksek etkinlik ve kolay kullanım özellikleri oral tedavilerin erektıl disfonksiyon yaşayanların kısa sürede doktora başvuru oranlarını artırmıştır. Bunun yanı sıra grubun çeşitliliğinin artması ve bu konuda toplum bilincinin artması da fosfodiesteraz 5 inhibitör grubunun yaygın kullanımını sağlamıştır. Yaygın kullanım ile birlikte birkaç farklı açıdan sorunlar da ortaya çıkmaya başlamıştır. Fisher ve ark. larının yaptıkları MALES (Multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality) Çalışması sonuçları bireylerin oral PDE5i kulanılarının, ereksiyon kabiliyetindeki bozulma, ilacın yan etkileri konusundaki endişelerin ve partner ve diğer çevre bireylerinin bu ilaçlara olan bakış açılarının etkilediğini göstermişlerdir (1). Genel topluma bakıldığında da aslında cinsel işlev bozukluğu yaşayan bireylerden ancak %58'inin doktora başvurdukları ve oral FDE-5 inhibitörü tedavisi verilen bireylerin ise yalnızca %16'sının tedavi almaya

devam ettiği bildirilmiştir (2). Bu durum ne denli etkili olursa olsun FDE-5 inhibitör grubu ilaçların kullanımları hakkında hem tıp camiasının hem de toplumsal algılamaalarda sorunlar olduğu görülmektedir.

Erektıl Disfonksiyon Tanı Aşamasında FDE-5 inhibitörlerinin Kullanımı

FDE-5 inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile ED'li hastalarda uygulanan tanı algoritmasında da değişiklikler olmuştur. Buradaki temel neden tedaviye yönelik yaklaşımların gerekliliğidir. Tedavi seçeneğinin psikolojik yaklaşımlar, intrakavernozal ajan enjeksiyonları ve penil protezlerle sınırlı olduğu durumlarda protez gibi definitif bir tedavi yapılmadan önce tanının iyi konulması tıbbi-hukuki açıdan büyük önem kazanmakta idi. Oysa ki oral tedavilerin kullanımı ile cevap alınan veya alınmayan grupların ayırt edilmesi bile daha invaziv tedavilere yönlendirilmesi konusunda biz ürologların elini güçlendirmektedir. Uygun kullanıma rağmen FDE-5 inhibitörlerinden cevap alınamayan olgularda altta yatan ileri derecede bir erektıl fonksiyon kaybından bahsetmek haksızlık olmayacaktır. Avrupa Üroloji Birliğinin cinsel işlev bozuklukları konusundaki kılavuzlarında da artık sadece belirli durumlarda ED tanısında spesifik testlerin kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır (3). Bu durumlar Tablo 1 de özetlenmiştir. Özel durumlar dışında hormon profili ve fizik muayene sonrasında ek inceleme yapılmaksızın hastalara ilk basamak yaklaşım olarak değiştirilebilir yaşam tarzı değişiklikleri (sigara bırakılması, diabet kontrolü, kan lipid profil düzeltilmesi, vb) ile eşzamanlı FDE-5 inhibitörü tedavisi başlamak standart uygulamaya girmiştir.

Günümüzde erektıl disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (4,5). FDE-5 inhibitörlerinin koroner hastalıklarla olan ilişkisi de bilinip mortalite olayları da bildirilmiştir. Bu nedenle tanı aşamasında FDE-5 inhibitörü kullanma adayları olanların kardiyovasküler risk açısından değerlendirme ve kategorize etme gerekliliği doğmuştur (6,7). Kardiyovasküler risk dağılımının tanımları tablo 2 de gösterilmiştir. Hastaların kullanımındaki güvenliği ve ilaçların kullanımını öneren bizler için tıbbi-hukuki sorunların oluşmaması için bu risk seviyelerinin tanı aşamasında hastalarla paylaşılması büyük önem taşımaktadır.

Erektıl disfonksiyon tanı algoritmasında en sık kullanılan yöntemlerinden birisi de bilindiği gibi penil Doppler ultrasonografi ile damarsal incelemelerin gerçekleştirilmesidir. Standart uygulamalarda en uygun değerlendirme amacı ile maksimum düz kas gevşemesinin sağlanması gerekmektedir (8). Bu amaçla papaverin, prostaglandin E1, fentolamin veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır (9,10). Kavernoöz dokuların içerisinde enjeksiyon şeklinde verilmesi gereken bu düz kas gevşeticileri yerine oral FDE-5 inhibitörlerinin kullanımı da mantıklı bir yaklaşım olarak önerilmiştir. Arslan ve arkadaşlarının çalışmasında, sildenafil uygulaması ve dokunsal uyarı sonrası yapılan penil doppler ultrasonografi incelemesinin papaverin ile yapılanla eşdeğer olduğu bildirilmiştir (11). Bunun yanı sıra bu çalışmada en önemli verilerden birisi de sildenafil ile inceleme yapılan hastalarda herhangi bir priapizm bildirilmemiş olmasıdır. Benzer bir karşılaştırma vardenafil ve papaverin kullanımı arasında yapılmıştır (12). Bu çalışmada vardenafil ile yapılan incelemelerde elde edilen tepe akım hızlarının papaverin ile elde edilenlere eşdeğer olduğu bildirilmiştir. Tüm çalışmalarda priapizm riskinin bildirilmemesi ve invaziv bir girişim olmaması nedeni ile spesifik tanı gerektiren penil doppler ultrasonografi yapılacak hastalarda test öncesinde FDE-5 inhibitörü ve eş zamanlı seksüel uyarı tekniği ideal olarak görülmektedir. Ancak, ülkemizde oral FDE-5 inhibitörlerinin sigorta geri ödeme kapsamında olmaması ve fiyat dezavantajı nedeni ile bu teknik yaygın uygulamaya girememiştir.

Tedavide FDE-5 inhibitörleri

Tedavi şemasında FDE-5 inhibitörleri artık tüm kılavuzlarda ilk basamak tedavi ola-

Tablo 1. Özgün Tanısal Testlerin Yapılması Gereken Durumlar (*)

Primer erektıl disfonksiyon (organik veya psikojenik bilinen bir nedene bağlı olmayan)
Vasküler cerrahi ile tedaviden fayda görebilecek perineal veya pelvik travma hikayesi olan genç hastalar
Penil deformitesi olan hastalar (Peyronie Hastalığı, konjenital kurvatür gibi)
Karmaşık psikojenik veya psikoseksüel bozukluğu olan olgular
Karmaşık endokrin bozukluğu olan hastalar
Hasta veya partneri tarafından özellikle talep edilen durumlar
Medikolegal durumlar (cinsel istismar, boşanma ve penil protez uygulaması gibi)
(*) Tablo EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An update makalesinden adapte edilmiştir.3



rak kabul edilmiştir. Tedavi seçeneklerinin artması ile birlikte yeni endikasyonlar, kişiye özel tedavi düzenleme gerekliliği,

profilaktik kullanım ve kötüye kullanım gibi konular da ön plana çıkmıştır.

ve ark. tarafından bildirilmiştir (17). Yine ilaç tercihlerinde ihtiyaç halinde kullanılan sildenafil ve vardenafilin tansiyon ilacı alan grupta daha tercih edilmesi gerektiği ortaya konulmuştur. Sildenafil + plasebo kullanılan hasta grubuna göre sildenafil + nitrat içeren ilaç alan grupta sistolik kan basıncı daha fazla düşmüştür (sırası ile 7 mmHg ve 20 mmHg). Bu durum tadalafil için daha tehlikelidir (85 mmHg civarında bir düşüş gerçekleşmektedir) (18).

Tablo 2. Kardiyovasküler sistem ve cinsel aktivitede hasta riski

Düşük risk	Orta dereceli bir egzersiz (2 kat merdiven çıkma,vs..) semptomsuz yapabilmek
Orta risk	Kardiak durumu belirsiz veya taşıdığı risk faktörlerine bağlı olarak cinsel aktivitedeki kalp sorunları için ileri inceleme ihtiyacı olanlardır. Yapılacak testler sonucunda hastalar düşük risk veya yüksek risk grubuna dahil edilebilirler
Yüksek risk	Kardiak durumu ileri derecede bozulmuş, şikayetleri istirahat halinde bile hafif orta derecede belirli olan hastalardır. Bu hastaların cinsel aktivite öncesi mutlaka bir kardiolojist tarafından değerlendirilmesi gerekir

ED hasta grubunda ilk tedavi basamağı

ED şikayeti ile başvuran hastalardaki ilk değerlendirmede hedef tedavi edilebilir/düzeltilbilir nedenlerin ortaya konulmasıdır. Bunların arasında yaşam tarzı değişiklikleri ile etkili olabilecek sorunlar ortaya konulmalıdır. Eş zamanlı olarak bu durumdan hem bireyin hem de partnerinin beklentilerinin değerlendirilmesi ve kendilerinin bilgilendirilmesi gereklidir. İlk değerlendirme ve bilgilendirme sonrasındaki birinci basamak tedavi yaklaşımı mutlaka FDE-5 inhibitörleri olmalıdır³. Bu aşamada hangi FDE-5 inhibitörü hangi hasta için sorusu ön plana çıkmaktadır.

Yapılan araştırmalar etkinlik açısından ülkemizde piyasada kullanımda bulunan 3 farklı FDE-5 inhibitörünün etkinlik açısından birbirlerinden farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (13). Bu nedenle ilaçları ihtiyaç halinde kullanılanlar (on-demand) ve düzenli kullanılanlar (scheduled) olarak ikiye ayırmak mümkündür. İhtiyaç durumunda kullanılanlar sildenafil ve vardenafil; düzenli kullanılan ise tadalafildir. Hangi ilaç grubunun kullanılacağı ise hastanın tercihi, ilacın farmakokinetiği ve doktorun tercihi ile hasta odaklı olarak belirlenmelidir (14).

Hasta Özellikleri

Düzenli bir partneri olmayan bir hastada sürekli tedavi vermek yerine ihtiyaç anında alınan ilaçları tercih etmek daha doğru gözükürken, düzenli bir partneri olan ilişkinin daha doğal olmasını tercih edecek bir hasta grubunda düzenli tedavi tercih edilmelidir.

Bireylerin kullandığı diğer ilaçlarla etkileşim ikinci tercih sebebi olarak görülmektedir. Özellikle günümüzde selim prostat büyümesinde kullanılan alfa-blokör ilaçlarla birlikte kullanım güncel bir konu olduğundan ortostatik hipotansiyon riskinin ve ilaç kullanım şekillerinin ortaya konulması gerekmektedir. Tadalafil ile eşzamanlı nitrogliserin içeren damar genişleticilerin kullanıldığında etkinin ancak 48 saat sonra ortadan kalktığı gözlemlenmiştir (15). Ancak diğer antihipertansifler ile (Beta-blokörler, ADE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri, kalsiyum antagonistleri ve diüretikler) FDE-5 inhibitörlerinin etkileşiminin minimal olduğu gösterilmiştir. Yine de FDE-5 inhibitörü kullanacak hastalarda başlangıçta hipotansiyon, sol ventrikül çıkım tıkanıklığı, aort stenozu, konjestif kalp yetmezliği veya hipovolemik olan bireyler ile anstabil kardiak durumu olanlarda dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir (16). Nitrat içeren ilaçlarla (nitrogliserin, isosorbit dinitrat, isosorbit monohidrat, amyl nitrit veya nitrat), potasyum kanal açıcı ilaçlar ve nicorandil ile FDE-5 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. PDE-5 inhibitörleri ağır kalp yetmezlikli, unstable anjina pektorisli, 3 aydan kısa süre içinde miyokard infarktüsü geçirmiş, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan, belirgin karaciğer veya böbrek yetmezlikli hastalarda önerilmez. PDE-5 'lerle doksazosin kombinasyonu da önerilmez (7).

Eş zamanlı kullanıma bağlı olarak dolaşımdaki cGMP miktarı ciddi oranda artarak kan basıncında sinerjistik düşüşe neden olmaktadır. Bu durum ilk kez Webb

Hasta tercihi

Hedelin ve Ströberg'in yaptıkları araştırmada hastanın ilaç tercih şemasının yaşla ilgili olduğunu bildirmişlerdir (19). Genç bireylerin, daha geniş bir etki süresi vermesi ve ilişkide daha anlık olabilme özelliğini sunması nedeni ile tadalafil tercihlerinin daha ağırlıklı olduğu buna karşın ileri yaşlarda yan etki profiline olan tereddüt nedeni ile vardenafil ve sildenafil tercihinin ön planda olduğu gösterilmiştir. İlaç firması destekli sildenafil ve tadalafil ile çapraz geçişli olarak yapılan bir çalışmada ise hasta tercihinin yaş, ED'nin süresi, tedavi alma şekli gibi faktörlerden bağımsız olduğu bildirilmiştir (20). Yine bu çalışmada hastaların ilk başlangıç tedavisinde tadalafil tercih ettikleri sonucuna varılmıştır. Yan etki profilinde dispepsi, gastro ösophagial reflü, sırt ağrısı, baş ağrısı, sinüzit, hipertansiyon ve öksürük sayılabilir.

Penil rehabilitasyon ve FDE-5 inhibitörleri

Başta radikal prostatektomi olmak üzere radikal pelvik cerrahi sonrası sinir korunsa bile tam spontan ereksiyonların geri dönüşü yaklaşık 1 yıl gibi bir süreyi bulabilmektedir. Bu dönem içerisinde kavernoza ve endotelial fonksiyonun korunabilmesi amacı ile farklı yöntemler önerilmiştir. Bunlardan bir tanesi FDE-5 inhibitörlerinin kullanımıdır. FDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımının endotelial fonksiyonu iyileştirdiği ve hatta ileride tedavi edici etkiye bile sahip olabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır (21). Ancak klinik uygulamalardaki elde edilen veriler bu tedavilerin standart uygulama olarak kabul edilmesi için yeterli verinin olmadığını ve tüm hastalarda beklenenden daha düşük etkinlik elde edildiğini göstermiştir. Bunun nedeni çalışma tasarımlarının yeterli takip süresine sahip olmamaları, küçük sayılı araştırmalar olmaları, çalışmaların çoğunun retrospektif ve prospektif olanların ise kontrollü olmaması gibi ek-

siklikleri içerdiği gözlemlenmektedir (22). Ayrıca tüm çalışmalarda hasta uyumu sorunu belirtilmiştir. Tedavinin maliyeti, kesin sonuç verip vermeyeceğinin önceden tahmin edilmesine yönelik bir belirtecin olmaması gibi faktörler de penil rehabilitasyonda hangi ilacın, ne süre ile hangi doz şemasında verilmesi gerektiği konusunda hala cevaplanmamış soruların olduğunu göstermektedir.

Ülkemizden Aydoğdu ve ark. yaptıkları çalışmada bilateral sinir koruyucu radikal retropubik prostatektomi yapılan hastalarda kronik FDE-5 inhibitör profilaksisinin penis boyu üzerine etkilerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada tadalafil kullanımının penis boyutlarının korunmasında etkili olduğu belirtilmiştir (23).

PDE-5 inhibitörleri prostatik inflamasyon üzerinde azaltıcı etkileri olduğunu belirten yayınlar vardır. (24)

Peyronie Hastalığı ve FDE-5 inhibitörleri

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar FDE-5 inhibitörlerinin kullanımının Peyronie hastalığındaki re-modeling'in düzeltilmesine etkili olabileceğinin öncü bilgilerini vermektedir (25). Chung ve ark., yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında Peyronie hastalığının yeni tanımlanan izole septal skar lezyonlarında FDE-5 inhibitörlerinin kullanımının oksidatif stresi azaltarak skar doku gelişimini kontrol altına aldığı konusunda ilk bulguları vermektedir.

Sonuç

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, cinsel işlev bozukluklarının yaklaşım ve tedavisinde çığır açmış bir ilaç grubudur. Yeni moleküller üzerinde çalışılmaya devam edilmektedir. Ancak, FDE-5 inhibitörlerinin en etkin, en az yan etki ile hangi grup hastalarda nasıl kullanılması gerektiği konusunda önümüzde hala çözülmesi gereken sorular bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Fisher WA, Rosen RC, Eardly I, Niederberger C, Nadel A, Kaufman J, Sand M. The Multinationan Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study Phase II: Understanding the PDE5 Inhibitor Treatment Seeking Pattern, among men with Erectile Dysfunction. J Se.Med (1)2, 150-160, 2004
2. Rosen RC, Fisher WA, Eardly I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. The Multinationan Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study Phase I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Current Medical research and Opinion, Vol.20, No:5: 607-617, 2004
3. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. EAU guidelines on erectile dysfunction: An Update. Eur Urol 49 (5): 806-815, 2006
4. Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffman P, Schulman CC. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. Eur. Urol 44: 355-359, 2003
5. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, Apostolidis A, Tzortis V, Yannakoyyorgos K. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. J Urol 168: 615-620, 2002
6. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, ve ark. Sexual dysfunction and cardiac risk. Am J Cardiol 96: 313-321, 2005
7. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, ve ark. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 86: 62F-68F, 2000
8. Kulaksızoğlu H, Ünlüer E, Toktaş G, Murat C, Serin Y, Barut Y. Penil duplex doppler ultrasonografide intrakavernozal papaverin uygulamasında doz ayarlaması-ardışık doz tekniği (re-dosing) Türk Üroloji Der-gisi 24(4): 376-380, 1998
9. Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA. Vasculogenic impotence evaluated by high resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. Radiology 155: 777-781, 1985
10. Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Dodesini A, Rigatti P, Pizzini G, ve ark. Effectiveness and safety of multidrug intracavernous therapy for vasculogenic impotence. Urology 42: 554-558, 1993
11. Arslan D, Esen AA, Seçil M, Aslan G, Celebi I, Dicle O. A new method for the evaluation of erectile function: sildenafil plus Doppler ultrasonography. J Urol 166(1): 181-184, 2001
12. Ardiçoğlu A, Kocakoç E, Tuygun UO, Bozgeyik Z, Orhan I. Effectiveness of vardenfil versus papaverine in penile Doppler ultrasonography. Urol Int 75(1): 75-79, 2005
13. Nehra A, Kulaksizoglu H. Combination Therapy for Erectile Dysfunction: Where We Are and What's in the Future. Curr Urol Rep 3(6): 467-70, 2002
14. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient. Drugs 65(12): 1621-1650, 2005
15. Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on a-bloker interactions. Am J Cardiol 96(12) Supp 2: 42-46, 2005
16. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, ve ark. ACC/AHA expert consensus document use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. J Am Cardiol 33: 273-282, 1999
17. Webb DJ, Freestone MJ, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure lowering drugs. Am J Cardiol 83 suppl: 21C-28C, 1999
18. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. Am J Cardiol 92 suppl: 37M-46M, 2003
19. Hedelin H, Ströberg P. Treatment for erectile dysfunction based on patient-reported outcomes: To every man the PDE5 inhibitor that he finds superior. Drugs 65(16): 2245-2251, 2005
20. Govier F, Potemba AJ, Kaufman J, Denne J, Kovalenko P, Ahuja S: a multicenter, randomized, double blind, crossover study of patient preference for tadalafil 20 mg or sildenafil citrate 50 mg during the initiation of treatment for erectile dysfunction. Clin Ther 25(11): 2709-2723, 2003



21. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, ve ark. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 47: 87-91, 2005
22. Wang R. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: where do we stand and where are we going? *J Sex Med* 4(4ii): 1085-1097, 2007
23. Aydoğdu O, Gökçe MI, Burgu B, Baltacı S, Yaman O. Tadalafil rehabilitation therapy preserves penile size after bilateral nevre sparing radical retropubic prostatectomy. *Int Braz J Urol* 37(3): 336-344, 2011
24. Peixoto C.A, Olivera F, Gomes S. The role of phosphodiesterase-5 inhibitors in prostatic inflammation: a review, *Journal of Inflammation*, :12,2015
25. Chung E, Deyoung L, Brock GB The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes *J Sex Med* 8(5): 1472-7, 2011

PDE 5 inhibitörlerinin günlük kullanımı

Erektile disfonksiyonun tedavisinde uzun zamandır yüksek başarı oranları ile kullanımı yaygınlaşan fosfodiesteraz tip 5 enzim (FDE-5) inhibitörlerinin tedavi amaçlı kullanılıp kullanılmayacağı hep düşünülmüştür. Bazı deneysel çalışma sonuçlarına dayanarak son zamanlarda bu ilaçların kronik olarak kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Özellikle radikal prostatektomi sonrasında olduğu gibi penil rehabilitasyon gerektiren durumlar böyle bir kronik kullanım endikasyonuna öncü olmuştur. Bazı araştırmacılar, kronik kullanımın deney hayvanlarında korpus kavernozumda apoptozisi engellediği ve kollajeni azalttığını göstermişlerdir (1,2). 20 mg tadalafilin cinsel aktivite öncesi kullanımıyla günlük kronik kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada tadalafil kronik kullanımının kavernozaal arter kan akımında artış gösterdiği ve bu etkinin tedavi kesildikten sonra da 15 gün boyunca devam ettiği gösterilmiştir (3). 20 mg.la yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda IIEF' deki belirgin düzelmeye birlikte belirgin düzeyde AÜSS'da düzelmiştir. Burnett ve arkadaşları, diabete bağlı erektil disfonksiyonda günlük sildenafil kullanımının inflamatuvar etkiyi azaltmakla birlikte sertlik derecesi olarak anlamlı fark yaratmadığını göstermişlerdir (4). Bugün için erektil disfonksiyonu bulunan erkeklerin yaklaşık %30'unun ihtiyaç halinde FDE-5 inhibitörü kullanımına yanıt vermediği bilinmektedir. Bunun psikojenik veya organik nedenleri olabilir. Kronik FDE-5 inhibitörü kullanımı hem anksiyete gibi psikojenik faktörleri ortadan kaldırarak hem de endotelial disfonksiyon gibi organik faktörleri iyileştirerek erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılabilir. Klinik çalışmalar kronik FDE-5 inhibitörü kullanımının güvenli ve etkin olduğunu ve seçilmiş hasta gruplarında ihtiyaç halinde kullanıma alternatif olabileceğini göstermektedir (5). Bu alanda 160 hastayla yapılmış çift kör bir çalışmada hastalar 1 yıl boyunca günde 5 mg tadalafil almışlardır. Çalışmanın sonunda 1 aylık tedavisiz takip süresi bulunmaktadır. Hastaların %86'sı erektil disfonksiyon seviyesinde en az bir derece

(Ör: ciddi disfonksiyonu bulunan hastalarda orta düzeyde disfonksiyona doğru) düzelmeye sağlamışlardır. Bir yıl boyunca günlük 5 mg tadalafil tedavisiyle erektil disfonksiyonda düzelmeye gözlenen hastaların %46'sı tedavisiz 1 aylık süreçte de düzelmeye göstermeye devam etmişlerdir (6). 1026 erkeği kapsayan 4 plasebo kontrollü randomize çalışmada tadalafil 5 mg ile plaseboya oranla erektil disfonksiyon ve AÜSS'larında belirgin düzelmeye gözlenmiştir. (7) Tadalafil 5 mg alan hastalarda erektil fonksiyonun yanı sıra ejakülasyon, orgasm, ilişki memnuniyet skorlarında da artış saptanmıştır. Öyle görülüyor ki önümüzdeki günlerde daha uzun etkili ve yan etki profili daha düşük FDE-5 inhibitörlerinin de kullanıma girmesiyle erektil disfonksiyonun sadece semptomatik değil kalıcı tedavisine yönelik de birçok klinik çalışma yapılacaktır.

BPH/AÜSS'de kullanım

Benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı gelişen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaygın ve yaşla birlikte artan bir durumdur. Çeşitli çalışmalarda orta şiddette AÜSS yakınmaları olan erkeklerde erektil disfonksiyonun %36, şiddetlilerde ise %90 sıklıkla rastlandığı saptanmıştır. (7). İlginç olan ise Amerika'lı ürologlar arası yapılan bir çalışmada ürologların BPH/ AÜSS 'li erkeklerde erektil disfonksiyonun %20 sıklıkla rastlandığını tahmin etmeleridir. Gerçek ise erektil disfonksiyon da yaşla birlikte sıklığı artan ve çoğunlukla BPH'a eşlik eden bir klinik tablodur.

BPH/AÜSS 'lu hastalarda erektil disfonksiyonun gelişim nedenleriyle ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur. Bunlardan başlıcaları: azalmış nitric oksit ve c GMP yapımı, artmış ro kinaz yapımı, otonomik hiper aktivite ve pelvik aterosklerozdur.

PDE-5 inhibitörleri prostat ve mesane kas tonusunda azalma, local kan akımını artırma, oksijen perfüzyonunu yükseltme, mesanenin afferent aktivitesinin azaltma, intraprostatik inflamasyonu azaltma ve prostatin antiproliferasyonu etkileri ile tedavide katkıları vardır.

Erkeklerde prostatik ve üriner fonksiyonların nitric oksit ile düzenleniyor olması FDE-5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyona eşlik eden AÜSS tedavisindeki rolünü sorgulattır olmuştur (7).

AÜSS/BPH klinik tablosunun günümüz tedavisi alfa-blokörler, 5 alfa-redüktaz inhibitörleri veya bu iki ilacın kombinasyonu olarak özetlenebilir. MTOPS ve COMBAT gibi büyük randomize çalışmalarda tedaviye ikincil seksüel disfonksiyon gelişme oranı da %1-9 arası değişmektedir. FDE-5 inhibitörü sildenafil, tadalafil ve vardenafilin BPH/AÜSS tedavisindeki rolü çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Ayrıca bu hastalardan erektil disfonksiyonu bulunan ve bulunmayan gruplardaki etkinlik de ayrı ayrı çalışılmıştır. Bu çalışmalarda en önemli ölçütler Uluslararası prostat semptom skoru, yaşam kalitesi anketleri ve çeşitli üroflovetrik parametreler olmuştur. FDE-5 inhibitörü kullanımının prostat semptom skorları ve yaşam kalitesi endeksleri üzerinde anlamlı düzeltici etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Maksimum idrar akım hızlarında anlamlı artış olmamasına rağmen mesane depolama ve boşaltma semptomlarında anlamlı düzelmeye dikkat çekmiştir. Ancak bazı araştırmalarda FDE-5 inhibitörü dozu artırıldığında maksimum idrar akım hızları da artmıştır. Bu bulgular nitric oksit aktivitesini bozan bazı prostat dışı patofizyolojik mekanizmaların AÜSS klinik tablosuna yol açabileceğini ve FDE-5 inhibitörü kullanımı ile bu tabloda düzelmeye sağlanabileceğini düşündürmektedir. Klinik çalışmalar BPH/AÜSS bulunan hastalarda PDE5 inhibitörleri ile alfa-blokörlerin kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstün olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda prostatik kan akışındaki bozulma diabete veya yaşa bağlı olarak AÜSS artışına yol açmaktadır. Bu durum FDE-5 inhibitörü tedavisinin AÜSS olan hastalardaki etkinliğini açıklayabilir.

PDE-5 inhibitörlerinin BPH/AÜSS'lu erkeklerde kullanım endikasyonuna FDA 2011'de, Avrupa Birliği 2012 izin vermiştir.

PDE-5 inhibitörleri monoterapi olarak bu grup hastalarda kullanılmaktadır. Ayrıca alfa blokörlerle birlikte efektif kombine kullanılabildiği saptayan çok sayıda randomize kontrollü çalışmada mevcuttur. Alfa blokörlerin monoterapi kullanımı PDE-5 inhibitörlere oranla AÜSS'larını sayısal düzeyde daha fazla düzeltmektedir. (8) Ancak yapılan bir meta analizde iki monoterapi arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. (8) PDE-5 inhibitörlerinin maksimum idrar akım hızı ve işeme sonrası residü idrar hacmi üzerine belirgin



etkisi yoktur. Ancak yüksek residü idrar hacimli hastalarda PDE-5 inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. Yeni yayınlanan metaanalizde her iki grubun combine kullanımını ayrı ayrı monoterapi kullanım etkisine göre belirgin olarak AÜSS ve hayat kalitesi düzelimine yol açtığı saptanmıştır. Daha ilginç olanı combine kullananlarda sadece alfa blokör kullananlara oranla daha artmış akım hızı ve azalmış rezidü idrar hacmi gözlenmiştir.(8) Etkide ki artışı karşın yan etkiler (dispepsi,baş ağrısı, sersemlik hissi, nazofarenjit vb) sıklığında farklılık gözlenmemiştir.

PDE-5 inhibitörleri alfa blokörler yanı sıra 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5ARI) ile de kullanılabilir. 5ARI ile tadalafil 5 mg kombinasyonlarında AÜSS ve IIEF'de belirgin düzelimler saptanmıştır.

PDE-5 inhibitörlerinin günlük kullanım etkinliği arttırmak için hipogonadal hastalarda kontrendikasyon yoksa testostere replasman tedavisi de ereksiyonu düzeltici etkinliği arttırılabilmektedir.

Ayrıca detrusör kasında fosfodiesteraz enzim izoenzimlerinin saptanması ve PDE5 inhibitörlerinin detrusör gevşetici etkileri, bu ilaçların aşırı aktif mesane durumunda antikolinergik tedavilere alternatif oluşturabileceğini düşündürmektedir (8).

Penil Rehabilitasyonda kullanım

Prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi ve/veya radyoterapi sonrası düzenli kullanımın ereksiyonun tekrar kazanımına belirgin etkisi saptanmıştır. Montorsi'nin çalışmasında günlük tadalafil 5 mg kullanımının isteğe bağlı ve aralıklı kullanıma oranla daha başarılı olduğu gözlenmiştir.

FDE-5 inhibitörlerinin diğer potansiyel güncel kullanım alanları

Prematür ejakülasyon (PE)

Erkek cinsel işlev bozuklukları arasında erektil disfonksiyondan daha sık görülen prematür ejakülasyon tedavisinde de son zamanlarda FDE-5 inhibitörlerinin etkinliği araştırılmaktadır. Bu amaçla yapılmış bir randomize klinik çalışmada sildenafilin PE tedavisindeki etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada intravajinal ejakülasyon latens süresi (IELT) sildenafil tedavisiyle anlamlı artış göstermemiş olsa da sildenafil, özgüveni, ejakülasyonun kontrol edilebilirliği algısını ve genel

seksüel tatmini arttırmıştır. Ayrıca sildenafil ile anksiyete belirgin olarak azalmış ve ejakülasyon sonrası ikinci ereksiyona geçiş refraktör süresi azalmıştır (9). Tadalafil kullanımı ile inra vajinal ejakülasyon süresinde istatistiksel belirgin artış saptanmıştır (9) 3 randomize çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde SSRI monoterapisi ile SSRI+ fosfodiesteraz inhibitör kombine tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada kombine tedavinin belirgin olarak ejakülasyon süresini uzattığı saptanmıştır. PDE-5 inhibitörlerinin davranış tedavisi ile kombine edildiğinde başarı olasılığı daha da artmaktadır.

Metanalizde sadece tadalafil ve vardenafilin ejakülasyon süresini uzatıcı etkisi olduğu belirtilmektedir. (9)

Bununla birlikte lidokain-prilokain monoterapisinin sildenafille kombinasyon ile aynı sonucu verdiğini ve sildenafilin tek başına etkinliğinin plasebodan üstün olmadığını gösteren bir çalışma dikkati çekerken, başka bir çalışmada sildenafilin IELT'ini anlamlı olarak arttırdığı ve serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI) veya "dur ve sık" tekniklerine göre anksiyeteyi azaltmada ve tatmini arttırmada anlamlı olarak daha etkin olduğu bulunmuştur. Birçok başka çalışmada sildenafilin SSRI ile kombinasyonunun tek başına SSRI tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir (10).

Priapizm

Cinsel uyarıcı olmaksızın ereksiyonun kontrolsüz bir şekilde uzaması olarak tanımlanan bu klinik tabloda FDE-5 inhibitörlerinin kullanımı aslında bir çelişki olarak gözükmektedir. Ancak priapizm oluşumuna yol açan mekanizmalar açıklığa kavuşturulmuş FDE-5 inhibitörlerinin rolü daha iyi anlaşılacaktır. Priapizm çoğunlukla penisteki ereksiyon mekanizmalarının kontrolünde moleküler düzeydeki yetersizlikler nedeniyle oluşmaktadır. Endotelial nitrik oksit aberan sinyali öne sürülen bir patofizyolojik mekanizmadır. Bu regülatör sinyaldeki disfonksiyon FDE-5 inhibitörü kullanımı ile regüle edilebilmektedir (11). Kekeme veya idiyopatik priapizm bulunan 7 hastanın 6' sında FDE-5 inhibitörü tedavisi düzelme sağlamıştır. Tedavi iyi tolere edilmiş ve yan etki göstermemiştir. FDE-5 inhibitörlerinin priapizm tedavisindeki kullanımına ait daha geniş serileri içeren çalışmalar gerektiği kesindir (12).

İnfertilite

FDE-5 inhibitörlerinin erkek fertilitesi üzerine olumlu etkileri olabileceğine dair çeşitli çalışmalar göze çarpmaktadır. Bir randomize klinik çalışmada FDE-5 inhibitörlerinin oligoastenospermik infertil erkeklerde Leydig hücre fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 75 oligoastenospermik erkekte 12 haftalık vardenafil veya sildenafil tedavisiyle sperm motilite, konsantrasyon ve morfolojisinde anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir (13). Bir başka çalışmada yine Leydig hücre fonksiyonunu artırıcı etkisinin yanısıra FDE-5 inhibitörlerinin tunika albuginea ve epididimdeki kontraktileti düzenleyici etkileri gösterilmiştir. FDE-5 inhibitörlerinin prostatik sekresyonu ve sperm kapasitasyonu üzerindeki olumlu etkilerinden de söz edilmektedir (14). Tadalafil, sildenafil ve vardenafil ile yapılmış çalışmalar, cAMP artışı, PDE11 inhibisyonu veya prostatik sekretuar fonksiyonundaki artış gibi etkiler ile sperm parametrelerinde ve fertilizasyon kapasitesinde artışa yol açmıştır. Ayrıca ilerde PDE5 inhibitörlerinin yardımcı üreme tekniklerindeki başarıyı artırma amacıyla kullanılabileceği de öne sürülmektedir. Yine de FDE-5 inhibitörlerinin infertilite alanındaki kullanımıyla ilgili çok sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir (15).

FDE 5 inhibitörlerinin Üroloji dışı kullanımı

Günümüzde FDE-5 inhibitörleri erektil disfonksiyonun 1. basamak medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte son zamanlarda bu ilaçların etkinlik ve güvenilirliğinin ve cGMP ile regüle edilen mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile bu ajanlar Üroloji dışında da birçok alanda denenmeye başlamıştır.

Günümüzde FDE-5 inhibitörleri idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu tedavisinde etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. Akciğer damar sistemindeki cGMP artışına yol açmaları ve endojen nitrik oksitin bilinen damar genişletici etkileri bu tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kontrollü çalışmalarda hem sildenafil hem de tadalafil monoterapisi belirgin klinik iyileşmeye yol açmaktadır (16). FDE-5 inhibitörlerinin kardiyovasküler, gastrointestinal ve sinir sistemi üzerine olumlu etkileri literatürde giderek artan bir şekilde bildirilmektedir. Bu ilaç-

ların Raynoud fenomeni, kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon ve felç gibi klinik tablolarda da etkin olabileceğine dair bilgiler birikmektedir (17).

Kaynaklar

- Rambhatla A, Kovanecz I, Ferrini M. Rationale for phosphodiesterase 5 inhibitor use postradical prostatectomy: experimental and clinical review. *Int J Impot Res*, 20: 30, 2008.
- Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol*, 55:334, 2009.
- Aversa A, Greco E, Bruzziches R. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res*, 19: 200, 2007.
- Burnett AL, Strong TD, Trock BJ. Serum biomarker measurements of endothelial function and oxidative stress after daily dosing of sildenafil in type 2 diabetic men with erectile dysfunction. *J Urol*, 181:245, 2009.
- Fusco F, Razzoli E, Imbimbo C. A new era in the treatment of erectile dysfunction: chronic phosphodiesterase type 5 inhibition. *VBJU Int*, 105(12):1634, 2010.
- Porst H, Glina S, Ralph D. Durability of response following cessation of tadalafil taken once daily as treatment for erectile dysfunction. *J Sex Med*, 7(10):3487, 2010.
- Haddad A, Jabbour M, Bulbul M. Phosphodiesterase type 5 inhibitors of treating erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A comprehensive review. *Arab Journal of Urology*. (13): 155, 2015
- Wang H.X, Wang X, Shi J.M, Li S, Liu T, Zhang X.H. Systematic review and meta-analysis on phosphodiesterase 5 inhibitors and α -adrenoceptor antagonists used alone or combined for treatment of LUTS due to BPH, *Original Article (?)*: 12, 2015
- Cooper K, St.James M.M, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A. Interventions to treat premature ejaculation : a systematic review short report. *Healty Technology Assessment*: 1366, 2015
- A. Abdel-Hamid, E.A. El Naggar, A.H. El Gilany, Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res*, 13: 41, 2001.
- Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *J Sex Med*, 3(6):1077, 2006.
- Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med*, 11(11):1743, 2011.
- Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial. *BJU Int*. 106(8):1181, 2010.
- Dimitriadis F, Tsounapi P, Saito M. Is there a role for PDE5 inhibitors in the management of male infertility due to defects in testicular or epididymal function? *Curr Pharm Des*. 15(30):3506, 2009.
- Dimitriadis F, Giannakis D, Pardalidis N. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian J Androl*. 10(1):115, 2008.
- Montani D, Chaumais MC, Savale L. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Ther*, 26(9):813, 2009.
- Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Loakeimidis N. PDE5 Inhibitors in Non-Urological Conditions. *Current Pharmaceutical Design*, 15(19): 3521, 2009





SORULAR

1. FDE-5 inhibitörleri korpus kavernozum düz kas gevşemesinde hangi haberci (second messenger) fizyolojisi üzerinden etki eder ?
 - a. Protein kinaz
 - b. c-GMP (siklik Guanil mono fosfat)
 - c. c-AMP (siklik Adenosin mono fosfat)
 - d. VIP (Vasoaktif İntestinal polipeptid)
 - e. Prostaglandin
2. Tadalafil molekülü diğer iki FDE-5 inhibitöründen klinik uygulamada uzun etki süresine hangi farmakokinetik özelliği ile ulaşır?
 - a. $T_{1/2}$ uzun olması
 - b. C_{max} yüksek olması
 - c. T_{max} uzun olması
 - d. Selektivite yüksek olması
 - e. IC_{50} yüksek olması
3. Korpus kavernozum düz kasının gevşeme-ereksiyon mekanizmasında rol alan basamaklar (cascade) sıralamasında aşağıdaki şıklardan hangi doğrudur?
 - a. $NO \uparrow \rightarrow$ protein kinaz $\uparrow \rightarrow$ c-GMP ve c-AMP $\uparrow \rightarrow$ hücre içi Ca \downarrow
 - b. $NO \uparrow \rightarrow$ c-GMP ve c-AMP $\uparrow \rightarrow$ protein kinaz $\uparrow \rightarrow$ hücre içi Ca \downarrow
 - c. $NO \uparrow \rightarrow$ FDE $\uparrow \rightarrow$ c-GMP ve c-AMP $\uparrow \rightarrow$ hücre içi Ca \downarrow
 - d. $NO \uparrow \rightarrow$ FDE $\uparrow \rightarrow$ protein kinaz $\uparrow \rightarrow$ hücre içi Ca \downarrow
 - e. $NO \uparrow \rightarrow$ protein kinaz $\uparrow \rightarrow$ PDE $\uparrow \rightarrow$ hücre içi Ca \downarrow
4. FDE-5 inhibitörlerinin nitrat içeren ilaçlar ile birlikte kullanıldığında gözlenen hipotansiyon ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
 - a. Hipotansif etki en fazla tadalafil ile birlikte alındığında gözlenmektedir.
 - b. Hipotansif etkinin derecesi FDE-5 inhibitörünün etkinliği ile doğru orantılıdır.
 - c. Tadalafil ile beraber nitrat içeren ilaç kullanıldığında hipotansif etki en geç 24 saat içinde geçmektedir.
 - d. Sinerjistik hipotansif etki FDE-5 inhibitörü + diüretik kombinasyonunda gözlenecek olan hipotansif etki ile aynı şiddettedir.
 - e. Gözlenen hipotansif etki ile dolaşımdaki cGMP düzeyi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.
5. Erektile disfonksiyon tanısında kullanılan penil Doppler ultrasonografi ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
 - a. Kavernoöz doku içine enjekte edilen papaverin, fentolamin, prostaglandin E1 veya bunların kombinasyonu kullanılmaktadır.
 - b. Sildenafil kullanılarak yapılan Doppler ultrasonografide tepe akım hızları papaverin ile yapılanla aynı olarak ölçülebilmektedir.
 - c. Vazodilatatör olarak oral FDE-5 inhibitörü kullanılması işlemin invazivliğini azaltmaktadır.
 - d. Oral FDE-5 inhibitörü kullanıldığında priapizm görülme oranı papaverin kullanıldığında görülen priapizm oranı ile hemen hemen aynıdır.
 - e. Vardenafil ile elde edilen tepe akım hızı papaverin ile elde edilenle aynıdır.
6. Aşağıdakilerden hangisi erektil disfonksiyon tedavisindeki ilk basamak yaklaşımlardan biri değildir?
 - a. Sigara bırakılması
 - b. Kan lipid düzeyinin kontrol altına alınması
 - c. Oral FDE-5 inhibitörü başlanması
 - d. Kan şekeri düzeyinin kontrol altına alınması
 - e. İntrakavernoöz vazodilatatör başlanması
7. Penil endotelial disfonksiyonun düzeltilebilmesi için hangi öneri daha uygun olur?
 - a. Yüksek doz FDE-5 inhibitörü kullanımı
 - b. Günlük FDE-5 inhibitörü kullanımı
 - c. FDE-5 inhibitörü + 5 alfa redüktaz inhibitörü kombinasyonu
 - d. Alfa-blokör kullanımı
 - e. Antihipertansif kullanımı
8. Hangisi FDE-5 inhibitörü tedavisinin BPH/AÜSS üzerine olumlu etkisini açıklayan bir faktör değildir?
 - a. Nitrik oksitin prostatik fonksiyonlardaki rolü
 - b. Detrüsördeki fosfodiesteraz izoenzimlerinin varlığı
 - c. Prostatik kan akımındaki artış
 - d. Detrüsör kasındaki gevşeme
 - e. Sfinkterdeki reseptörlerin artışı
9. Hangisi FDE-5 inhibitörü tedavisinin prematür ejakülasyon üzerindeki olumlu etkilerinden birisi değildir?
 - a. Endotelial disfonksiyonu düzenlemeleri
 - b. Anksiyeteyi azaltmaları
 - c. Öz güveni arttırmaları
 - d. Refraktör süreyi kısaltmaları
 - e. Genel seksüel tatmini arttırmaları
10. Hangisi FDE-5 inhibitörü kullanım alanlarından birisi değildir?
 - a. Priapizm
 - b. Pulmoner hipertansiyon
 - c. Raynaud fenomeni
 - d. Osteoporosis
 - e. Felç