

EREKTİL DİSFONKSİYON | ERECTILE DYSFUNCTION

Erektıl Disfonksiyonun Medikal Tedavisinde Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörlerinin Günümüzdeki Yeri**Current Status of Phosphodiesterase Type 5 Therapy in the Medical Treatment of Erectile Dysfunction****Murad Başar, Fatih Bal****Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale****Özet | Abstract**

Günümüzde erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde ilk basamak farmakoterapidir. 1990'lı yılların sonuna doğru geliştirilen fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri periferik olarak peniste vazodilatasyona neden olan oral ajanlardır. Cinsel ilişki öncesi alınan fosfodiesteraz inhibitörlerinin son yıllarda penil rehabilitasyon amacı ile günlük kullanımları tanımlanmıştır. Özellikle radikal retropubik prostatektomi geçiren olgularda bu tedavi alternatifini önerilen bir yaklaşım olmakla birlikte elde edilen klinik sonuçlar farklıdır. Bu derlemede, PDE5i'lerin klinik etkinliği ve günlük kullanımlarında elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Erektıl disfonksiyon, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, sildenafil, tadalafil, vardenafil

Nowadays, pharmacotherapy is the first step in the treatment of erectile dysfunction. Phosphodiesterase type 5 inhibitors, which developed toward the end of the 1990s, are oral agents causing peripheral vasodilatation in the penis. In recent years, daily use with the goal of penile rehabilitation was described instead of using before coitus. However this treatment alternative is recommended in patients who underwent radical retropubic prostatectomy, clinical results are varying. In this review, clinical efficacy and daily usage of PDE5 inhibitors were evaluated.

Key words: Erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, tadalafil, vardenafil.

Günümüzde erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde ilk basamak farmakoterapidir. Tarihsel süreç içerisinde değerlendirildiğinde ilk olarak papaverin, fentolamin ve prostoglandin gibi lokal etkili ajanlar kullanılmış; 1980'ler ile 1990'ların ilk yarısında ise yohimbin, terazosin ve apomorfın gibi oral ajanlar denenmiştir. Ancak, 1990'lı yılların sonuna doğru ereksiyon fizyolojisinin daha iyi tanınması ve moleküler mekanizmanın ortaya konulması ile oral yoldan kullanılan yeni ajanlar bulunmuş ve ilk olarak sildenafil ardından da vardenafil ve tadalafil kullanıma girmiştir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i) olarak adlandırılan bu ajanlar periferik olarak peniste etki gösterirler.(1, 2)

Ereksiyon fizyolojisi ve PDE5 İnhibitörlerinin Rolü

Cinsel uyarımı takiben penisteki sinir uçlarından nitrik oksit (NO) salınımı gerçekleşir. NO korpus kavernozumdaki düz kas tabakası içerisine dağılır ve guanil siklaz enzimini uyararak hücre içerisinde siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezine neden olur. Bu etkileşim sonucunda protein kinaz aktive olur ve pek çok proteinin fosforilasyonu gerçekleşir. Sonuç olarak; kalsiyum iyonu (Ca⁺⁺) hücre dışına atılır ve hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonu düşer. Bu

olaylar sonucunda düz kas hücresi gevşer ve vazodilatasyon ile penise kan akımı hızlanır. Bir süre sonra cGMP fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimi tarafından yıkılarak inaktif form olan 5'-GMP'ye çevrilir. cGMP'nin azalması ile Ca⁺⁺ kanalları tekrar açılır ve hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonunun artması ile vazokonstriksiyon olur ve ereksiyon sonlanır. ED'nun medikal tedavisinde kullanılan PDE5i'leri düz kas içerisine girerek cGMP yıkımına neden olan PDE5 enzimini bloke eder ve böylece hücre içi cGMP düzeyinin yüksek kalmasını ve dolayısı ile vazodilatasyonun devamını sağlarlar.(3-5)

İlk olarak Corbin ve arkadaşları tarafından tanımlanan PDE5 enzimi her biri yaklaşık 100.000 Dalton ağırlığında iki alt ünitesi bulunan homodimer yapıda bir enzimdir.(4, 6, 7) İki alt ünitesinin katalitik ve düzenleyici özellikleri olan etki bölgeleri vardır. Katalitik bölüm PDE5i için hedef bölgedir ve cGMP'nin bağlanacağı bir bölümü de içerir. cGMP bu noktaya bağlandığı zaman hemen yakınında bulunan katalitik bölge 5'-GMP'ye dönüşür ve böylece cGMP'nin etkisi sonlanır. PDE5i'leri yapısal olarak cGMP'ye benzedikleri için bu bölgeye bağlanırlar. Böylece katalitik aktivite PDE5i'lerini parçalayamaz ve cGMP'nin etkisi devam eder.

PDE5 İnhibitörleri ve Farmakokinetik Özellikleri

Günümüzde PDE5'i'leri ED'nun ilk basamak tedavisini oluştururlar. Bu grup içinde tüm dünyada lisans almış olan sildenafil, vardenafil ve tadalafilin yanı sıra bazı ülkelerde kullanılmakta olan udenafil ve mirodenafil yer almaktadır (Tablo 1).(1, 8)

PDE5 İnhibitörlerinin Klinik Etkileri

Klinik kullanıma ilk sunulmuş PDE5i olan sildenafil ile yapılmış çalışmalarda, ED etiolojisine bağlı olmaksızın cinsel ilişki öncesi 25, 50 ve 100 mg dozlarda kullanımda %66.6-84 oranında başarılı sonuçlar bildirilmiştir.(9-12) Standart kullanım dozu 50 mg olarak önerilmektedir. Etkisi kullanımdan 30-60 dakika sonra başlar ve 12 saat kadar devam eder. Etkinliği ağır yağlı gıdalar ile azalır.(13)

Vardenafil ve tadalafil ile yapılmış çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Vardenafil kullanımdan 30 dakika sonra etki göstermeye başlar. Bu ilacın da etkinliği ağır yağlı gıdalar ile azalır. Başlangıç dozu 10 mg'dır. Etkinlik ve hastanın toleransına göre 5 veya 20 mg kullanılabilir.(13) Etkinlik konusunda sildenafil ile benzer sonuçlar elde edilmiş ve 12 haftalık kullanım sonrasında erektil kapasitede düzelleme değişik etiyojilere bağlı ED olgularında %66-80 olarak rapor edilmiştir.(14-17)

Tadalafil de oral alımdan 30 dakika sonra etki göstermeye başlar ve maksimum etkisi 2 saat içinde ortaya çıkar. Bununla birlikte etki 36 saat kadar devam etmektedir. Önerilen standart başlangıç dozu 10 mg'dır.(13) Yapılan çalışmalarda 12 haftalık tedavi ile ED'lu olgularda %67-81 erektil kapasitede düzelleme bildirilmiştir.(18-21) Son yıllarda, özellikle günlük olarak 2.5-5 mg dozlarında kullanımına yönelik çalışmalar vardır.(1)

Dünyada yaygın olarak kullanılan bu üç PDE5i'nün birbirine üstünlüğünü ortaya koyan kanıtlanmış bir bulgu yoktur. Yapılan tercih çalışmaları ilaç seçiminde hastanın haftalık cinsel ilişki sıklığı ve deneyimine göre karar verilmesi önerilmektedir. Bu seçimde etki süresi ve etki başlangıcı yine hastanın durumuna göre tercihi belirleyen temel kriter olmaktadır.(22-25)

Udenafil, Kore'de kullanılan bir ajan olup yapılmış faz-3 çalışmalarda ED tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Park ve arkadaşları plasebo kontrollü çalışmalarında 4 hafta süre ile cinsel ilişkiden 12 saat önce alınmak kaydı ile 100 mg udenafil kullanılmış olup takiplerde SEPQ3 ve IIEF skorlarında anlamlı artış saptamışlardır.(26)

Mirodenafil'de Kore'de Kasım 2007'de piyasa sürülmüş olan ve 50-100 mg'lık dozlarda kullanılan bir PDE5i'dür. Yapılmış faz-2 ve faz-3 çalışmalarda klinik etkinliği ortaya konulmuştur.(27, 28) Paick ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada 8 haftalık tedavi sonrası olguların %42.3'ünde normal erektil fonksiyon elde edilebildiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise 50, 100 ve 150 mg'lık dozlar kullanılmış ve optimal yanıt 50-100 mg dozda elde edilmiştir. Sadece iki olgu yan etki nedeni ile tedaviyi terk ederken, izlenen yan etkiler kızarıklık (%10.9), baş ağrısı (%7.6), halsizlik (%2.5) ve gözlerde kızarıklık (%2.5) olarak bildirilmiştir.

Lodenafil Brezilya'da geliştirilen bir PDE5i'dür. Henüz faz-2 çalışmaları devam eden ajanın 20, 40 ve 80 mg'lık dozları kullanılmaktadır.(29) Klinik etkinlik 80 mg kullanan grupta daha anlamlı bulunmuştur. Avanafil ise henüz deneme aşamasında olan bir başka moleküldür. Faz-3 klinik çalışmaları devam eden ilacın 50, 100, 200 ve 300 mg'lık dozları kullanılmaktadır.

PDE5i'lerinin klinik kullanıma girmesinden bu yana önerilen doz şemaları ile ilgili en önemli değişiklik günlük PDE5i kullanımının tanımlanması olmuştur.(30-32) Bu yöntemle spontan cinsel aktivite sağlanarak bireyin kendine güveninin artırılması amaçlanmaktadır. Günlük kullanımla ilgili olarak yapılan bir çalışmada 2 yıllık izlem sonunda IIEF skorunda başlangıçtaki değere göre 10.8 puanlık artış saptanmıştır.(33) Aynı çalışmada yan etkiler değerlendirildiğinde günlük PDE5i kullanan hastalarda cinsel ilişki öncesi kullanan hastalardan farklı yan etki gelişmediği belirtilmiş ve hastalar tarafından rahatlıkla tolere edildiği ifade edilmiştir. Yan etkilere bağlı olarak tedaviyi terk oranları ise 1. ve 2. yıl sonunda sırası ile %3.4 ve %6.7 olarak bildirilmiştir.

Kullanım konusundaki bir diğer yenilik ise kısa yarı ömrü olan ilaçların geç dönem etkilerinin ortaya konulmasıdır. Sildenafil 100 mg ile yapılmış plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba ilişkiden 7-9 saat önce, diğerine ise ilişkiden 11-13 saat önce sildenafil verilmiş ve SEP3 yanıtları değerlendirilmiştir.(34) İlişkiden 7-9 saat önce sildenafil uygulanan olgularda SEP3'de değişiklik %76, ilişkiden 11-13 saat önce uygulanan olgularda ise %79 olarak bildirilmiştir. Plasebo grubunda ise bu değerler sırası ile %50 ve %52 olmuştur. PDE5i'lerin geç dönem etkileri iki olası mekanizma ile açıklanmaktadır: (i): protein kinazın tedavi sonrası güçlü aktivasyonu; (ii): serum düzeyi azalmasına rağmen korporal düz kas hücrelerinde bağlı durumda aktif PDE5 varlığının devam etmesidir.

Tablo 1. PDE5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri.

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Udenafil	Mirodenafil	Avanafil	Lodenafil	SLx-2101
C _{max} ng/ml	450-	20.9	378	416.2			157	
T _{max} (saat)	0,8-1	0.7-0.9	2	1-1.5	1.25	0.5-1.5	1.2	1
T _{1/2} (saat)	2.6-3.7	4-5	17.5	11-13	2.5	<1.5	2.4	9-14
Biyoyararlanım oranı	%40-41	%14.5						
IC50 (nM)	3.5-10	0.091-1	1.8-10	8.2	0.33	1		0.24
AUC (µg/h/L)	1685	56.8	8066					
Protein bağlanma	%96	%94	%94					

Deneyisel çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak son yıllarda PDE5i'lerinin penil rehabilitasyon amacı ile kronik kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Yapılan hayvan deneylerinde günlük PDE5i kullanımının korporal sinüzoidlerde apopitozis önlediği, düz kas oranının korunduğu ve hastalık stresine bağlı olarak ortaya çıkan kollajen birikiminin azaldığı gösterilmiştir.(35-40)

Günlük PDE5i kullanımının koruyucu etkisi sigara dumanına maruz kalan ratlar üzerinde de gösterilmiştir.(41) Yeni yapılan bir çalışmada, sigara dumanına maruz bırakılan deneklerde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesinin azaldığı saptanırken, günlük 100 mg sildenafil uygulaması sonrası kavernoöz sinir uyarımı ile erektil yanıtta artış olduğu izlenmiştir.

Bu etkilerin ortaya konulması ile insanlarda radikal repropubik prostatektomi (RRP) sonrası gelişen ED tedavisinde penil rehabilitasyon amacı ile günlük PDE5i kullanımı tanımlanmış ve bu konuda da PDE5i'lerinin başarı ile kullanıldığı belirtilmiştir.(42-48) Günlük kullanım ile sağlanan düzenli ereksiyon ve kan akımı artışı ile fibrozis gelişimine neden olan fizyopatolojik mekanizmaların engelleneceği düşünülmektedir. Bu teoriler PDE5i'lerinin vasküler sisteme olan etkileri ile de klinik olarak desteklenmiştir.Sildenafil kullanan olgularda geçici brakial arter oklüzyonu sonrası akıma bağlı çap artışı saptanmıştır.(49) Holcox ve arkadaşları ise Sildenafil 100 mg ile epikardiyal arter çapı ve brakial arterde akıma bağımlı çap artışı saptamışlardır.(50) Diğer taraftan yapılan iskemi-reperfüzyon çalışmalarında da PDE5i'leri ile endotelial hasarın önlediği belirtilmiştir.(51, 52)

Tadalafil 20 mg günlük ve cinsel ilişki öncesi kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada 4 haftalık tedavi sonrası günlük PDE5i kullanan hastalarda kavernoöz arterde akıma bağlı dilatasyonda anlamlı değişiklik saptanmış ve bu etki tedavi kesildikten sonra 2 hafta sonrasında da devam etmiştir. Aynı çalışmada günlük kullanımının endotelial disfonksiyon parametreleri üzerine de etkisi incelenmiş ve vasküler adezyon molekülleri, CRP ve ET-1 düzeyinde azalma; insülin düzeyinde ise artma belirtilmiştir.(53)

Vasküler etiyojili ED'si olan 32 erkek üzerinde yeni yapılmış bir çalışmada ise 4 ay süre ile haftada 2 defa sildenafil 50 mg kullanımı ile hem bazal seviyedeki hem de intra-

kavernoöz PG-E1 enjeksiyonu sonrası kavernoöz arter maksimum akım hızlarına belirgin artış izlenmiştir. Ayrıca, hastalarda IIEF-5 skorları da kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.(44)

Porst ve arkadaşları 268 hastaya 12 hafta süreyle günlük tadalafil 5 mg ve 10 mg kullandıkları çalışmalarında ilacın rahat tolere edildiğini ve herhangi bir yan etki izlenmeden erektil fonksiyonda düzelmeye neden olduğunu saptamışlardır. Hastaların tedavisi 2 yıla kadar uzatıldığında tadalafil 5 mg'ın günlük kullanımında bir sorun olmadığı ve spontan ereksiyon sağlayabilme güveni ile hastalar tarafından tercih edilen bir tedavi olduğu gösterilmiştir.(54) Benzer sonuçlar Rajfer ve arkadaşları tarafından tadalafil 2.5 mg ve 5 mg dozlarında da elde edilmiştir.(55) Ancak, 1 yıl süreyle tadalafil 5 mg kullanan olgularda ilacın kesilmesini takiben ereksiyondaki iyileşmenin devam etmediği belirtilmiştir.

Diabetes mellitus en sık ED nedeni olan sistemik hastalıktır ve kompleks mekanizma ile erektil fonksiyonu etkilemektedir. Günlük kullanımın etkisi bu kompleks fizyopatolojili olgularda da incelenmiştir. Burnett ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inflamatuvar belirtiçelerde tedavi ile belirgin azalma olduğunu göstermişler; ancak cGMP düzeyinde anlamlı artış saptamamışlardır. Tedavi sonunda SEP3 skoru ve ereksiyon sertlik derecesi sildenafil kullanan hastalarda daha yüksek olarak kaydedilmesine rağmen aradaki fark plasebodan farklı bulunmamıştır. Bu çalışma sonunda araştırmacılar günlük PDE5i'lerinin DM'na bağlı ED'li olgularda etkisi konusunda daha ileri randomize çalışmaların yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir.(56)

Spinal kord travmalı olgularda sildenafil 50 ve 100 mg ile yapılmış çalışmalarda etkinlik ortaya konulmuş; yan etkiler ise plasebodan farklı bulunmamıştır.(57) Önemli bir nörolojik sorun olan multiple sklerozlu (MS) olgularda ED sıklıkla eşlik etmektedir. Bu konuda yeni yapılmış bir çalışmada ED yakınması olan MS'li olgularda tadalafil 10 mg ve 20 mg 4 hafta süre ile uygulanmış ve SEP2 ve SEP3 sonuçlarında anlamlı artış izlenmiştir. Sadece iki hasta yan etkiler nedeni ile çalışmayı terk ederken; izlenen yan etkiler hafif-orta derecede olmuştur.(58) Benzer şekilde literatürde MS'li olgularda sildenafil kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve sonuçları tartışmalıdır. Fowler ve arkadaşları sildenafil kullanımının MS'li olgularda etkili olabileceğini bildirirken; başka çalışmalarda MS'li olgularda plasebodan farklı etkisi olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır.(59, 60) İleri yaş PDE5i'leri etkinliğinin araştırıldığı bir diğer gruptur. Altmış beş yaş üzeri 188 olguda 12 haftalık tadalafil tedavisi sonrası IIEF, SEP2 ve SEP3 skorlarında tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış izlenmiştir.(61)

PDE5 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

En sık izlenen yan etkiler görme bozukluğu, kızarıklık, baş ağrısı, dispeptik yakınmalar, konjesyon ve kas ağrısıdır. Bu yakınmalar genellikle hafif ve geçicidir. Bununla birlikte nadiren de olsa ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. PDE5i'leri tedavisi sırasında izlenen yan etkiler Tablo 2'de verilmiştir.(13)

Tablo 2. PDE5 inhibitörlerinin yan etkileri.

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Baş ağrısı	%12.8	%16	%14.5
Kızarıklık	%10.4	%12	%4.1
Dispepsi	%4.6	%4	%12.3
Nazal konjesyon	%1.1	%10	%4.3
Baş dönmesi	%1.2	%2	%2.3
Görme sorunları	%1.9	<%2	
Sırt ağrısı			%6.5
Kas ağrısı			%5.7

Tadalafilin yan etkilerinin renal fonksiyon ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.(62) Renal klerensin bozulduğu olgularda miyalji tadalafil 10 mg kullanımı ile sık olarak izlenen bir komplikasyondur. Bu nedenle böbrek fonksiyonu bozuk olgularda tedaviye 5 mg ile başlanması ve 10 mg'ın üzerine çıkılmaması önerilmektedir.

PDE5i'leri ile baygınlık ve migren atakları gibi nörolojik bozukluklar bildirilmiştir.(63) Tadalafil 20 mg ile yapılmış bir çalışmada uygulamadan 2 saat sonra başlayan ve 48 saat süre ile devam eden EEG değişiklikleri saptanmıştır.(64) Bu bulgu PDE5i'lerinin nörojenik etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde ise hiperbarik oksijene maruz bırakılan ratlar sildenafil ve tadalafil ile tedavi edildiklerinde serebrovasküler vazokonstriktif yanıtta azalma izlenmiştir.(65) Vazokonstriktif yanıt nöronları artmış kan oksijen basıncından koruyucu etkiye sahiptir.

PDE5i kullanımı ile ortaya çıkan bir diğer nadir ancak önemli komplikasyon kalıcı körlük ile sonuçlanan non-arteritik iskemik optik nörit (NAION) gelişimidir. Literatürde son derece nadir olgu sunumları bildirilmiştir. Bununla birlikte NAION gelişimi ile PDE5i kullanımı arası ilişki halen daha net değildir. NAION sıklıkla diğer risk faktörleri ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (66-68). Görme problemleri ise daha sık olarak izlenen ve uzun zamandır bilinen yan etkilerdir.

Sildenafil kullanımı ile kalıcı sensorinöral işitme kaybı gelişen olgular da tanımlanmıştır.(69) Yapılan hayvan deneylerinde bu etkinin doz ve kullanım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(70) Ayrıca, vardenafil 10 mg uygulaması sonrası yapılan odiyometrik testlerde 1 saat içinde başlayan geçici akustik duyu eşliğinde azalma izlenmiştir.(71)

PDE5i'lerinin reproduktif ve fetal toksisiteleri hakkında henüz net bilgi yoktur. Bununla birlikte, sildenafil ve vardenafil kullanan genç erkeklerde yapılan semen analizlerinde ejakülat volümü, spermatozoa sayısı, motil sperm oranı ve serum hormon düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.(72, 73)

PDE5 İnhibitörlerinin Güvenilirliği

Klinik çalışmalar göstermektedir ki her üç PDE5 inhibitörü de miyokardial enfarktüs riskinde artışa neden olmaz; stabil anjinası olan olgularda egzersiz testinde iskemi artışı izlenmez. Bu sonuçlar kronik kullanımda da gösterilmiştir.(74, 75)

Organik nitratlar cGMP birikimine neden oldukları ve sistemik tansiyonu düşürdükleri için PDE5i kullanan hastalarda kesinlikle kontrendikedir. Eş zamanlı nitrat ve PDE5i kullanımı gerektiğinde sildenafil/vardenafil alımından 12 saat önce tadalafil alımından ise en az 48 saat önce nitrat kullanımı kesilmelidir. Diğer taraftan, PDE5i kullanan bir olguda anjina olduğu zaman nitrat dışında bir ajan kullanılmalıdır.(13)

Yapılan çalışmalarda PDE5i'lerinin anti-hipertansif ajanlar (ACE inhibitörleri, beta-blokerler, diüretikler, Ca kanal blokerleri) ile minimal etkileşim gösterdiği ve kan basıncındaki değişim çok düşük olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle anti-hipertansif ajanlar ile kullanımlarında herhangi bir sorun yoktur.(13)

Ancak, benzer durum α -blokerler ile etkileşimlerimde söz konusu değildir. Sildenafil 50 ve 100 mg ile α -bloker kullanımı arasında 4 saat olması önerilirken, sildenafil 25 mg ile etkileşim hafif olarak bildirilmektedir. ABD'de vardenafil ve tadalafilin tamsulosin hariç diğer α -blokerler ile kullanımı kontrendikedir.(76, 77)

Karaciğerde CYP34A enzim sistemi ile metabolize olduğu için aynı yolu kullanan ajanlar ile eş zamanlı kullanımında doz ayarlaması yapılmalıdır. Ketakonazol, itrakonazol, eritromisin ve HIV ajanları CYP34A enzimini inhibe ettikleri için PDE5i düzeyini artırır. Bu durumda tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır. Diğer taraftan, rifampin, fenobabital, fenitoin, karbamazapin CYP34A'yı uyarırlar ve bu durumda yüksek doz PDE5i kullanılmalıdır.(13) Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan olgularda ise doz ayarlaması gerekebilir.

Sonuç olarak, PDE5i'leri ED tedavisinde yüksek başarı oranları ile ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Etkinlik ve yan etkiler PDE5i'leri arasında farklılık göstermektedir. Bununla birlikte gerek daha kısa sürede etki gösteren gerekse daha uzun etkili yeni PDE5i'lerinin geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Penis rehabilitasyon amacı ile farklı dozlarda ve sürelerde PDE5i'leri kullanımı ile histopatolojik verilerde değişiklik izlenmesine rağmen klinik etkinlik için uzun süreli randomize çalışmaları gerek vardır.

Kaynaklar

1. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliigy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:524-40.
2. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2005;96:257-80.
3. Jeremy JY, Ballard SA, Naylor AM, Miller A, Angelini GD. Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *Br J Urol* 1997;79:958-63.
4. Corbin JD, Turko IV, Beasley A, Francis SH. Phosphorylation of phosphodiesterase-5 by cyclic nucleotide-dependent protein kinase alters its catalytic and allosteric cGMP-binding activities. *Eur J Biochem* 2000;267:2760-7.
5. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802-13.
6. Lincoln TM, Hall CL, Park CR, Corbin JD. Guanosine 3':5'-cyclic monophosphate binding proteins in rat tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976;73:2559-63.
7. Francis SH, Lincoln TM, Corbin JD. Characterization of a novel cGMP binding protein from rat lung. *J Biol Chem* 1980;255:620-6.
8. Shindel AW. 2009 update on phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy part 2: updates on optimal utilization for sexual concerns and rare toxicities in this class. *J Sex Med* 2009;6:2352-64.
9. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
10. Lewis R, Bennett CJ, Borkon WD, Boykin WH, Althof SE, Stecher VJ, et al. Patient and partner satisfaction with Viagra (sildenafil citrate) treatment as determined by the Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction Questionnaire. *Urology* 2001;57:960-5.

11. Başar MM, Tekdoğan ÜY, Yılmaz E, Başar H, Atan A, Batislam E. The efficacy of sildenafil in different etiologies of erectile dysfunction. *Int J Urol Nephrol* 2001;32;403-7.
12. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F, et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26;279-84.
13. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol* 2010 Feb 20 [Epub ahead of print].
14. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001;13;192-9.
15. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26;777-83.
16. Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, Beneke M; Vardenafil Study Group. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004;46;73-9.
17. Martin-Morales A, Meijde F, García N, Artes M, Muñoz A. Efficacy of vardenafil and influence on self-esteem and self-confidence in patients with severe erectile dysfunction. *J Sex Med* 2007;4;440-7.
18. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25;2159-64.
19. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62;121-6.
20. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168;1332-6.
21. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Jünemann KP, Monaco I, Valiquette L, et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;45;339-45.
22. Ozgur BC, Gonenc F, Yazicioglu AH. Sildenafil or vardenafil nonresponders' erectile response to tadalafil. *Urol J* 2009;6;267-71.
23. Raheem AA, Kell P. Patient preference and satisfaction in erectile dysfunction therapy: a comparison of the three phosphodiesterase-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. *Patient Prefer Adherence* 2009;3;99-104.
24. Al-Shajji TF, Brock GB. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the management of erectile dysfunction: preference and adherence to treatment. *Curr Pharm Des* 2009;15;3486-95.
25. Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, Aversa A, Balercia G, Bocchio M, et al. Endotrial Study Group. The ENDOTRIAL study: a spontaneous, open-label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of sildenafil, tadalafil, and vardenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2009;6;2547-60.
26. Park HJ, Park JK, Park K, Min K, Park NC. Efficacy of Udenafil for the Treatment of Erectile Dysfunction up to 12 Hours after Dosing: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Sex Med* 2010 Apr 20.
27. Paick JS, Choi HK, Kim SC, Ahn TY, Kim JJ, Park JK, et al. Efficacy and safety of oral SK3530 for the treatment of erectile dysfunction in Korean men: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed dose, parallel group clinical trial. *Asian J Androl* 2008;10;791-8.
28. Paick JS, Ahn TY, Choi HK, Chung WS, Kim JJ, Kim SC, et al. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5;2672-80.
29. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, de Góes PM, Júnior AN, Claro JF, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med* 2009;6;553-7.
30. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008;25;138-46.
31. Donatucci CF, Wong DG, Giuliano F, Glina S, Dowsett SA, Watts S, et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily: considerations for the practical application of a daily dosing option. *Curr Med Res Opin* 2008;24;3383-92.
32. Shabsigh R, Donatucci C, Costabile R, Perelman MA, Burns P, Zeigler H, et al. Reliability of efficacy in men with erectile dysfunction treated with tadalafil once daily after initial success. *Int J Impot Res* 2010;22;1-8.
33. Porst H, Rajfer J, Casabé A, Feldman R, Ralph D, Vieiralves LF, et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5;2160-9.
34. McCullough AR, Steidle CP, Klee B, Tseng LJ. Randomized, double-blind, crossover trial of sildenafil in men with mild to moderate erectile dysfunction: efficacy at 8 and 12 hours post-dose. *Urology* 2008;71;686-92.
35. Rambhatla A, Kovanez I, Ferrini M, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Rationale for phosphodiesterase 5 inhibitor use post-radical prostatectomy: experimental and clinical review. *Int J Impot Res* 2008;20;30-4.
36. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009;55;334-47.
37. Kovanez I, Rambhatla A, Ferrini M, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVD) induced by cavernosal nerve resection in rats. *Int J Impot Res* 2008;20;202-12.
38. Ferrini MG, Davila HH, Kovanez I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006;68;429-35.
39. Kovanez I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int*. 2008;101;203-10.
40. Mulhall JP, Müller A, Donohue JF, Mullerad M, Kobylarz K, Paduch DA, et al. The functional and structural consequences

- of cavernous nerve injury are ameliorated by sildenafil citrate. *J Sex Med* 2008;5:1126-36.
41. Bivalacqua TJ, Sussan TE, Gebaska MA, Strong TD, Berkowitz DE, Biswal S, et al. Sildenafil inhibits superoxide formation and prevents endothelial dysfunction in a mouse model of secondhand smoke induced erectile dysfunction. *J Urol* 2009;181:899-906.
 42. Mulhall JP, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2005;2:532-42.
 43. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, Hautmann S, Junemann KP. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy: Improvement with nightly low dose sildenafil. *BJU Int* 2008;101:1279-83.
 44. Natali A, Bartolini M, Lucarini S, Vignolini G, Nelli F, Menciahi I. Statistical evaluation of hemodynamic effects of regular use of sildenafil on the human corpora cavernosa. *Urol Int* 2009;82:53-60.
 45. Padma-Nathan H, Mc Cullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of post operative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008;20:479-86.
 46. Lee CH, Shin JH, Ahn GJ, Kang KK, Ahn BO, Yoo M. Udenafil Enhances the Recovery of Erectile Function and Ameliorates the Pathophysiological Consequences of Cavernous Nerve Resection. *J Sex Med* 2010;7:2564-71.
 47. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, van Poppel H, Grafen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:924-31.
 48. Zumbé J, Porst H, Sommer F, Grohmann W, Beneke M, Ulbrich E. Comparable efficacy of once-daily versus on-demand vardenafil in men with mild-to-moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study. *Eur Urol* 2008;54:204-10.
 49. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:845-51.
 50. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, Mincemoyer RA, Waclawiw M, Rivera CE, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232-40.
 51. Dishy V, Sofowora G, Harris PA, Kandcer M, Zhan F, Wood AJ, et al. The effect of sildenafil on nitric oxide-mediated vasodilation in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:270-9.
 52. Gori T, Sicuro S, Dragoni S, Donati G, Forconi S, Parker JD. Sildenafil prevents endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion via opening of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels: a human in vivo study. *Circulation* 2005;111:742-6.
 53. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, Pili M, Rosano G, Spera G. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007;19:200-7.
 54. Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabé AR, Elion-Mboussa A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006;50:351-9.
 55. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, Fitch WP 3rd, Zhao Y, Yu A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res* 2007;19:95-103.
 56. Burnett AL, Strong TD, Trock BJ, Jin L, Bivalacqua TJ, Musicki B. Serum biomarker measurements of endothelial function and oxidative stress after daily dosing of sildenafil in type 2 diabetic men with erectile dysfunction. *J Urol* 2009;181:245-51.
 57. Ergin S, Gunduz B, Ugurlu H, Sivrioglu K, Oncel S, Gok H, et al. A placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose, two-way crossover study to evaluate the efficacy and safety of sildenafil in men with traumatic spinal cord injury and erectile dysfunction. *J Spinal Cord Med* 2008;31:522-31.
 58. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and Safety of Tadalafil for Erectile Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *J Sex Med* 2010 Apr 1 [Epub ahead of print].
 59. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, Hussain IF, Stecher VJ, Sweeney M. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:700-5.
 60. Green BG, Martin S. Clinical assessment of sildenafil in the treatment of neurogenic male sexual dysfunction: After the hype. *NeuroRehabilitation* 2000;15:101-5.
 61. Sharlip ID, Shumaker BP, Hakim LS, Goldfischer E, Natanegara F, Wong DG. Tadalafil is efficacious and well tolerated in the treatment of erectile dysfunction (ED) in men over 65 years of age: results from Multiple Observations in Men with ED in National Tadalafil Study in the United States. *J Sex Med* 2008;5:716-25.
 62. Fargue ST, Phillips DL, Bedding AW, Payne CD, Jewell H, Patterson BE, et al. Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:24-35.
 63. Farooq MU, Naravetla B, Moore PW, Majid A, Gupta R, Kasab MY. Role of sildenafil in neurological disorders. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:353-62.
 64. Okuyucu EE, Guven O, Duman T, Gorur S, Melek IM, Akcin S, et al. EEG abnormalities during treatment with tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Neurol Res* 2009;31:313-5.
 65. Demchenko IT, Ruehle A, Allen BW, Vann RD, Piantadosi CA. Phosphodiesterase-5 inhibitors oppose hyperoxic vasoconstriction and accelerate seizure development in rats exposed to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 2009;106:1234-42.
 66. Taner P, Başar MM, Bilgili YK, Ergin A, Batislam E. Sildenafil does not alter retrobulbar hemodynamics in postural variations. *Neuro-Ophthalmol* 2005; 29:59-64.
 67. Taner P, Başar MM, Ünal B, Batislam E. Effects of vardenafil on intraocular pressure and orbital hemodynamics. *J Ocular Pharm Ther* 2007;23:275-9.
 68. Thurtell MJ, Tomsak RL. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2008;20:537-43.
 69. Mukherjee B, Shivakumar T. A case of sensorineural deafness following ingestion of sildenafil. *J Laryngol Otol* 2007;121:395-7.

70. Hong BN, Yi TH, Kim SY, Kang TH. High-dosage pyridoxine-induced auditory neuropathy and protection with coffee in mice. *Biol Pharm Bull* 2009;32:597-603.
71. Okuyucu S, Guven OE, Akoglu E, Uçar E, Dagli S. Effect of phosphodiesterase-5 inhibitor on hearing. *J Laryngol Otol* 2009;123;718-22.
72. Jarvi K, Dula E, Drehobl M, Pryor J, Shapiro J, Seger M. Daily vardenafil for 6 months has no detrimental effects on semen characteristics or reproductive hormones in men with normal baseline levels. *J Urol* 2008;179;1060-5.
73. Mostafa T. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and sperm functions. *Int J Impot Res* 2008;20;530-6.
74. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40;2006-12.
75. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol* 2004;27;120-5.
76. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, Nassar S, Aboud L, Sprecher E, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2003;43;544-51.
77. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64;998-1004.