

Dr. Ali ERGEN
Dr. Ali TEKİN

EREKTİL DİSFONKSİYON TEDAVİSİNDE YENİ ORAL AJAN SİLDENAFİL SİTRAT

A NEW ORAL AGENT
for ERECTILE DYSFUNCTION:
SILDENAFIL CITRATE

ÖZET

Erkek erektil disfonksiyonu patofizyolojisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar, 1982'de intrakavernozal bir ajan olan papaverinin kullanıma girmesi ile büyük bir hız kazanmasına karşın, hastaların oral spesifik bir tedavi konusundaki beklentileri 1998 yılına kadar gerçekleşmemiştir. Yazının amacı, bu yönüyle spesifik bir ilaç olan sildenafil sitratın hastalar için ne derece bir umut olduğunu irdelemek yönünde olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Ereksiyon, Emptans, Tedavi, Oral, Sildenafil.

ABSTRACT

In spite of the tremendous amount of research on erectile dysfunction after an intracavernosal agent papaverin since 1982; patients' desire for an oral and specific pill has not become a reality until 1998. The aim of the article to explore how sildenafil is going to meet patients' hopes about an oral pill on erectile dysfunction.

Key Words: Erection, Impotence, Treatment, Oral, Sildenafil.

Geliş: 07.01.1999

Kabul: 17.02.1999

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı-ANKARA

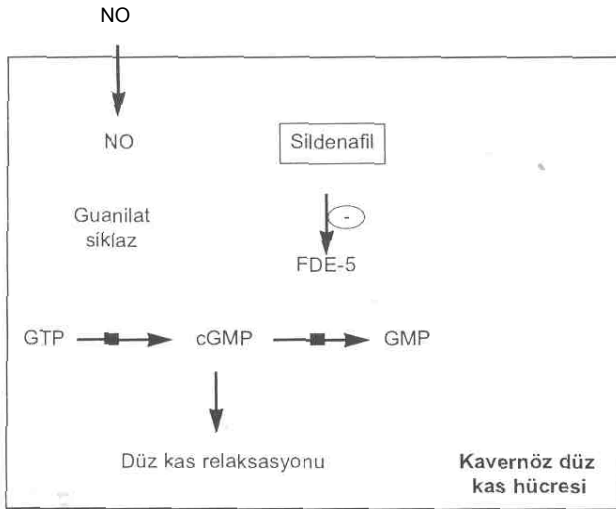
İletişim: Dr. Ali ERGEN: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı-06100 Sıhhiye/ANKARA
Tel: (0312)3104241 Fax:(0312)3112262

Erkek erektil disfonksiyonun patofizyolojisinin aydınlatılması için yapılan çalışmalar büyük bir hızla ilerlerken, hastaların tüm umutları ağızdan alabilecekleri bir ilacın bulunmasında odaklanıyordu. Yazının amacı günümüzün yeni ilacı sildenafil sitrat (VIAGRA™)'in hastalar için ne derece bir umut olduğunu irdelemek yönünde olacaktır.

Ereksiyonun hücrel kontrolü siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve daha önemlisi siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden gerçekleşmektedir. Post ganglionik sinir uçları ve damar endotelinde L-arjininden nitrik oksit sente-taz enzimi yardımıyla sentez edilen nitrik oksit (NO) guanilat siklazı aktive ederek guanozin trifosfattan cGMP yapımını sağlar. cGMP ereksiyon için mutlak gerekli olan kavernozaal düz kas relaksasyonunun temel molekülüdür. Sinuzoidal relaksasyon, arteriyel giriş ve venöz çıkış rezistansının artması penisin rijid ereksiyonu ile sonuçlanacaktır.

O halde cGMP'ı dokuda yüksek düzeyde tutacak bir ilaç doğal mekanizmayı indükleyerek ereksiyonla sonuçlanacaktır. cGMP'in korpus kavernozaal düz kasında inaktif hale geçmesi için gerekli enzim fosfodiesterazdır (FDE). İnsan vücudunda bugüne kadar tanımlanmış 7 tip FDE mevcuttur (1). Bunlardan tip 2, 3, 4 ve 5 korpus kavernozaal düz kasında tanımlanmıştır. Güncel veriler bunlardan FDE Tip-5 izoenziminin normal penis aktivitenin kontrolünde en önemli rolü oynadığını göstermektedir. Dolayısıyla ereksiyon için etkin bir oral ajan FDE tip-5'i inhibe etmelidir. Sildenafil sitrat FDE tip-5'in potent, selektif bir inhibitörüdür.

Şkil-1: Sildenafilin etki mekanizması



(NO: nitrik oksit, GTP: guanozin trifosfat, cGMP: siklik guanozin monofosfat, GMP: guanozin monofosfat, FDE-5: fosfodiesteraz tip-5)

Sildenafil sitrat için 1996'larda başlayan çalışmalar günümüz itibarıyla ilacın 2.5 milyon hasta üzerinde kullanılmasıyla amacına ulaşmış gibi gözükmektedir. Dolayısıyla ilaç hakkında bilinenler artmış, bilinmeyenler giderek azalmıştır. Sildenafil sitratın etki gösterebilmesi için ilaca yanıt verecek yeterli düz kas kapasitesine gereksinim vardır. Ancak, ereksiyon için normal düz kas miktarının ne

olması gerektiğini belirlemek güç olduğundan sildenafil sitrat erektil dış fonksiyondan yakınan her hastada (neden ne olursa olsun) başlangıç tedavisi, sonraki tedavi seçeneklerini de belirleyecek bir test olacaktır. Günlük doz 25 mg'dan 100 mg'a doğru arttırıldığında ilacın etkinliği artmaktadır (2). Günlük hayatta sık kullanılan aspirin, antiasitler ve alkolle etkileşim göstermemektedir. İlaç ağızdan alındığında 1 saat içerisinde en yüksek serum düzeyine ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir. Doğal mekanizmayı indükleyen bir ilaç olduğundan penis içinde NO yapımını başlatmak üzere mutlak bir seksüel uyarıma ihtiyaç vardır. Bu yönüyle sildenafil sitrat bir afrodisyak değildir. Libido üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Normal erektil fizyolojinin bir potansiyatör ve fasilitatörüdür.

Yapılan çalışmalarda ortalama hasta yaşının 55 civarında olması, sildenafil sitratın yaşa bağımlı erektil disfonksiyonda da etkin olduğunun delillerinden birisidir (3).

Yan etkiler FDE tip-5'in kavernozaal düz kas dışında da bulunmasına bağlıdır. Sık görülenler Tablo-1'de özetlenmiştir (4).

Tablo-1: Yan etkiler

Yan etkiler doz arttıkça artmaktadır, genellikle hafif

Yan etki	Sildenafil grubu (%)	Plasebo grubu (%)
Baş ağrısı	16	4
Yüz kızarması	10	1
Dispepsi	7	2
Nazal konjesyon	4	2
Üriner enfeksiyon	3	2
Mavi-yeşil algılama bozukluğu	3	0
Diyare	3	1
Baş dönmesi	2	1
Deri döküntüsü	2	1

düzeydedir ve nadiren ilacı bırakmayı gerektirir. Nitratların etkisini potansiyelize ettiğinden, onlarla birlikte kullanılmaları kontraindikedir. Nitrat türevlerinin neler olduğunu içeren bir liste sildenafil önerilen her hastaya mutlaka verilmelidir. Mavi-yeşil renklerin algılama bozukluğu, sildenafilin retinada da bulunan FDE tip-6'yı inhibe etmesine bağlıdır ve geçicidir.

Özetlemek gerekirse sildenafil sitrat uzun bir süreden beri ağızdan alacakları bir ilaçla, erektil disfonksiyonlarının düzeleceği umudunda olan hastaların bu umudunu boşa çıkarmamıştır. Bir yıllık bir periyotta ilaç başlanan hastaların %87'si ilacı kullanmaya devam etmiş, yalnızca %3.5'i yan etkiler nedeniyle, %4.2'si de etkisiz olduğundan ilacı bırakmıştır (5). NO yapımının normal ve yeterli düz kas kapasitesinin olduğu tüm hasta gruplarında sildenafil sitrat erektil işlev bozukluğunun başlangıç tedavisi için kullanılacak bir ilaçtır. Günümüz hasta değerlendirmesinde en

geçerli yöntem olan iyi bir öykü ve fizik incelemeden sonra Tedavi seçeneklerinin hastaya sunulması demek olan "minimal değerlendirme" sonrasında artık bir test aracı olarak kullanılmaktadır. Klinik pratikte sildenafille yanıt vermeyen hastalarda protez gibi daha invaziv ve geri dönüşsüz son seçenek tedavi yöntemlerini önermek ve kabul ettirmek ürolojinin bu dalıyla uğraşanlar için eskisinden daha kolay olacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Beavo JA: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75:725-48.
2. Gingell JC, Jardin A, Olsson AM: UK-92480, a new oral treatment for erectile dysfunction: a double blind placebo-controlled, once daily döşe response study. *J Urol* 1996; 155 (suppl):495 A.
3. Eardley I: The role of phosphodiesterase inhibitors in Impotence. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6:1803-10.
4. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH: Clinical saffety of oral sildenafil citrate (VIAGRA TM) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 1998; 10:69-74.
5. Buvat J, Gingell CJ, Jardin A: Sildenafil (VIAGRA TM), an oral treatment for erectile dysfunction: a one year open label extension study. *Proc European Soc Impotence Res* 1997; Abstract 81.