

Erektile disfonksiyon tedavisinde yeni bir seçenek: Vardenafil ağızda parçalanen tablet

Prof. Dr. Ali Atan, Doç. Dr. Altuğ Tuncel

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Giriş

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) enzim inhibitörlerinin ilk olarak 1998 yılında kullanıma sunulmasından sonra erektil disfonksiyon (ED)'un medikal tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. İlk klinik kullanıma giren PDE-5 enzim inhibitörü sildenafil sitrat'tır. Bu medikal ajanın ED tedavisinde kullanıma girmesinden sonra ED nedeni ile cerrahi tedavi adayı olan hastaların büyük bir kısmı sildenafil sitrat tedavisinden önemli ölçüde fayda görmüş ve bu hastalar cerrahi tedaviye ihtiyaç kalmadan cinsel yaşamlarını başarı ile sürdürmüşlerdir. Daha sonra 2003 yılında diğer PDE-5 enzim inhibitörleri olan Vardenafil ve Tadalafil ED'nin medikal tedavisinde klinik kullanıma sunulmuştur. Günümüzde ED'un medikal tedavisinde ilk seçenek PDE-5 enzim inhibitörleridir (1). Değişik etiyolojilere bağlı ED'un tedavisinde PDE-5 enzim inhibitörlerinin etkinliği %50-%90 arasında değişmektedir (2). Ancak bu ilaçlar oldukça başarılı sonuçlar sağlamalarına karşın %40-%50 civarında uyumsuzluk ve ilacı bırakma söz konusudur. Uyumsuzluk nedenleri içerisinde cinsel aktiviteleri planlama zorunluluğu ve ilacın su ile alınma gerekliliği de vardır (2,3).

Farmakolojik özellikler

PDE-5 enzim inhibitörlerinin yukarıda belirtilen uyumsuzluk oranlarını azaltmak amacı ile 2011 yılında Vardenafil'in ağızda parçalanen tablet (APT) formu pazara sunulmuştur. APT formu yaklaşık olarak 30 yıllık bir geçmişe sahiptir ve ilk olarak 1980'li yıllarda klasik tablet formlarına alternatif olarak geliştirilmiştir. İlaçların APT formları ağızda hızla parçalanen tabletlerdir. APT formunun geliştirilmesinin temel amaçları invaziv olmadan, doğru dozaj ile ve yüksek hasta uyumu sağlayarak ilacın kullanılmasıdır. Bu tablet formları genelde dil üzerine bırakıldığında 30 saniye içerisinde parçalanmaktadır. Tükürük

sıvısı APT formun ağızda parçalanması ve emilmesinde önemli bir faktördür (4,5).

APT kullanımının özellikle uygun olduğu bazı hasta grupları vardır. Yutma güçlüğü olması, fazla miktarda sıvı alımında zorluk, bulantı olması APT kullanımını gerekli kılan faktörlerdir. Yutma zorluğu, genel nüfusun 1/3'ünde var olan bir sorundur. İleri yaş ve serebrovasküler hastalık varlığında yutma güçlüğü sık olarak görülebilmektedir. Ayrıca APT kullanımı kronik karaciğer hastalığı varlığında da uygundur. Çünkü ilaç karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğramayacaktır (6).

Vardenafil APT'in özelliklerine bakıldığında serumdaki maksimum ilaç düzeyi (C_{max}) açısından film kaplı tablet (FKT)'ten farklı değildir. Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{max}) ise APT için FKT'e göre yaklaşık %15 daha uzundur. Ancak bu gecikme klinik açıdan anlamlı değildir. C_{max} düzeyine ulaştıktan sonra FKT daha çabuk serumdan uzaklaştırılır iken APT daha yavaş ve plato şeklinde bir yıkılma göstermektedir ve yaklaşık 1.5 saat daha fazla süre plazmada yüksek düzeyde kalmaktadır. Bunun klinik anlamı ise daha iyi bir biyo-yararlanım sağlamasıdır. Klinik çalışmalarda, vardenafil APT'in FKT'e göre %21-44 daha fazla biyo-yararlanım sağladığı saptanmıştır. Yaş açısından değerlendirildiğinde, APT için 65 yaş üstü erkeklerde, 65 yaşından küçük erkeklerle göre C_{max} ve biyo-yararlanım (AUC) sırası ile %33 ve %17 oranlarında daha yüksektir. Bu yükseklik, FKT formunda daha belirgindir. Buna göre FKT için 65 yaş üstü erkeklerde, 65 yaşından küçük erkeklerle göre C_{max} ve AUC düzeyleri sırası ile %34-%39 ve %48-52 oranlarında yüksek bulunmuştur. Yaşa bağlı olarak Vardenafil APT farmakokinetiğindeki artışın klinik olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca yaşa bağlı C_{max} ve AUC farklılığının ilacın etkinliği, emniyeti ve tolerabilitesi açısından anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Tek alım ile tekrarlanan kullanımın etkisi incelendiğinde ise AUC ve C_{max} üzerinde anlamlı bir etki

görülmemiştir (5-7). Çünkü vardenafil APT vücutta birikmemektedir.

Etkinlik ve güvenilirlik

Yüksek kalorili ve yüksek yağ oranına sahip gıdalar ile alındığında etkinliği değişmemektedir. APT kullanımı için su gerekli değildir. Vardenafil APT su ile alındığında T_{max} kısalır, ancak C_{max} değişmez. Oral mukozal emilim gastrointestinal emilim ile karşılaştırıldığında ortalama 30 dakika gecikmeli olur. Ancak biyo-yararlanımı %29 azalır. Yani vardenafil APT'in biyo-yararlanımı standart FKT formunun etkinlik düzeyine iner. Vardenafil APT tedavisinde bildirilen yan etkilerin çoğu şiddet bakımından hafif-orta dereceli olmuştur. Daha çok başağrısı ve kızarıklık rapor edil-

mektedir. Klinik laboratuvar değişkenleri, yaşamsal belirtiler veya elektrokardiyografi bulguları bakımından Vardenafil APT'in plaseboya göre belirgin farklılığı yoktur. Ancak erektil fonksiyonları düzeltme etkisi plaseboya göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Vardenafil APT, 10 mg'lık tek bir tablet şeklindedir. Ancak etkinliği 20 mg'lık FKT düzeyindedir (7-9).

Sonuç

Vardenafil APT, ağızda dağılan, su ile alınma gerekliliği olmayan ilk PDE-5 enzim inhibitörü ilaçtır. Standart FKT'e göre daha iyi bir biyo-yararlanımı vardır. Hastanın yaşı ve gıda alımının özelliği ile etkinliği, güvenilirliği ve tolerabilitesi değişmemektedir.

Kaynaklar:

1. McNamara ER, Donatucci CF. Newer phosphodiesterase inhibitors: comparison with established agents.; *Urol Clin North Am.* 2011 May;38(2):155-163.
2. Park K, Hwang EC, Kim SO. Prevalence and medical management of erectile dysfunction in Asia.; *Asian J Androl.* 2011 Jul;13(4):543-549.
3. Althof SE. When an erection alone is not enough:biophysiological obstacles to lovemaking.; *Int J Impot Res.* 2002 Feb;14(Suppl 1):S99-S104.
4. Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrated tablets:developments, technologies, taste-making and clinical studies.; *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2004;Jun;21(6):433-476.
5. Hirani JJ, Rathod DA, Vadalía KR. Orally disintegrating tablets:a review.; *Tropical J Pharmaceutical Res.* 2009 Apr;8(2):161-172.
6. Green R, Hicks RW. Orally disintegrating vardenafil tabletsfor the treatment of erectile dysfunction:efficacy, safety, and patient acceptability.; *Patient Prefer Adherence.* 2011 Apr;13(5):181-185.
7. Heinig R, Weimann B, Dietrich H, Böttcher MF. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil:results of three clinical trials.; *Clin Drug Investig.* 2011 Jan;31(1):27-41.
8. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial:efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation fort he treatment of erectile dysfunction.; *J Sex Med.* 2010 Jul;7(4 Pt 1):1497-1507.
9. Gittelman M, Mc Mahon cg, Rodriguez-Rivera JA, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT II randomized trial:efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation fort he treatment of erectile dysfunction.; *Int J Clin Pract.* 2010 May;64(5):594-603.