

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin alt üriner sistem yakınmaları üzerine olan etkilerine bakış değişti mi?

Yrd. Doç. Dr. Müslüm Ahmet Tunçkiran, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Burak Hoşcan
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi Üroloji Kliniği

Erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'nin en önemli nedenlerinden bir tanesi benign prostat hiperplazisi (BPH)'dir. Bu yakınmaların en temel sebepleri prostata ait dinamik ve statik komponentler ile mesanedeki değişikliklerdir. Prostata ait dinamik komponent, prostatın stromasında bulunan düz kas tonusunun artışı, statik komponent ise hacim olarak büyümüş olan prostatın prostatik üretraya yapmış olduğu mekanik basıdır. Prostatın dinamik ve statik komponentlerine bağlı olarak mesanede meydana gelen bazı değişiklikler de AÜSS'nin oluşumunda rol almaktadır.

Fosfodiesteraz inhibitörleri, erektil disfonksiyonun oral tedavisinde sıkça kullanılan ve bu konuda etkinlikleri ispatlanmış ilaçlardır. Doksanlı yıllarda kullanıma girmesiyle erektil disfonksiyonun tedavisinde 'oral tedaviler' başlığı altında yeni bir çığır açmıştır. İki binli yılların başlarından itibaren AÜSS ile cinsel fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkiler araştırma konusu olmaya başlamıştır. Bu dönemde Sairam ve ark. 3 ay sildenafil kullanan, orta ve şiddetli semptomları bulunan hastaların semptom skorlarının iyileştiğini göstermişlerdir (1).

Nitrik oksit, korpus kavernozum ve mesanede düz kas gevşemesinden sorumlu olan bir mediatördür. Sildenafil, vardenafil, tadalafil ve udenafil gibi fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) enzim inhibitörleri düz kas dokusunda nitrik oksit konsantrasyonunu artırarak hem penil ereksiyonu sağlamakta hem de mesane boynunda gevşemeye yol açarak mesanenin boşalmasını kolaylaştırmaktadır (2). PDE-5 inhibitörlerinin, AÜSS'nin hangi yolla etkilediği kesinliğe kavuşmamıştır. Ancak, yapılan araştırmalarda, PDE5 inhibisyonunun in vitro olarak insan mesane boynunda (2) ve prostatik düz kaslarında (3,4) relaksasyona yol açtığı, ayrıca hayvan (5) ve insan (6,7) çalışmalarında, mesane boynunda relaksasyon ve mesane aşırı aktivitesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

Son yıllarda ED ve AÜSS'nin yaşlı erkeklerde rastlantı-

sal olarak birlikte görülen hastalıklar olmadıkları ve birbirlerini etkileyen iki ilişkili hastalık oldukları ve tedavilerinin ortak bir tedavi modalitesiyle sağlanabileceği fikri ağırlık kazanmıştır (8,9). Bu konuda yapılan çalışmalarda; alfa bloker kullanan hastalarda, gerektiği zaman sildenafil kullanımından çok, düşük dozlu (25 mg) günlük kombine sildenafil kullanımını destekleyecek şekilde seyretmiştir (10). Tadalafilin kullanımının artışı ve günlük 5 mg. Tadalafilin kullanıma girişi hem tedavi için hem de bu konuda yapılan çalışmalar için bir devrim olmuştur ve son 2-3 yıldır PDE5 inhibitörlerinin alt üriner sistem yakınmalarına etkisi araştırılırken, ağırlıklı olarak bu molekülden faydalanılmaya başlanmıştır (11,12).

2012'de neler oldu?

İki bin onbirde başlamak üzere 2012 yılında yapılan çalışmalarda dikkat çeken noktalar PDE5 inhibitörlerinin alt üriner sistem yakınmalarının sadece obstruktif paternine değil aynı zamanda restriktif paternine de etkisi olduğu yönünde güncellenmesidir. Ayrıca 2012'de bildirilen çalışmaların ağırlık noktasını PDE5 inhibitörlerinin mesane relaksasyonuna katkısı ve alt üriner sistem yakınmaları üzerine olan etkisi için bilinen cGMP yolağına alternatif değişik yolların gösterilmesi oluşturmuştur (8, 12-16).

Ückert ve ark. PDE inhibitörlerinin alt üriner sistem yakınmalarının tedavisinde tek başına ve alfa blokerlerle kombine tedavide başarı sağladığını belirtmişlerdir (16). Bununla beraber, PDE inhibitörlerinin tek başlarına Qmax'ta plaseboya göre anlamlı artış sağlamadığı belirtilmiştir. Çalışmalarında PDE inhibitörlerinin mesane relaksasyonu açısından ümit verici sonuçlar verdiğinden dolayı, gelecekte, BPH ile birlikte aşırı aktif mesane semptomları bulunan hastaların tedavi alternatifi olabileceğini de savunmuşlardır. Bu çalışmanın bir diğer dikkat çeken noktası PDE inhibitörlerinin etkisinin NO/cGMP'mi yoksa

cAMP yolağı üzerinden mi olduğu konusunun hala tartışılabilir olduğunu vurgulamasıdır.

Fusco ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında sildenafilin insan mesanesi üzerine olan etkisiyle ilgili yeni bir yolağın tarifini yapmışlardır (15). Belirtilen çalışmada, fosfodiesterazın endojen inhibitörü olan, düz kas gevşetici etkisi de yeni tanımlanan bir transmitter olan hidrojen sülfitten bahsedilmiştir. Hidrojen sülfidin, L-sisteinden cystathionine- β -synthase (CBS) ve cystathionine- γ -lyase (CSE) aktivasyonu ile üretildiği belirtilmiştir. Çalışmada, insan mesane dokusu kullanılmıştır. Mesane dokuları, açık prostatektomi yapılan hastaların mesane kubbesinden tam kat olarak alınmıştır. Alınan dokular değişik konsantrasyonlardaki sildenafil çözeltilerinin içinde bekletildikten sonra hidrojen sülfid ölçümleri yapılmıştır. Western blot yöntemiyle yapılan incelemeler sonucunda hem cystathionine- β -synthase (CBS) hem de cystathionine- γ -lyase (CSE) insan dokusunda üretilmektedir. Bunun yanı sıra çalışma göstermiştir ki sildenafil, hidrojen sülfidin mesane dokusunda artışına yol açarak relaksasyona yol açmaktadır. Bu sonuçlar göstermiştir ki L-sistein/hidrojen sülfid yolağının kontrol altına alınmasıyla alt üriner sistem yakınmalarının tedavisinde alternatif bir tedavi hedefi oluşturulabilir.

Angulo ve ark. yaptıkları çalışmada, insan periferik prostat dokuları, internal prostat dokuları ve mesane boynu dokularından örnekler alarak tadalafilin tek başına ve tamsulosinle kombine edilerek kullanımının, nitrik oksit/siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılığıyla oluşan prostat ve mesane doku relaksasyonu üzerine etkisini incelemişlerdir (12). Sonuç olarak, tadalafilin, cGMP artışına yol açarak prostatik relaksasyonu artırdığını belirtmişlerdir. Buna ek olarak, tadalafilin tamsulosinle kombinasyonunun periferik prostatta ve mesane boynunda oluşan nörojenik kontraksiyonların da azalmasına yol açtığını vurgulamışlardır.

Gacci ve ark. 2012 yılında 12 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan sistematik derleme ve meta analizde dikkat çeken sonuçlar tespit etmişlerdir (14). En ilgi çekici sonuçlardan biri, PDE5 inhibitörlerinin α -adrenerjik blokerlerle kombinasyonunun, α -adrenerjik blokerlerin tek başına kullanılmasına kıyasla maksimum akım hızını anlamlı olarak yükselttiği, buna karşılık PDE5 inhibitörlerinin tek başına kullanımının plaseboya kıyasla maksimum akım hızında artışa neden olmamasıdır. Pratikte sebep-sonuç ilişkisi tam olarak kurulamasa da, PDE5 inhibitörle-

rinin α -adrenerjik blokerlerden farklı olarak prostatik obstruksiyonu rahatlatmasının yanında, mesane düz kas tonusunu da azaltması birbirini nötralize eden durumlar olduğundan, tek başına PDE5 inhibitörlerinin kullanımının maksimum akım hızında dikkat çeken artışa neden olmaması ve alfa bloker ile kombine kullanımına göre maksimum akım hızlarının daha düşük olması açısından açıklayıcı bir neden olabilir.

Bilindiği gibi tek başına α -bloker tedavisinde IPSS (International Prostate Symptom Score)'deki düzelme, başlangıçtaki IPSS seviyesine bağlıdır (17,18). Bu sistematik derlemede göze çarpan ayrıntı ise, PDE5 inhibitörü kullanımının ardından IPSS seviyesindeki iyileşmenin, yaşa (daha gençlerde) ve vücut kitle indeksine (daha zayıflarda) bağlı olmasıdır. Yapılan derlemede bunun açıklaması olarak hayvan modellerinde gösterilen, mesanedeki PDE5 ekspresyonunun androjen bağımlı olması verilmiştir (19). Yaşlanma ve obezite testosteronda azalmanın sebepleri olduğundan böyle bir teori de kabul görebilir.

Her türlü kombine ilaç tedavisinde olduğu gibi alfa bloker tedavi ve PDE5 inhibitörlerinin kombine edildiği veya yalnız kullanıldığı tedavilerde de yan etkiler akla gelmektedir. Gacci ve ark.'nın yaptığı meta analizde plaseboyla karşılaştırıldığında yalnız kullanılan PDE5 inhibitörleriyle ilgili yan etkiler daha fazladır (%16) (14). Fakat görülen bu yan etkiler hafif orta derecedir ve meta analizin sonuçlarına göre 2000'den fazla hasta içerisinde bu yan etkiden dolayı sadece birkaç hasta tedaviyi devam ettirmemiştir. Alfa blokerlerin tek başına kullanılmasıyla kombine tedavi karşılaştırıldığında yan etki insidansının benzer olduğu görülmüş ve alfa blokerlere PDE5 inhibitörü eklenmesinin AÜSS olan erkekler tarafından çok iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır. Yan etkilerle ilgili benzer sonuçlar Egerdie ve ark. tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir (8). Bu da tedavi güvenliği ve tolerabilitesi açısından anlamlıdır.

PDE5 inhibitörleriyle alfa blokerlerin AÜSS için kombine kullanımı ilaç etkileşimi konusunu da gündeme getirmektedir. Boztosun ve ark.'nın yaptığı bir derlemede, PDE5 inhibitörü kullanan hastalarda ki bu hastalar koroner kalp hastalıkları ve hipertansiyon gibi ek hastalıklara da sahiptirler; Amiodarone, losartan, verapamil, diltiazem, digitoksin, atorvastatin, simvastatin ve nifedipine gibi ilaçların PDE5 inhibitörlerinin klirensini uzattıkları akıldaki tutulmalı ve mutlaka sorgulanmalıdır (20). Aynı derleme-

de alfa alt grup selektif olmayan alfa blokerlerle kombine edildiğinde PDE5 inhibitörlerinin mutlaka düşük dozlarının tercih edilmesi de önerilmiştir.

Görülmektedir ki, PDE5 inhibitörleri AÜS üzerine etkilidir. Özellikle kombine tedavilerde kullanıma girmesi, hastaların semptom skorlarında ve maksimum idrar akım hızlarında anlamlı iyileşmelere sebep olmaktadır. Mesane düz kas tonusunu azaltması ilk bakışta idrar akım hızını artırma etkisini nötralize edebilir izlenimi verse de bu özelliği BPH'e bağlı oluşan mesane aşırı aktivitesini kontrol altına almada işe yarayabilir. Yukarıda da bahsedilen bazı çalışmalarda PDE5 inhibitörlerinin özellikle seçilmiş hasta gruplarında etkinliği de görülmüştür. Klinisyenin tedavi kararını verirken hastanın yaşı, beden-kitle indeksi, semptom derecesi, ek patolojisi ve özellikle de cinsel hayatını göz önünde bulundurması tedaviyi daha da etkin kılabilir.

Özellikle alt üriner sistem yakınmaları ve cinsel fonksiyon bozukluğunun beraber bulunabilen ve birbirlerinden etkilenen hastalıklar olduğu uzun zamandır araştırmacılar tarafından bilinen ve araştırılan bir konudur. Bunun üzerine PDE5 inhibitörlerinin düşük doz ve günlük kullanımla mevcut BPH tedavisine eklenmesi bu grup hastaların tedavisine önemli katkılar sağladığı görülmüştür. PDE5

inhibitörlerinin düşük doz günlük kullanımı, gerektiğinde alıma göre yan etkileri de sınırlı tutmaktadır. Çalışmalara cinsel fonksiyon indekslerinin eklenmesi, kombine tedavi etkinliğinin gözlenmesine katkıda bulunacaktır.

PDE5 inhibitörlerinin mesanede düz kaslarına yaptığı relaksasyon aşırı aktif mesane tedavisinde tek başına veya kombine kullanımını gündeme getirmektedir. Amerikan İlaç ve Gıda Güvenliği Dairesi (FDA), tadalafil için AÜSS tedavisinde 5 mg/gün dozunda kullanımı için 2011 yılında onay vermiştir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) Kılavuzunda, fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri'nin orta şiddetli derecede AÜSS olan hastalarda kullanılması kanıt derecesi 1:b olarak önerilmektedir (21). Bu şekilde kullanıma girmesi ve kılavuzlarda önerilmesiyle, PDE5 inhibitörlerinin AÜSS için kullanımıyla ilgili çalışmalarda dikkate değer artış olacaktır.

Bilindiği gibi PDE5 inhibitörlerinin kadın cinsel fonksiyon bozuklukları üzerine etkisi tartışmalıdır (22-25). Küçük serilerde ve kısa süreli çalışmalar vardır. İlerideki çalışmalara, günlük düşük doz düzenli PDE5 inhibitörü kullanımının kadın cinsel fonksiyonlarına etkisi, aşırı aktif mesane tedavisinde kullanımı, spinal kord yaralanması olan kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisi gibi konular hedef teşkil edebilir.

Kaynaklar:

1. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2002 Dec; 90(9): 836-9.
2. Kaplan AS, Gonzales RR. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of male urinary tract symptoms; *Reviews in Urology*, 2007; 9 (2): 73-77.
3. Bittencourt JA, Tano T, Gajar SA, et al. Relaxant effect of sildenafil on the human isolated bladder neck. *Urology*. 2009; 73: 427-30.
4. Uckert S, Sormes M, Kedia G, et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. *Urology* 2008; 71: 526-30
5. Palea S, Rekik M, Rischmann P, et al. Tadalafil exerts an additive effect on alfuzosin-induced relaxation in pre-contracted human isolated prostatic adenoma. *Urology*. 2008; 7: 170.
6. Beamon CR, Mazar C, Salkini MW, et al. The effect of sildenafil citrate on bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU Int.* 2009; 104: 252-56.
7. Gacci M, Del PG, Macchiarella A, et al. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol.* 2007; 178: 2040-43.
8. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo controlled, double-blind study. *J. Sex. Med.* 2011; doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02504.x
9. Speakman M.J. PDE5 Inhibitors in the Treatment of LUTS. *Curr Pharma Design*, 2012; 15 (30): 3502-3505.
10. Kaplan SA, Gonzalez R, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *European Urology*, 2007, 51:1717-1723.
11. Porst H, McVary KT, Montorsi F, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, 2009; 56:727-736.
12. Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, et al. Tadalafil enhances the inhibitory effects of tamsulosin on neurogenic contractions of human prostate and bladder neck. *J Sex Med*, 2012 doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02821.x
13. Gur S, Kadowitz PJ, Serefoglu EC, et al. PDE5 Inhibitor treatment options for urologic and non-urologic indications:2012 update. *Curr. Pharm Des*, 2012 Jun 29 (Epub) PMID:22747425.
14. Gacci M, Corona G, Salvi M, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *European Urology*, 2012;61:994-1003.
15. Fusco F, Villa Bianca RE, Mitidieri E, et al. Sildenafil effect on the human bladder involves the L-cysteine/hydrogen sulfide pathway. A novel mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *European Urology*, 2012, doi:10.1016/j.eururo.2012.07.025.
16. Ückert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Br. J. Clin Pharmacol*; 72(2):197-204.
17. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al. Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial, *Urology*, 2003; 61:119-26.
18. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. Combat Study Group. The influence of baseline parameters on changes in International Prostate Symptom Score with dutasteride, tamsulosin and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol* 2009; 55:461-71.

19. Schults KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group, CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting paralel group randomized trials. *BMC Med*, 2010; 8-18
20. Boztosun B, Olcay A, Değertekin M. Cinsel aktivite ve kardiyovasküler risk. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7:423-6.
21. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms (LUTS) incl. Benign prostatic obstruction (BPO). *EAU Guidelines 2012, European Association of Urology 2012* <http://www.uroweb.org/gls/pdf/>
22. Shields KM, Hrometz SL. Use of sildenafil for female sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*, 2006; 40 (5): 931-4.
23. Foster R, Mears A, Goldmeier D. A literature review and case reports series on the use of phosphodiesterase inhibitors in the treatment of female sexual dysfunction. *Int J STD AIDS*, 2009; 20(3): 152-7.
24. Schoen C, Bachmann G. Sildenafil citrate for female sexual arousal disorder: a future possibility? *Nat Rev Urol*, 2009; 6(4): 216-22.
25. Chivers ML, Rosen RC. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? *J Sex Med*, 2010; 7(2): 858-72.