

PDE5 inhibitörlerinin ED tedavisinde kronik kullanımı

Doç. Dr. Halil Çiftçi, Prof. Dr. Ercan Yeni
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Erektile disfonksiyon (ED); erkeğin tatminkâr cinsel performans için yeterli bir ereksiyonu başlatma ve sürdürmede kalıcı bozukluk hali olarak tanımlanmaktadır (1). Bunun sonucu, kişi, partner ve aile bireylerinde fiziksel ve psikososyal olumsuz etkiler olmakta ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenebilmektedir (2). Ülkemizde Türk Androloji Derneği tarafından yapılan, ED prevalansı ve bağlantılarını araştıran toplum esaslı bir çalışmada ED'nin prevalansı %69,2 olarak bulunmuş, bunun %33,2'si hafif, %27,5'i orta derecede, %8,5'i de tam ED olarak bildirilmiştir (3-5). ED'nin gelişiminde ortak kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında nörolojik, psikolojik ve endokrin patolojiler de suçlanmaktadır (6). Yaklaşık çeyrek asır öncesinde ED tedavisinde cerrahi teknikler ve doğal reçeteler ön planda iken, gerek deneysel gerek klinik çalışmalar sonucunda ED'nin fizyopatolojisinin gün geçtikçe daha anlaşılır hale gelmesi ile birlikte etkin medikal tedaviler ortaya çıkmaya başlamış, invaziv tedavilerin oranında azalmaya neden olmuştur. Özellikle 1998 yılında Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörlerinin keşfi, ED tedavisinde dönüm noktasını oluşturmuştur (7). Keşif edildiğinden bu yana; oral yoldan ihtiyaç halinde kullanım doz şeması olarak yerini alan PDE-5 inhibitörleri kolay kullanım, etkinlik, tolere edilebilir yan etki profili ile ED tedavisinde ilk seçenek olarak yer almaktadır (8). Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen ED'de başarı %70 iken ama özellikle spesifik alt gruplara bağlı gelişen ED'de (DM, şiddetli vasküler ED ve radikal prostatektomi sonrası gelişen ED gibi) istenen başarı sağlanamamış, etkinlik %40-50 oranında rapor edilmiştir. İhtiyaç halinde PDE-5 inhibitör kullanımı doğru kullanılmasına rağmen hastaların %30-40'inde yeterli cevabın alınamaması, ilaca bağımlı cinsel ilişkinin anksiyeteyi provoke etmesi ve ilişkinin stresli olması, penil korpus kavernozum ve vasküler endotel fonksiyonlarını koruyucu ve iyileştirici etkisinin olmaması, etkinin geçici olması ve en önemlisi ise kür sağlamaması nede-

niyle sorgulanır hale gelmiştir (7,8). Ereksiyon fizyolojisi ve patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar ED'nin çoğunlukla (organik), koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, lipid bozuklukları, sigara içme, diyabetes mellitus gibi risk faktörleri ile ilişkili vasküler bir patoloji olduğunu ortaya koymuştur. Vasküler risk faktörlerinin peniste vasküler ve trabeküler endoteliumda hasara yol açarak ED'ye neden olduğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle tam fonksiyon gören, penis endoteliumunun korunması veya bozulan endotelial fonksiyonun iyileştirilmesi, ED'nin önlenmesinde ve düzeltilmesinde önemli olacaktır (8,9). Bu nedenle düzenli ereksiyon ve kan akımı artışı ile hipoksi oluşumunun engellenmesi ve bunun sonucu olarak vasküler endotelde fibrozis, apoptozis, kollejen birikimi gibi ED'ye neden olan fizyopatolojik mekanizmaların önlenebileceği hipotezine dayanılarak ve yukarıda belirtilen diğer nedenlerden dolayı yeni bir tedavi doz şeması olan PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımı gündeme gelmiştir. Bu derlemenin amacı PDE-5 inhibitörlerinin ED tedavisinde kronik kullanımlarının etkinliğini ve güvenilirliğini güncel literatür eşliğinde irdelemektir. Bu yeni doz şemasından beklenenler; endotelial fonksiyonun korunması, erektil kapasite ve spontan ereksiyonun yeniden sağlanması, ilişki-ilaç bağımlılığının ortadan kalkması ve çiftlerin ilişkilerinde yeniden öz güven sağlamasıdır. İlave olarak tedaviden diğer beklentiler uzun süre kullanıma bağlı taşiflaksi gelişmemesi, cerrahi ya da yaşlılığa sekunder gelişen ED'de endotelial fonksiyonları koruyabilmesi ve en önemlisi etkili ve güvenli olmasıdır.

Kronik kullanımın etkinliği konusunda yapılan ilk çalışmalardan biri McMahon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmada daha önce özellikle ihtiyaç halinde kullanıma yanıt vermeyen ortalama yaşları 63 (21-79) olan ve çeşitli risk faktörleri ile oluşan orta şiddetli ED'si olan toplam 112 hasta çalışmaya alınmıştır. On iki haftanın sonunda 10-20 mg tadalafil ile ihtiyaç halinde kullanı-

mın karşılaştırıldığı çalışmada hastalar, erektil fonksiyon uluslararası sorgulama ölçeği (International Index of Erectile Function; IIEF), seksüel ilişki profili (sexual encounter profile - SEP) ve global değerlendirme soruları (Global Assessment Question - GAQ) ile değerlendirme sonucu kronik kullanımın, ihtiyaç halinde kullanımdan daha iyi sonuçlar verdiği, kronik kullanımda %69 oranında, ihtiyaç halinde kullanımda ise %42 oranında erektil kapasitede iyileşme olduğu rapor edildi (10). Etkinliği konusunda takip eden özellikle plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalar Porst ve arkadaşların 5-10 mg tadalafil ile 12 hafta, Rajfer ve arkadaşların 2.5-5 mg tadalafil ile 24 hafta, Kang ve arkadaşların 5 mg tadalafil ile 8 hafta, Zhao ve arkadaşların 25-50 veya 75 mg udenafil ile 12 hafta sonucunda hastalar, IIEF, SEP, GAQ formları ile değerlendirmeye alınmış; yukarıdaki tüm çalışmaların sonuç bildirisinde kronik kullanımın ihtiyaç halinde kullanıma üstün olduğu rapor edilmiştir (11-14). Gerek deneysel, gerek yapılan klinik çalışmalar PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımı sonucu oluşan düzenli oksijenasyon ile vasküler endotelde fibrozis, apoptozis ve kollajen birikimi gibi ED'ye neden olan fizyopatolojik mekanizmaların gelişimini önleyerek etki ettiği rapor edilmektedir.

Bu konuda yapılan deneysel çalışmalardan biri Kwan-jin Park ve arkadaşlarının diyabetik erektil disfonksiyonlu sıçan modelinde kronik fosfodiesteraz tip-5 tedavisi AKT sinyalizasyonunu uyarak korporal düz kas apoptozunu baskılar adlı çalışmanın sonuç bölümünde PDE-5 inhibitörleriyle kronik tedavi, ED'yi düzeltip korporal apoptozisi azaltmaktadır. Bu etkiyi özellikle güçlü apoptoz önleyici etkisi olan protein kinaz B (Akt) aktive ederek ayrıca kaspas 3, 9'u inhibe ederek kanenozal düz kasta apoptozu önlediği rapor edilmektedir (15). Aversa ve arkadaşları tarafından Erektil disfonksiyonlu erkeklerde kronik tadalafil kullanımı ve endotel fonksiyonundaki düzelmeye arasındaki ilişki adlı klinik pilot çalışmada istek halinde kullanım ile kronik kullanım karşılaştırılmış; kronik kullanımın kavernozal arteriyel PSV (pik sistolik velosite) ve karotit arter çapında artış ve buna bağlı son organ oksijenasyonunda artış, endotelial fonksiyonlarda iyileşme, erektil fonksiyonlarda düzelmeye ve sabah ereksiyonlarında anlamlı artış sağladığı bildirilmiştir (16). Giuseppe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kronik tadalafil kullanımı yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda endotelial fonksiyonu iyileştirmekte ve ED'yi iyileştirici etkilerinin yanında diya-

bet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemili hastalarda endotelial disfonksiyonu zamanla azalttığı gösterilen statin, antihipertansif ve antidiyabetik tedavi ile birlikte ateroskleroz gelişiminin önlenmesi veya yavaşlatılmasında kullanımı gelecekte göndeme gelir sonucu rapor edilmiştir (17). Diyabetes mellitus, ED'nin en sık ve en ciddi nedenlerinden birisidir. Diyabetes mellituslu erkeklerde ED prevalansı %35-75 arasında değişmektedir. Diyabetes mellitusta ED'ye yol açan mekanizma çok yönlüdür. Bunlar arasında, diyabetik nöropatiye bağlı nitreerjik sinir liflerinde bozulma ve liflerin azalması, nNOS ve eNOS aktivitesinde azalma, oksidatif stres, endotelium aracılı düz kas gevşemesinde bozulma ve endotelial disfonksiyon gibi nedenler sayılabilir. Diyabetes mellitusa bağlı gelişen endotelial disfonksiyonlu hasta grubu, PDE-5 inhibitörlerinin ihtiyaç halinde kullanıma dirençli grup sayılabilir. Bu konuda yapılan deneysel bir çalışmada streptozotisin ile diyabetik hale getirilmiş sıçanlara 3 hafta boyunca günlük 5 mg/kg sildenafil verilmiş, çalışma sonucunda korpus kavernozum morfolojisinin sildenafil alan diyabetik grupta, almayanlara göre belirgin olarak daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sildenafil alan diyabetik sıçanların nNOS üretimleri düzelmekte ve in vivo erektil yanıtlar tedavi almayan diyabetik gruba göre anlamlı derecede korunmaktadır (18,19). Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'yı içine alan çift kör plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada, 298 DM + ED'si olan hasta 2,5mg, 5mg tadalafil ve plasebo grubuna randomize edilmiş; 12 hafta sonunda hastalar IIEF, SEP 2,3 ve GAQ ile değerlendirilmiştir. Kronik kullanım, DM + ED'si olanlarda ve özellikle ilaca bağlı seks planlamada zorlanan kişilerde ihtiyaç halinde kullanıma alternatif bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir (20).

PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımı, ihtiyaç halinde kullanımına benzer şekilde minimal veya orta şiddette, tolere edilebilir yan etki profiline sahiptir. Sık görülen yan etkiler, baş ağrısı, dispepsi, yüzde kızarma, sırt ağrısı ve nazal konjesyondur. Yan etkiden dolayı ilacı bırakma oranı ihtiyaç halinde kullanımdan farksız olup %1-6 arasında değişmektedir (14,21,22). Kardiyovasküler risk faktörleri infarktüs, kardiyak ölüm ve serebrovasküler hastalığa bağlı ölümdür. ED için PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımı, plasebo ile karşılaştırmalı 36 çalışmanın retrospektif analizinde kardiyovasküler risk faktörleri açısından plasebodan farksız olarak bildirilmiştir (23). Kronik PDE5 inhi-

bitörlerinin retina üzerine etkilerini inceleyen sadece birkaç çalışma vardır. Bunlardan Cordel ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar plasebo, 5 mg tadalafil ve 50 mg sildenafil alan grup olarak ayrılmışlar ve 6 ay kullanım sonucu görme fonksiyonları ve göz içi basıncı açısından plasebodan farksız bulunmuşlardır (24). Yine semen parametreleri, total testosteron, FSH, LH üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımının herhangi bir yan etkiye neden olmadığı bildirilmiştir (25,26). PDE-5 inhibitörlerinin uzun süre kullanımına bağlı taşiflaksi gelişip gelişmemesi üzerine yapılan iki deneysel çalışmanın sonuç bildirilerinde, kronik PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı taşiflaksi oluşmadan erektil fonksiyonları ve endotel bağımlı kavernozaal gevşemeleri iyileştirmektedir (27,28). Ayrıca radikal prostatektomi (RP) sonrası ve yaşlılığa bağlı gelişen endotelial disfonksiyonun koruyucu etkinliği konusunda birçok çalışma yapılmış ve artık radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyonun olumlu rolü vurgulanmaktadır. RP sonrası oluşan ED'nin nedenleri arasında cerrahi travma (sinir ve vasküler hasar), psikiyatrik problemler (depresyon, anksiyete), komorbid durumlar (DM, HT, hiperlipidemi) ve yaş sıralanabilir. Cerrahi travma sonrası sinir ve vasküler hasar, noktürnal ereksiyon kayıpları, hipoksi sonucu endotelde düz kasta kollajen birikimi ve apoptosiz sonucu venooklüziv disfonksiyon ve ED gelişimi gibi kısır bir döngü oluşmaktadır. RP sonucu erektil disfonksiyonu olan hastalarda önemli olan konu korporal yapının ve düz kasların apoptozis ve fibrozis gibi histolojik değişikliklerden korunmasıdır. Bu nedenle RP sonrası PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanım amacı: erken postoperatif cinsel stimülasyonun doğal erektil fonksiyon dönüşümüne katkı yapma olasılığıdır. Rehabilitasyon mekanizmaları, kavernozaal oksijenizasyon sağlanması ve buna bağlı korpus kavernoza düz kas içeriği ve endotel fonksiyonunun korunması, kavernoza sinir hasarından kaynaklı erektil doku hasarının en aza indirilmesidir (29). Bu alanda yapılan deneysel çalışmalarda PDE-5 inhibitörlerinin, düz kas yapısını artırdığı, kavernoza cisimlerde fibrozisi inhibe ettiği, intrakavernozaal basınç artışı sağladığı, apoptotik indeksi azalttığı, antioksidan enzim artışı sağladığı,

uzun dönemde korporal veno oklüziv disfonksiyonu önlediği bildirilmiştir (30,31). Padma-Nathan ve arkadaşlarıncayapılan çalışmada, operasyon öncesi ereksiyonu olan ve sinir koruyucu radikal prostatektomi uygulanan 76 hastanın 23'üne 36 hafta süreyle 50 mg Sildenafil, 28'ine 100 mg Sildenafil ve 25'ine plasebo verilmiştir. On bir hafta ilaçsız dönem sonrası 48. haftada değerlendirme yapılmıştır. Sildenafil alan olguların %27'sinde spontan ereksiyon saptanmış, plasebo grubunda bu oranın sadece %4'te kaldığı bildirilmiştir (32).

Proflaksi açısından gerek deneysel gerek klinik çalışmalara rağmen, PDE-5 inhibitörleri, hangi dozda, ne zaman başlanmalı, tedavi süresi ne olmalı, hangi hastalar daha fazla fayda görür, hangi PDE-5'ler seçilmeli gibi cevaplanması gereken sorular bulunmaktadır. Bu soruların cevaplanması için geniş örneklemli, randomize plasebo kontrollü çalışmalara gerek vardır. EAU Kılavuzu 2012'ye göre gerek deneysel gerekse klinik çalışmalara göre PDE-5 inhibitörlerinin kronik kullanımı ED'yi düzeltebilir ve bu nedenle önerilebilir.

PDE-5'lerin kronik kullanımını sınırlayan önemli faktörler; kronik kullanım süresi ve ilaç kesilmesi sonrası etkisinin ne kadar sürebileceği konusunda yerince verinin olmaması, birçok çalışmaya rağmen hala kronik kullanım ile ihtiyaç halinde kullanımı karşılaştıran çalışmaların yetersiz olması, çalışmaların, uzun serum yarılanma süresine dayanılarak sadece iki (tadalafil ve udenafil) molekülün kronik kullanım için kullanıldığı ve diğer moleküller hakkında yeterince çalışmanın olmaması; en önemlisi tedavinin yüksek maliyetidir (33,6).

Sonuç olarak; oral tedavide PDE5 inhibitörleri ilk seçenektir. PDE5 inhibitörlerinin kronik kullanımı, klasik gerektiğinde kullanım anlayışını değiştirmekte, çünkü bu yeni doz şeması ile hem anksiyete gibi psikojenik faktörleri, hemde endotelial disfonksiyon gibi organik faktörleri iyileştirerek ED tedavisi sağlanabilmektedir. Cinsellikte ilaca bağımlılık değil özgürlük isteyen çiftler için alternatif tedavi sunmaktadır. Etkin, güvenli, seçilmiş vakalarda ihtiyaç halinde kullanıma alternatif olabileceğini göstermektedir. PDE5 inhibitörlerinin kronik kullanım seçeneği herhangi bir ED hastası için önerilebilir.

Kaynaklar:

- Wespes E, Amar E, Eardley I. EAU Guidelines on erectil disfonction, European Association of Urology (EAU), 2012;5-23.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E. European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation.; Eur Urol. 2010; 57: 804-14.
- Kadıhasanoğlu M, güler H, kendirci M. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile erektil disfonksiyonda kür olası mı?; Androloji bülteni, erkek cinsel sağlığı. 2007; 29: 98-102.
- Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. N Engl J Med.1999; 340: 115-126.
- Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol. 1997; 80: 11- 16.)
- Sung HH, Lee SW. Chronic low dosing of phosphodiesterase type 5 inhibitor for erectile dysfunction. Korean J Urol. 2012;53: 377-85.
- 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: Understan- ding the PDE5 Inhibitor Treatment Seeking Pattern, among men with Erectile Dysfunction. J Sex Med. 2004; 2: 150-160.
- McMahon CN, Smith CJ, Shabsigh R. Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail. BMJ. 2006; 332:589-92.
- Halcox JP, Nour KR, Zalos G, Mincemoyer RA, Waclawiw M, Rivera CE, Willie G, Ellahham S, Quyyumi AA. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia J Am Coll Cardiol. 2002; 2:1232-40.
- McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. J Sex Med. 2004; 1: 292-300.
- Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabe AR, Elion-Mboussa A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Eur Urol. 2006;50:351-9.
- 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.
- Kang DH, Lee JY, Park SY, Moon HS, Jeong TY, Yoo TK. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg administered once daily in Korean men with erectile dysfunction: a prospective, multicenter study. Korean J Urol. 2010;51: 647-52.
- Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol 2011;60: 380-7.
- Park K, Ryu KS, Li WJ, Kim SW, Paick JS. Chronic treatment with a type 5 phosphodiesterase inhibitor suppresses apoptosis of corporal smooth muscle by potentiating Akt signalling in a rat model of diabetic erectile dysfunction. Eur Urol. 2008; 53: 1282-8.
- 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.
- Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. Eur Urol. 2005; 47: 214-20.
- Kendirci M, Nowfar S, Hellstrom WJ. The impact of vascular risk factors on erectile function. Drugs Today, 2005; 41: 65-74.
- Ahn GJ, Sohn YS, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kang SK, Lee BC, Hwang WS. The effect of PDE5 inhibition on the erectile function in streptozotocin_induced diabetic rats. Int J Impot Res, 2005; 17: 134-141.
- Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, Rose L, Lording D, Liang S. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. Diabet Med. 2008; 25: 138-46.
- Porst H, Rajfer J, Casabe A, Feldman R, Ralph D, Veirvalves LF. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. J Sex Med 2008;5: 2160-9.
- Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler 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. 2012;9: 271-81.
- Kloner RA, Jackson G, Hutter AM, Mittleman MA, Chan M, Warner MR, Costigan TM, Vail GM. Cardiovascular safety update of Tadalafil: retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of Tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing. Am J Cardiol. 2006;15: 1778-84.
- Cordell WH, Maturi RK, Costigan TM, Marmor MF, Weleber RG, Coupland SG, Danis RP, McGettigan JW Jr, Antoszyk AN, Klise S. Retinal effects of 6 months of daily use of tadalafil or sildenafil. Arch Ophthalmol. 2009; 127: 367-73.
- Hellstrom WJ, Gittelman M, Jarow J, Steidle C, McMurray J, Talley D. An evaluation of semen characteristics in men 45 years of age or older after daily dosing with tadalafil 20 mg: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 9-month study. Eur Urol. 2008;53: 1058-65.
- Jarvi K, Dula E, Drehabl 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.
- Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabé J, Burgess G, Wayman C, Alexandre L, Giuliano F. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. Eur Urol. 2005; 47: 87-91.
- Yüksel S, Aki F. T, Koşan M, İnci K, Hafız G, Uzun Süreli Sildenafil Sitrat Tedavisinin Sıçanlarda Kavernozal Doku Üzerine İn Vivo ve İn Vitro Etkisi: Taşifilaksi Oluşuyor mu? Üroloji Bülteni. 2012;21: 25-30.
- Konstantinos Hatzimouratidis Arthur L. Burnett Dimitrios Hatzichristou Andrew R. McCullough Francesco Montorsi John P. MulhallPhosphodiesterase Type 5 Inhibitors in PostprostatectomyErectile Dysfunction: A Critical Analysis of the Basic Science Rationale and Clinical Application european urology. 2009; 55: 334-347.
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. BJU Int. 2008; 101:203-210.
- De Young LX, Domes T, Lim K, Carson J, Brock GB. Endothelial rehabilitation: the impact of chronic PDE5 inhibitors on erectile function and protein alterations in cavernous tissue of diabetic rats. Eur Urol. 2008; 54: 213-20.
- Padma-Nathan H, McCullough A, Forest C Erectile dysfunction secondary to nervesparing radical retropubic prostatectomy: comparative phosphodiesterase-5 inhibitor efficacy for therapy and novel prevention strategies. Curr Urol Rep.2004, 5: 467-71.
- Teloken P, Mesquita G, Montorsi F, Mulhall J. Post-radical prostatectomy pharmacological penile rehabilitation: practice patterns among the international society for sexual medicine practitioners. J Sex Med. 2009;6: 2032-8.