

Günlük (kronik) ve gerektiğinde (on-demand) fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü kullanımı

Uzm. Dr. Serdar Toksöz¹, Dr. Yalçın Kızıllan², Prof. Dr. Levent Peşkirioğlu²
¹Birecik Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü, ²Başkent Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Eretil disfonksiyon (ED), memnun edici seksüel performansa izin verecek yeterli ereksiyonu sağlama ve devam ettirmedeki kalıcı yetersizlik olarak tanımlanmıştır. ED benign bir hastalık olmasına rağmen, bu durum fiziksel ve psikososyal sağlıkla ilişkili olup, hem etkilenen hem de onların partner ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sigara, hiperkolestorelemi ve metabolik sendrom ED için başlıca risk faktörleridir. Günümüze kadar elde edilen epidemiyolojik veriler, dünya genelinde yüksek bir ED prevalans ve insidansını ortaya koymuştur. Son dönemdeki epidemiyolojik çalışmalar erkeklerin %5-20'sinin ciddi ED'ü olduğunu göstermektedir. Amerika'da ED insidansı her 1000 erkek için yılda 26 yeni vaka olarak bildirilmiştir (1). Ülkemizde ise ED sıklığı %69 (hafif %33.2, orta %27.5, şiddetli %8.5) olarak saptanmış olup yaşla beraber hem sıklığının hem de şiddetinin arttığı tespit edilmiştir (2).

Özellikle yaşlılarda olmak üzere diyabet (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) ve depresyon gibi birden fazla faktör ED'a neden olabilir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin (PDE-5İ) ortaya çıkması ED tedavisini dramatik bir şekilde değiştirmiştir. Oral PDE-5İ'leri ED'nun birinci basamak tedavi seçenekleri arasında önemli yer tutmaktadır (3). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzunda günlük PDE-5İ'lerinin ED tedavisinde kullanımının kanıt düzeyi 1b, öneri derecesi ise A seviyesindedir (4). Oral ve topikal kullanılan ilaçların noninvazif olmaları, hematoma ve fibrozis riskinin olmaması önemli bir avantajdır. Nitrik oksit (NO), kavernoza düz kas hücrelerinde sıklıkla guanozin monofosfatın (cGMP) oluşumunu sağlayan guanilat siklazı aktive ederek arteriollerde dilatasyon ve kavernoza düz kaslarda gevşemeye neden olarak ereksiyonu sağlar. cGMP'yi hidrolize eden PDE-5'in inhibisyonu düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon ve penil ereksiyona yol açan arteriyel kan akımında artış ile sonuçlanır (5).

Ülkemizde 4 farklı PDE-5İ kullanılmaktadır. İlk olarak 1998 yılında sildenafil, 2003 yılında vardenafil ve tadalafil ve son olarak udenafil 2011 yılında piyasaya girmiştir. Avanafil, lodenafil, mirodenafil ve SLx-2101 yeni nesil PDE-5İ olarak bazı ülkelerde piyasaya sürülmüş veya çalışmaları devam etmektedir (6).

PDE-5 inhibitörlerinin ilk dönemlerdeki gerektiğinde (on-demand) kullanımlarının yanı sıra son zamanlarda günlük (kronik) kullanımları da mevcuttur. Gerektiğinde PDE-5İ kullanımı semptomatik olarak ereksiyon sağlamak amacıyla kullanılırken, günlük kullanımın aynı zamanda histolojik olarak kavernoza doku düz kaslarında artma ve fibroziste azalmaya neden olarak kür sağladığı bildirilmiştir. Eretil disfonksiyonun tedavisinde zorluk çekilen bazı durumlarda (DM, radikal prostatektomi sonrası, ciddi vasküler ve nörolojik hastalıklarda) günlük kullanım gündeme gelmektedir (7). Radikal prostatektomi sonrası ED oluşumunda erken dönemde nöropaksinin, daha sonra ise apoptozisin indüklenmesi, oksijenizasyonun azalması ve buna bağlı olarak artan TGF-β1 nedeni ile korporal fibrozis gelişiminin etkili olduğu bildirilmiştir. RRP sonrası ED'da kronik PDE-5İ kullanımının korporal sinüzoidlerde apoptoz gelişmesini önlediği, düz kas oranını koruduğu ve hastalık stresine bağlı olarak ortaya çıkan kollajen birikimini azalttığı gösterilmiştir (8). Günlük kullanım ile düzenli ereksiyon ve kan akımı artışı sağlanarak fibrozis gelişimine neden olan fizyopatolojik mekanizmaların engelleneceği düşünülmektedir (9).

PDE-5İ'leri başta ED tedavisinde kullanılmakla birlikte alt üriner sistem semptomları (AÜSS), HT, pulmoner hipertansiyon (PHT), peyroni hastalığı, prematür ejakülasyon, irtifa hastalığı, priapizm, reynoud fenomeni ve DM gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Tablo 1) (10).

Günlük ve gerektiğinde kullanımı söz konusu olan 4 çeşit PDE-5İ bulunmaktadır. Son dönemlerde günlük kullanımın popülaritesi artmakta ve gerektiğinde kullanıma göre ek avantajlar sağladığı bildirilmektedir (Tablo 2).

Tablo 1: Günlük PDE-5İ'lerinin ürolojik ve üroloji dışı kullanım alanları

ED	Gerektikçe kullanımda başarısızlık Tedavisi zor grupta olmak (DM, post-RRP)
BPH/AÜSS	Semptomatik iyileşme sağlaması IPSS'de düşme AÜSS'nı azaltmada alfa blokerlere katkı sağlar
Priapizm	Tekrarlayan atakları engeller
Prematür ejakülasyon	Cinsel fonksiyonlarda gelişme İntravajinal ejakülasyon zamanında gecikme SSRI'leri ile daha etkili olabilir
Peyroni	Plak veya fibroziste gerileme
PHT	Klinik kullanım için onay almıştır, tedavide etkililiği gösterilmiştir Fonksiyonel PHT parametrelerinde, hemodinamide, egzersiz kapasitesinde gelişme
HT	Vazodilatasyon yapmaları, tek ajan veya kombine kullanılabilirleri
DM	Mikroalbuminüride azalma, Tip-2 DM morbiditesinde azalma
Reynoud fenomeni	Sıcaklığa duyarlı dijital vazospazmda azalma yapması Atak sayısında ve etki süresinde azalma sağlaması
İrtifa hastalığı	Yüksek irtifaya bağlı pulmoner ödemin tedavisi ve önlenmesi

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, IPSS: Uluslararası prostat semptom skoru

PHT: Pulmoner hipertansiyon, RRP: Retropubik radikal prostatektomi Kaynak 7'ten uyarlanmıştır.

Tablo 2: Günlük ve gerektikçe PDE-5İ kullanımı ile ilgili çalışmalar

Çalışma	İlaç	Yöntem	Bulgular
(12)	Sildenafil 50 ve 100 mg/gün	RRP sırasında ve 6 ay sonra korpus kavernozum biyopsisi ile kontrol	Düz kas miktarında artma ve fibroziste azalma
(14)	Sildenafil 100 mg/gün	ED'lu hastalar ortalama 12 ay izlem sonrası penil dopler USG ile kontrol	Kavernozal arterde tepe sistolik hızda %10.5' lik artış
(15)	1.grup: sildenafil 50 mg/gün, 2.grup: sildenafil 50-100 mg gerektikçe	12 ay tedavi sonrası 13. ayda ereksiyonu devam ettirme oranları	13. ayda ereksiyon oranları 1. grupta %90 (29/32) 2. grupta %12 (4/33)
(16)	Sildenafil (25mg/gün) ve Alfuzosin (10mg/gün)	ED'u ve AÜSS'u olan hasta grubu IIEF ve IPSS ile izlenme	Tekli tedavilere göre kombinasyon tedavisinde, IIEF ve IPSS'da daha iyi sonuç
(18)	Vardenafil 5, 10 ve 20 mg/gün verilen üç grup	ED'lu hasta grubu IIEF-5'in 3.ve 4. sorularıyla takip	Doz miktarı arttıkça başarı oranında artma
(19)	Vardenafil 20 mg/gün	ED'da gerektikçe vardenafil kullanıp başarısız olan hasta grubu izlemi	Gerektikçe alınan tedaviye göre %18.2 'lik ek bir başarı
(20)	Vardenafil 10 mg günlük ve gerektikçe kullanan iki grup	Hafif ve orta derece ED'u olan hasta grubu (izlem 12-24 hafta)	Gruplar arasında anlamlı fark yok
(24)	1.grup: Tadalafil 5 mg/gün 2.grup:Tadalafil 20 mg gerektikçe 3.grup: Sildenafil 100 mg gerektikçe	ED'lu hasta grupları IIEF ile karşılaştırma	IIEF skorlarında gruplar arasında anlamlı fark yok
(27)	1.grup: Tadalafil 10 mg/gün 2.grup: Tadalafil 20 mg gerektikçe	ED'lu hasta grupları IIEF ile karşılaştırma	Sırasıyla IIEF'te 11.9 ve 8.3'lük bir artış
(28)	Udenafil 25,50 ve 75 mg/gün verilen üç grup	12 haftalık ED tedavisi sonrası hastalar IIEF ile takip	75 mg/gün; şiddetli ED'da, 50 mg/gün orta derecede ED'da daha etkin

(ED:Erektile disfonksiyon, AÜSS: Alt üriner sistem semptomları, IIEF: uluslararası erektil fonksiyon indeksi, IPSS: Uluslararası prostat semptom skoru)

SİLDENAFİL

Sildenafil ilk keşfedilen PDE-5İ'dür. Oral yoldan alındıktan sonraki 30-60 dakika içinde vajinal penetrasyon için yeterli rijidite ile ereksiyonu sağlar. Emiliminin uzamasına bağlı olarak ağır yağlı yemekten sonra etkililiği azalır. 25, 50 ve 100 mg dozlarda uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 50 mg olup hastanın yanıtı ve istenmeyen etkilere göre bu doz ayarlanmalıdır. Etkisi 12 saate kadar devam edebilir (11).

Radikal prostatektomi sonrası günlük sildenafil tedavisi verilen ED'lu 40 hastanın 6 ay sonra yapılan korpus kavernozum biyopsisinde düz kas miktarında artma ve fibroziste azalma saptanmıştır (12). El-Sakka ve arkadaşları PDE-5İ'nün radikal prostatektomi sonrası fibrozisi azaltarak ereksiyonu koruduğunu bildirmişlerdir (13).

Sighinolfi ve arkadaşları kronik PDE5-İ kullanımının penil hemodinami üzerine etkisini, penil renkli dopler USG ile değerlendirdikleri çalışmalarında 20 ay boyunca günlük sildenafil kullanımı ile kavernozaal arterde tepe sistolik hızda %10.5'lik bir artış olduğunu göstermişlerdir (14).

Sommer ve arkadaşları tarafından randomize kontrollü prospektif yapılan sildenafilin günlük ve gerektiğçe kullanımını karşılaştıran çalışmada birinci gruba günlük 50 mg sildenafil, ikinci gruba gerektiğçe 50 veya 100 mg sildenafil verilmiş, üçüncü grup ise tedavisiz izlenmiştir. Tedavi sonunda hastalar uluslararası erektil fonksiyon indeksi-erektil fonksiyon (IIEF-EF) skoruyla değerlendirilmiştir. Çalışmaya IIEF-EF skoru <26 olan 112 erkek hasta dahil edilmiştir. On iki aylık izlem sonunda günlük sildenafil grubundaki 48 hastanın 32'sinde (%66.7) normal sınırlarda IIEF-EF skoru elde edilirken, bu sayı gerektiğçe kullanan grupta 49'da 33 (%67.3) ve tedavi almayan grupta 18'de 1 (%5,6) olarak saptanmıştır. Tedavi kesildikten 4 hafta sonra günlük tedavi alan 32 hastanın 29'unda normal sınırlarda IIEF-EF skoru devam ederken, bu sayı gerektiğçe sildenafil kullanan grupta 33'te 4 olarak bulunmuştur (15). Tedavi kesildikten sonra ED'lu hastalar; günlük kullanımın oluşturduğu küratif etkiyle, gerektiğçe kullanıma göre yüksek oranda ereksiyonu devam ettirmişlerdir. Bu sonuç penil rehabilitasyon amacıyla günlük tedavinin öncelikle tercih edilebileceğini destekleyen bir bulgudur.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada günlük sildenafil

(25mg/gün), alfuzosin (10mg/gün) ve kombinasyon tedavisi (sildenafil + alfuzosin) çalışmasında 12 haftalık izlem sonunda bütün gruplarda IIEF'da artma ve AÜSS'da düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra kombinasyon tedavisinin sadece sildenafil veya sadece alfuzosin verilen gruplara göre IIEF'da artma ve AÜSS'da düzelme yönünden daha iyi sonuç verdiği tespit edilmiştir (16).

VARDENAFİL

Uygulamadan 30 dakika sonra etkin olan ve etkililiği ağır yağlı yemekle azalan bir ilaçtır. 5, 10 ve 20 mg dozlarında uygulanır. Önerilen başlangıç dozu 10 mg olup, hastanın tedaviye yanıtı ve yan etkilere göre doz ayarlanmalıdır (17).

Günlük vardenafil kullanımının değerlendirildiği Avrupa ve Amerika merkezli geniş katılımlı (1400 hasta) çalışmada üç farklı gruba 5, 10 ve 20 mg dozlarında günlük vardenafil verilmiştir. İzlem sonunda olguların koitus öncesinde ve koitus sırasında sağlanan ereksiyonun sürdürülebilirliği başarıları karşılaştırılmış ve doz miktarı arttıkça başarı oranının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (18).

ED tedavisinde gerektiğçe vardenafil kullanıp başarısız olan hasta grubuna günlük 20 mg vardenafil verilmiş ve gerektiğçe alınan tedaviye göre %18.2'lik ek bir başarı elde edilmiştir (19).

Başka bir plasebo kontrollü, reandomize çift kör çalışmada hafif ve orta derece ED'lu olan erkeklerde (izlem 12-24 hafta) günlük ve gerektiğçe 10 mg vardenafil kullanımının sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (20). Aversa ve arkadaşları günlük 10 mg ve gerektiğçe 20 mg kullanan hastalardan oluşan çalışma grupları arasında IIEF skorlarında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir (21). PDE5-İ kullanımının hipoperfüzyona bağlı iskemi, nekroz ve fibrozisi azalttığı bilinmektedir. Günlük vardenafil kullanımının iki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi sonrası gelişen inkontinans oranını azalttığı Gacci ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (22). Üriner inkontinans sık görülen bir ürolojik komplikasyon olup hastanın hayat kalitesini düşürmekte ve yüksek maddi kayba neden olmaktadır. Bu nedenle inkontinans radikal prostatektomi sonrası günlük PDE5-İ kullanımı ile ilgili çalışmalarda üzerinde durulması gereken bir konudur.

TADALAFİL

Tadalafil alındıktan 30 dakika sonra etki göstermeye başlar, maksimum etki yaklaşık 2 saat içinde beklenir, etkisi 36 saate kadar uzayabilir. Önerilen başlangıç dozu 10 mg olup hasta yanıtına ve istenmeyen etkilere göre 10 ve 20 mg dozlarda uygulanabilir. Tadalafil günlük olarak 2.5-5 mg dozlarda kullanımına yönelik onay almıştır (4).

Günlük ve gerektiğinde PDE5-İ kullanımını değerlendiren randomize kontrollü çalışmada günlük 5 mg tadalafil kullanan hasta grubu, gerektiğinde 20 mg tadalafil ve gerektiğinde 100 mg sildenafil kullanan gruplarla karşılaştırılmıştır. Günlük ve gerektiğinde tadalafil kullanan hasta grubunun, gerektiğinde sildenafil kullananlara göre cinsel özgüven, ilişki süresi ve spontan ereksiyonda daha fazla gelişme kaydettikleri izlenmiştir. Cinsel özgüven konusunda, günlük ve gerektiğinde tadalafil kullananlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tedaviden memnuniyet ve IIEF skorlarında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (23).

Rubio-Aurioles ve arkadaşlarının tadalafilin günlük 5 ve 10 mg dozlarda ED'da etkinliğini karşılaştırdığı plasebo kontrollü randomize klinik çalışmada 268 kişi 12 hafta boyunca izlenmiştir. Plasebo, 5 mg ve 10 mg'lık tedavilerin IIEF-EF skorunda yaptığı değişiklik sırasıyla 0.9, 9.7 ve 9.4 olarak rapor edilmiştir. Günlük 5 ve 10 mg tadalafil kullanımı arasında etkinlik ve yan etki oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (24). Egerdie ve arkadaşları 2.5 ve 5 mg günlük tadalafil kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında ED ve AÜSS'nin tedavisinde 5 mg'ın daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (25).

Eretil disfonksiyon yakınması olan multipl skleroz (MS) olgularında tadalafil (10 mg/gün ve 20 mg/gün) 4 hafta süre ile uygulanmış ve IIEF-5 sonuçlarında anlamlı artış izlenmiştir. Sadece iki hasta yan etkiler nedeni ile çalışmayı terk ederken; izlenen yan etkiler hafif-orta derecede olmuştur (26).

Günlük (10 mg) ve gerektiğinde (20 mg) tadalafil verilen ED'lu hastalarda IIEF skorlarında sırasıyla 8.3 ve 11.9'lük bir artış saptanmış ve bu artışın günlük kullanımda anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Günlük ve gerektiğinde tadalafil tedavisinin iyi tolere edildiği, en sık görülen yan etkilerin baş ağrısı, yüzde kızarıklık ve hazımsızlık olduğu bildirilmiştir (27).

UDENAFİL

İlk kez Kore'de kullanıma girmiş olup 2011 yılında ülkemizde de ruhsat almıştır. Yaklaşık 1 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Etki süresi 24 saatten fazladır. Önerilen doz 100 mg'dır. On iki haftalık günlük udenafil kullanımının 50 ve 75 mg dozlarda plaseboya anlamlı üstün olduğu IIEF skorlarında gösterilmiş, ancak günlük 25 mg ile plasebo arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 75 mg'lık günlük udenafilin daha çok şiddetli ED'u olan gruplarda, 50 mg'lık günlük udenafilin ise orta derecede ED'u ve hipertansif hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Günlük 50 ve 75 mg'lık dozlarda en sık görülen yan etki yüzde kızarıklık olmuştur (28).

Udenafil'in yan etki ve güvenilirliğini araştıran bir çalışmada, gerektiğinde tek ve çoklu doz udenafilin yan etki durumu değerlendirilmiştir. Tek ve çoklu dozda yan etkilerin tamamını hafif yan etkiler oluştururken, çalışmada doz artırılmasına paralel olarak çoklu doz verilenlerde yan etkilerin ağırlaştığı saptanmıştır. En sık görülen yan etki baş ağrısı olarak bildirilmiştir (29).

Günlük udenafil tedavisinin diyabetik sıçanlarda kavernozal basıncı arttırarak endotel hasarını önlediği gösterilmiştir (30).

Günlük ve gerektiğinde kullanım arasında tüm PDE5-İ'leri göz önüne alındığında yan etki çeşitleri ve oranları arasında belirgin bir farklılık yoktur. Udenafildeki yan etkiler diğer PDE5-İ'leri ile benzerdir. En sık görülen yan etki yüzde kızarıklık ve baş ağrısıdır. Sildenafil, tadalafil ve vardenafilten farklı olarak udenafilin yan etkileri arasında miyalji ve görme sorunları bildirilmemiştir. Günlük kullanılan udenafilin gerektiğinde alınandan daha az yan etkiye neden olduğu tespit edilmiştir (29,31).

Yeni nesil PDE5-İ'nden avanafil, lodenafil, mirodenafil ve SLx-2101 olarak bazı ülkelerde gerektiğinde kullanımı olmasına karşın günlük kullanımı henüz bildirilmemiştir.

Günlük PDE5-İ kullanımı, ED tedavisinde klinik pratikte yerini almış olup kullanım alanları zamanla artmaktadır. Tadalafil günlük kullanım için onay alan ilk PDE5-İ olup, sildenafilin günlük kullanımının avantajlarını ortaya koyan çok sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Günlük PDE5-İ kullanımının en önemli dezavantajı ise yüksek maliyetidir. Maliyet engelinin aşılması durumunda günlük kullanımın hızla artacağı düşünülmektedir. Sağlıklı ereksiyon elde etmenin

yanında penil rehabilitasyonun sağlanması amaçlanan DM, nörolojik hastalıklar ve radikal prostatektomiye bağlı ED'da PDE5-İ'lerinin günlük kullanılması önerilmektedir. Yaşlanmaya bağlı gelişen ED'nun önlenmesi için profilaktik olarak kullanılabileceği fikri de öne sürülmüştür. Güncel, deney-

sel ve klinik çalışmalar genel olarak PDE5-İ'lerin günlük kullanımı desteklemesinin yanında hangi hasta grubuna ne kadar süre ve dozda verileceği konusu tüm ilaçlarda netleşmemiştir. Uzun dönem tedavi sonuçlarını gösteren randomize kontrollü çalışmalar yeterli değildir.

Kaynaklar:

1. Lue TF. Penil ereksiyon fizyolojisi, erektil disfonksiyon ve priapizmin patofizyolojisi. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (ed). Campbell Üroloji 8. baskı 2005; 2: 1591-1613.
2. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran Ş, Ergen A et al. Prevalance and correlates of erectile dysfunction in Turkey: A Population Based Study. *Eur Urol.* 2002; 41: 125-133.
3. Hellstrom WJ, Kendirci M. Type 5 phosphodiesterase inhibitors: curing erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2006; 49(6):942-5.
4. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol.* 2006; 49(5):806-15. (Text update March 2009).
5. Washington SL, Shindel AW. A once-daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. *Drug Des Devel Ther.* 2010; 4: 159-71.
6. Akkoç A, Metin A. Eretil disfonksiyon tedavisinde yeni nesil fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri. *Androloji Bülteni* 2011; 44: 4-7.
7. Montorsi F, Salonia A, Briganti A, Barbieri L, Zanni G et al. Vardenafil for the treatment of erectile dysfunction: A critical review of the literature based on personal clinical experience. *Eur Urol.* 2005; 47(5):612-21.
8. 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.
9. Gori T, Sicuro S, Dragoni S, Donati G, Forconi S, Parker JD: Sildenafil prevents endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion opening of adenosine triphosphatesensitive potassium channels: a human in vivo study. *Circulation.* 2005; 111:742-6.
10. Bella AJ, Deyoung LX, Al-Numi M, Brock GB. Daily administration of phosphodiesterase type 5 inhibitors for urological and nonurological indications. *Eur Urol.* 2007; 52(4):990-1005.
11. Lee M. Focus on phosphodiesterase inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in older men. *Clin Ther.* 2011; 33(11):1590-608.
12. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 771-4.
13. El-Sakka AI. Alleviation of post-radical prostatectomy cavernosal fibrosis: future directions and potential utility for PDE5 inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011; 20(10):1305-9.
14. Sighinolfi MC, Mofferdin A, De Stefani S et al. Changes in peak systolic velocity induced by chronic therapy with phosphodiesterase type-5 inhibitor. *Andrologia* 2006; 38: 84-6.
15. Sommer F, Klotz T, Engelmann U. Improved spontaneous erectile function in men with mild-to-moderate arteriogenic erectile dysfunction treated with a nightly dose of sildenafil for one year: a randomized trial. *Asian J Androl.* 2007; 9(1):134-41.
16. Kaplan A, Gonzales RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; *Eur Urol.* 2007; 51(6):1717-1723.
17. Corona G, Mondaini N, Ungar A, Razzoli E, Rossi A, Fusco F. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med.* 2011; 8(12):3418-32.
18. Ahn GJ, Sohn YS, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kang SK et al. The effect of PDE5 inhibition on the erectile function in streptozotocin_ induced diabetic rats. *Int J Impot Res,* 2005; 17: 134-141.
19. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D. Treatment strategy for 'nonresponders' to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol* 2006; 50: 126-33.
20. Zumbé J, Porst H, Sommer F, Grohmann W, Beneke M. 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(1):204-10.
21. Aversa A, Letizia C, Francomano D, Bruzziches R, Natali M, Lenzi A. A spontaneous, double-blind, double-dummy cross-over study on the effects of daily vardenafil on arterial stiffness in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Int J Cardiol.* 2011; doi:10.1016/j.ijcard.2011.04.003.
22. Gacci M, Carini M, Simonato A, Imbimbo C, Gontero P, Briganti A, De Cobelli O, Factors predicting continence recovery 1 month after radical prostatectomy: results of a multicenter survey. *Int J Urol.* 2011; 18(10):700-8.
23. Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabe AR et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2006; 50(2):351-9.
24. Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED, Montorsi F, Hackett G, Morales AM et al. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2012 Mar 16. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02667.
25. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, Wong DG, Secrest RJ. 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(1):271-81.
26. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G: Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med.* 2010; 7(6):2192-200.
27. McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005; 2(3):415-25.
28. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, 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(2):380-7.
29. Kim BH, Lim HS, Chung JY et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 848-54.
30. Ahn GJ, Chung HK, Lee CH, Kang KK, Ahn BO. Increased expression of the nitric oxide synthase gene and protein in corpus cavernosum by repeated dosing of udenafil in a rat model of chemical diabetogenesis. *Asian J Androl* 2009; 11(4): 435-42.
31. Mirone V, Fusco F, Rossi A, Sicuteri R, Montorsi F. Tadalafil and vardenafil vs sildenafil: a review of patient-preference studies. *BJU Int.* 2009; 103:1212-7.