

## Derlemeler/Reviews

# Sildenafil Sitrat Kullanımı

Ali ERGEN, Sinan EKİCİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

### GİRİŞ

Son 20 yıl içinde penil ereksiyonun periferal fizyolojisinin ve santral kontrolünün daha iyi anlaşılmasıyla erektil disfonksiyon (ED) tedavisine yaklaşımda önemli aşamalar kaydedilmiştir. Kırk-yetmiş yaş arasındaki erişkin erkeklerin %30'unda ED yakınması olduğu bildirilmiştir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde Mart 1998 tarihinde kullanıma giren ve ilk etkili oral medikal tedavi olması açısından yaygın medya desteğiyle de yaygın bir kullanım alanına sahip olmuş sildenafil sitrat, ED yakınması nedeniyle tedavi olmak isteyen hastaların sayısında da bir artışa neden olmuştur. Bu hastaların ilk başvurularını yaptıkları disiplinlere bakıldığında, üroloji dışında başta genel dahiliye poliklinikleri olmak üzere pekçok polikliniğe başvuru yapıldığı ve bu zincirin pratisyen hekimlere kadar uzandığı görülmektedir. Bu ihtiyaçtan yola çıkarak sildenafil sitratın kullanım prensiplerinin bir algoritma şeklinde ortaya konulmasının, aslında oldukça yaygın olan ED tedavisine bilinçli yaklaşımda önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

### EREKTİL DİSFONKSİYON ETYOLOJİSİ

Normal penil ereksiyon; psikolojik, hormonal, nörolojik ve vasküler sistemlerin koordineli çalışması sonucu oluşan kompleks bir olaydır. Bu sistemlerden birinde olacak bir bozukluk ED oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bugün ED tanısına yaklaşımda

amaç; ED nedeni olabilecek altta yatan bir medikal hastalığın ve düzeltilebilir etyolojik nedenlerin ortaya konulmasıdır. ED yakınması olan bir hastaya yaklaşımda ilk aşama, detaylı bir medikal ve psikoseksüel hikaye alınmasıdır. Hikaye yakınmanın başlangıcını, libidoyu, partneri, orgazmı, prematür ejakülasyonu, pelvik travma, medikal ve cerrahi girişimleri ve kullanılan ilaçları sorgulamalıdır. Amaç seksüel disfonksiyonun tipini, başlangıcını, şiddetini, süresini belirlemektir. Seksüel disfonksiyon orgazmın yokluğu veya uzaması, ejakülasyonun olmaması veya uzaması, azalmış libido ve ED'yi kapsar. Bu nedenle öncelikle, hastanın gerçekten ED'den mi yakındığı ortaya konulmalıdır. Takiben yapılacak fizik muayene, detaylı genital muayene ve kan basıncının ölçülmesini içermelidir.

Rutin laboratuvar tetkikleri açlık kan şekeri, idrarda şeker, kan lipid profili ve serum testesteron seviyelerini içermelidir (2). Düşük libido veya testiküler atrofi gibi hipogonadizmi düşündüren hastalarda ek hormonal tetkikler yapılabilir. Bu primer inceleme sırasında bilinmeyen medikal sorunlar da (hipertansiyon, diabetes mellitus, paralaktinoma, kardiyak problemler, hiperkolesterolemi vs.) tanı alabilir. Konservatif tedavilerden fayda görmeyen tedavi seçeneği olarak cerrahi düşünülen genç hastalarda dupleks ultrasonografi, kavernozaometri-kavernozografi ve nokturnal penil tümesans gibi ikincil teşhis yöntemleri kullanılmalıdır.

Yaş, diabetes mellitus, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi ED için risk faktörüdür. Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hiperlipidemi, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, angina ve kalp yet-

### Use of Sildenafil Citrate

**Anahtar Kelimeler:** Erektile disfonksiyon, sildenafil sitrat, tedavi

**Key Words:** Erectile dysfunction, sildenafil citrate, treatment

mezliği, kronik nörolojik hastalıklar (multipl skleroz) ve depresyon varlığında ED görülebilir. Tüm bu durumlarda endotel disfonksiyonu gelişerek, korpus kavernozum düz kas hücrelerinin relaksasyon cevabında bozulma görülür.

Seçilecek tedavi yöntemini belirlemede kişisel, kültürel, etnik, dinsel ve finansal faktörler dikkate alınmalıdır. Tüm hastalar için eğer düzeltilebiliyorsa ED için risk faktörleri öncelikle düzeltilmeye çalışılmalıdır. Düzeltililebilecek risk faktörleri arasında yaşam stili ve psikososyal faktörler (sigara, alkol ve diğer madde bağımlılığı, partner ile uyumsuzluk, anksiyete ve depresyon), cinsel bilgi yetersizliği (yaşa göre cinsel ve psikolojik gelişim hakkında yetersiz veya yanlış bilgi, seksüel bilgi ve tecrübenin yetersizliği), iyatrojenik nedenler (antihipertansif, psikotropik, antiaritmik, antiandrojen ve steroid içeren ilaçlar, pelvik malignansi nedeniyle uygulanan cerrahi, radyasyon veya kemoterapi) sayılabilir.

### ED TEDAVİSİNDE ORAL TEDAVİLERİN YERİ

ED tedavisinde kullanılan güncel tedaviler; psikoseksüel davranış tedavileri, farmakolojik tedaviler, mekanik tedaviler (vakum konstrüksiyon cihazı) ve cerrahi tedavilerdir (penil vasküler cerrahi ve penil implantlar). Tedavide kural, öncelikle invazivliği ve riski en az olan yöntemleri kullanmaktır (3). Ayrıntılı alınmış hasta öyküsünde psikojenik bir etyolojiden şüphelenilmişse, öncelikle hastanın tedavisine bu yönden yaklaşmak akıllıca olacaktır. Hipotalamus-pitüiter-gonadal aksı incelemeye yönelik yapılan sabah testosteron seviyesinin tespiti sonucu hipogonadizm tanısı konulmuşsa, testosteron yerine koyma tedavisi libido ve ED dahil seksüel fonksiyonları düzeltebilir. Oral erektojenik ajanlar; sildenafil sitrat, apomorf SL, yohimbin ve henüz geliştirilme aşamasında olan tadalafil ve vardenfildir. Apomorf SL apomorfinin sublingual uygulamasıdır. Apomorf SL, nitrik oksit ve oksitosin üzerinden çalışan proerektil santral nörolojik yolları aktive eden, özellikle hipotalamusun paraventriküler nükleusunda bulunan dopamin D2 reseptörlerini uyararak, ereksiyonun oluşmasını sağlar. Yohimbin, bir  $\alpha$ -2 adrenerjik antagonistidir. Alfa adrenerjik stimülasyon, kavernoza düz kas kontraksiyonu ve detümesansın oluşmasını sağlar. Şu ana kadar yohimbinin psikojenik, mikst ve organik ED'de plaseboya istatistiksel anlamda üstün olduğunu gösteren bir çalışma yayınlanmamıştır (4).

### SİLDENAFİL SİTRATIN KULLANIM PRENSİPLERİ

Sildenafil sitrat ED tedavisinde kullanıma girmiş ilk oral ilaçtır. Tip 5 fosfodiesteraz enziminin selektif inhibitörüdür. Nitrik oksit, seksüel stimülasyona cevap olarak nonadrenerjik nonkolinerjik sinir uçlarından salgılanır ve korpus kavernozumlarında düz kas hücrelerinde guanil siklaz enzimini aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini sağlar. Tip 5 fosfodiesteraz parasempatetik nöral stimülasyonu amplifiye eden cGMP'nin yıkımını sağlar. cGMP'nin yıkımını önlemekle ortamdaki cGMP'nin etkisinin devam etmesi sağlanmış olur. Üretilen cGMP düz kas relaksasyonuna neden olur. Sildenafilin libido ve düz kas üzerine direkt etkisi yoktur. Bu nedenle sildenafil ereksiyon oluşturmaz, seksüel uyarı sonucu oluşan ereksiyonun korunmasını sağlar ve uyarı eksikliğinde etkisizdir (5).

Sildenafil sitrat, maksimum serum seviyesine ortalama 1 saatte (0.5-2 saat) erişir. Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-5 saat sürer. Serum yarılanma ömrü 4 saattir ve %98'i 24 saatte vücuttan atılır. Yüksek yağ içeren gıdalar sildenafilin gastrointestinal sistemde emilimini azaltarak, maksimum serum konsantrasyonunun %29 daha az olmasına neden olur.

Pekçok hasta için sildenafilin başlangıç dozu 50 mg'dır. Hastaların %75'inde dozu 100 mg'a çıkarma ihtiyacı duyulur. Eğer hastada karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve sitokrom P450 enzimi ile metabolize edilen bir ilaç kullanımı varsa sildenafilin başlangıç dozu 25 mg olmalıdır. Hastaya sildenafili boş veya yarı dolu mideye, ilişkiden 30-60 dakika önceden alması önerilmeli ve yan etkiler hakkında bilgi verilmelidir. Baş ağrısı (%16), yüzde kızarıklık (%10), dispepsi (%7), nazal konjesyon (%4), vizüel bozukluk (yeşil görme) (%3) ve diyare (%3) görülebilir. Sildenafilin görülebilen bu yan etkileri sistemik damarlarda, gastroözefageal sfinkterde, nazal mukozada fosfodiesteraz tip 5 enziminin inhibisyonuna, retinadaki fotoreseptör hücrelerindeki fosfodiesteraz tip 6 enziminin inhibisyonuna bağlıdır (6). Sildenafilin retinadaki fosfodiesteraz tip 6 enziminin inhibisyonu sonucu görmede geçici renk değişikliği, ışığa artmış duyarlılık veya bulanık görme oluşabilir (7). Bu yan etkiler sildenafilin plazma konsantrasyonu ile orantılı olup geçicidir, kalıcı etki bırakmaz (8). Yapılan çalışmalar, sildenafilin oküler sirkülasyonda ve intraoküler basınçta bir değişikliğe neden olmadığı ve yaşlanmayla birlikte daha çok ortaya çıkan maküler dejenerasyonu olan hastalarda bir risk oluşturmadığı bildirilmiştir (9).

Sildenafil'in bazı hastalarda üreme fonksiyonuna katkıda bulunmak amacıyla verileceği düşünülerek sildenafil'in sperm fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Bir çalışmada verilen 100 mg sildenafil'in 90 dakika sonra sadece %0.001'inden daha azının semende görüldüğü ve sperm motilitesi ve morfolojisi üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür (10).

### **Diyabetli Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Diyabetli hastalarda ED sık görülen bir komplikasyondur ve diyabetik nefropati ve periferel vasküler hastalıkla birlikte bulunur. Çift-kör, plasebo kontrollü yapılan iki çalışmada, sildenafil ile tedavi edilen hastaların %51-56'sında ereksiyon düzelmiştir (plasebo ile %10-12). Diyabetik komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler komplikasyonlar) dikkate alındığında, sildenafil başarısının diyabetik komplikasyonu hiç olmayan veya bir tane olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür (11). Bir başka çalışmada da diyabet tipi ile sildenafil'in etkinliği incelenmiş, sildenafil'e cevabın diyabetik olanlarda olmayanlara göre düşük olduğu, fakat bu düşük cevabın diyabet tipine göre değişmediği görülmüştür (12).

### **Kardiyovasküler Hastalığı Olan Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar hem ED için risk faktörlerine sahip olmaları hem de kullandıkları ilaçların ED'ye neden olmaları sebebiyle ED komplikasyonu ile sıkça karşılaşılır. Yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, kardiyovasküler hastalığı olan, nitrat içeren bir ilaç kullanmayan ED'si olan 224 hastanın sildenafil tedavisine plasebodan çok farklı bir şekilde iyi yanıt verdiği görülmüştür (13).

Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatisi olan iki hastada, sildenafil kullanımı sonrası subaortik obstrüksiyon ve atriyal fibrilasyon bildirilmiştir (14,15)

Cinsel ilişkinin normal bir insanda kalp üzerine getirdiği yük dinlenme anındaki yükün 3-4 katıdır. Bu da basit günlük ev işi yapmakla gereken yüke eşittir. Bilinen bir koroner arter hastalığı olmayan 50 yaşındaki bir erkek için cinsel ilişkinin oluşturacağı kardiyak iskemi riski milyonda 1-2'dir. Seksüel aktivitenin kendisi miyokardial infarktüs (MI) riskini artırır. Tüm akut MI olgularının sadece %0.9'u seksüel aktiviteye bağlıdır (16). Düzenli ve sürekli yapılan egzersiz seksüel aktiviteye bağlı MI riskini azaltır.

Sildenafil'in MI veya başka bir ciddi kardiyovasküler hastalığı provoke ettiği yönünde hiçbir delil yoktur. Veriler sildenafil'in direkt veya indirekt olarak kardiyak kontraktilitesi üzerinde bir etkisinin olmadığını

göstermiştir. Çünkü kardiyak miyosit hücrelerinde fosfodiesteraz tip 5 protein veya mRNA'sı bulunmamaktadır (6,17). Sildenafil, orta derecede vazodilatör ve trombositler üzerinde antiagregan etkiye sahiptir (6). Normal sağlıklı bir bireyde sildenafil alımını takiben orta derecede ve geçici olarak kan basıncında 7-9 mmHg düşme olurken, kalp ritminde ve hızında bir değişiklik oluşmaz (18). Sildenafil tek başına trombosit agregasyonuna etkisi yokken, nitrik oksitin antiagregan etkisini kanama zamanını etkilemeden artırır.

Sildenafil'in nitrat alan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Çünkü vazodilatasyon cGMP seviyesindeki değişimler sonucu kontrol edilir ve hem sildenafil hem de nitratlar hücre içi cGMP seviyesini artırır. Bu nedenle sildenafil'in nitrik oksit oluşturan nitratlarla birlikte kullanılması sonucu kan basıncında ciddi düşme meydana gelir (19).

Sildenafil kullananlarda ani kardiyak ölümlerin insidansı sildenafil kullanmayanlardan farklı değildir (20). Başka bir ifadeyle, sildenafil'in ani kardiyak ölümler üzerinde bir etkisi yoktur. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda sildenafil kullanımı Haziran 1999'da Princeton Üniversitesi'nde yapılan bir panelde ele alınmıştır (21). "The Princeton Consensus Panel" kararlarına göre kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ED tedavisine yaklaşımda hastalar yüksek, orta ve düşük riskli gruplara ayrılır. Yüksek riskli grupta aktif iskemik koroner hastalığı (instabil veya refraktör angina), yüksek riskli aritmi, obstrüktif kardiyomyopati, orta veya şiddetli kalp kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği veya hipotansiyon varlığı, 3 veya daha fazla antihipertansif kullanımı (kontrol altında olmayan hipertansiyon) ve nitrat içeren ilaç kullanımı yer alır. Bu gruba giren hastalarda sildenafil kullanılması risklidir. Öncelikle hastanın kardiyovasküler açıdan stabil hale gelmesi gereklidir. Orta riskli grupta ise orta şiddette kalp kapak hastalığı, üzerinden 6 haftadan daha kısa zaman geçmiş akut MI, sol ventrikül disfonksiyonu, klas 2 konjestif kalp yetmezliği, kontrol altında olmayan düşük riskli aritmiler ve  $\geq 3$  kardiyovasküler riske sahip olmak bulunmaktadır. Bu gruptaki hastalar daha detaylı incelenip düşük veya yüksek riskli gruba dahil edilmelidir. Bununla birlikte kontrol altında hipertansiyonu olanlar, hafif stabil anginası olanlar, başarılı koroner "by-pass" cerrahisi geçirmiş olanlar, komplike olmayan akut MI öyküsü olanlar, hafif kalp kapak hastalığı olanlar ve 3'ten az kardiyovasküler riske sahip olanlar sildenafil kullanma açısından düşük riskli grupta yer alırlar. Bu hastalar silde-

nafile güvenli bir şekilde kullanılabilir. Fakat dikkat edilmesi gereken nokta hastanın nitrat içeren bir ilaç kullanmıyor olmasıdır.

Sildenafil kullanan bir hastada hipotansiyon geliştiğinde hasta “trendelenburg” pozisyonuna alınmalı, IV sıvı ve alfa-adrenerjik agonist ajanlar (fenilefrin) veya alfa ve beta adrenerjik agonistler (norepinefrin) verilmeli, asla organik nitratlar kullanılmamalıdır.

### **Prostat Kanseri Tedavisine İkincil ED Yakınması Olan Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Lokalize prostat kanseri nedeniyle uygulanan radikal prostatektomi sinir korunsu dahi %40-70 civarında ED komplikasyonuna neden olmaktadır. Bir çalışmada hastaların %43’ü sildenafille cevap vermiştir (22). Bu oran düşük bir değerdir. Fakat sildenafilin etkin olabilmesi için fonksiyone sinir aktivitesinin olması şarttır. Bu nedenle sinir korunmamış hastaların sildenafille vereceği cevap çok düşük (%15) olmaktadır. Bununla birlikte cevap oranı unilateral sinir korunmuş hastalarda %50, bilateral sinir korunmuş hastalarda %80’e çıkmaktadır (23). Sildenafille verilen cevabı belirleyen tek faktör sinir korunması olmayıp, bunun yanında ameliyat öncesi erektil fonksiyon, hastanın yaşı ve cerrahi sonrası iyileşme dönemi de etkili olmaktadır.

Prostat kanseri nedeniyle eksternal radyoterapi alan hastalarda 1 yıllık izlemde %15-32.5 yıllık izlemde %40-62 ED yakınması bildirilmiştir (24). Burada ED etyolojisinin arteriyojenik olduğu ve sildenafille cevabının daha iyi olduğu (%71-74) gösterilmiştir (24,25). Brakiterapi alan hastaların da %6-50’sinde ED yakınması oluşmaktadır. Bu durumda ED’nin oluşma mekanizması henüz aydınlatılamamış olmasına rağmen sildenafille cevabın %80 civarında olması eksternal radyoterapideki gibi vasküler orjinli olduğunu düşündürmektedir (26).

Prostat kanseri nedeniyle androjen blokajı uygulanan hastalarda testosteron seviyesinin baskılanması nedeniyle ED, nokturnal ereksiyonların ve libidonun kaybı görülür. Yapılan çalışmalarda, sildenafil ile hormonal tedavi alan hastalarda ED’nin düzeldiği bildirilmiştir.

### **Spinal Kord Yaralanması Olan Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Spinal kord travmasının lokalizasyonu ve şiddetine bağlı olmakla birlikte genel olarak hastaların %50’si ED’den yakınmaktadır. Bu hasta grubunda sildenafilin etkinliğini araştıran çalışmalar sildenafilin iyi tolere edildiğini, etkili olduğunu ve yaşam kalitesini yükselttiğini göstermiştir (27).

### **Son Dönem Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ED ve libido kaybı sıkça görülen komplikasyonlardır. Yorgunluk, psikososyal stres yanında üremi, ko-morbiditeler (periferik nöropati, otonomik yetmezlikler, periferik vasküler hastalık) ve kullanılan ilaçların yan etkileri ED’nin nedeni olmaktadır (28). Sildenafil bu grup hastalarda iyi tolere edilmiş ve etkili olduğu (%80) görülmüştür (29). Ciddi kronik böbrek yetmezliği (CrCl < 30 mL/dakika) olan hastalarda sildenafilin klerensinin azaldığı ve plazma konsantrasyonunun iki katına çıktığı gösterilmesine rağmen diyaliz ile sadece dozun < %1’i atılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda sildenafil önemli bir hipotansif yan etkiye neden olmamıştır.

### **Depresyonlu Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Depresyon ve ED sıklıkla birbirlerine eşlik eder ve biri diğerinin sonucu olabilir. Bu nedenle uygun tedavinin seçimi zor olabilir. ED ve alta yatan minör depresyonu olan 146 hastanın incelendiği randomize bir çalışmada, sildenafil tedavisi sonrası ED’si düzeltilen hastaların (%83) depresyon skalalarında da önemli derecede düzelme olduğu belirlenmiştir (30). Sonuç olarak, teşhis edilmemiş bir depresyonu olan veya bilinen depresyonu ile birlikte ED yakınması olan hastalarda sildenafille verilen cevap ile orantılı olarak depresyonda da düzelme sağlanabilmektedir.

Selektif serotonin “reuptake” inhibitörleri, depresyon tedavisinde kullanılan etkili bir ilaç grubudur. Fakat bu grup ilaçlar seksüel disfonksiyona neden olurlar. Sildenafilin bu grup ilaç kullanan hastalardaki etkinliğini inceleyen birkaç çalışmada, sildenafilin plaseboya göre seksüel disfonksiyonda belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (31).

### **Multipl Sklerozlu Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

ED, multipl sklerozlu hastalarda sıkça görülebilen bir komplikasyondur. Yapılan çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda sildenafil ile 12 haftalık tedavi sonrasında %89 başarı sağlanmış, hastaların yaşam kalitelerinde belirgin düzelme saptanmıştır (32).

### **Parkinson Hastalığı Olan Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Seksüel disfonksiyon Parkinson hastalarında da sıkça görülen bir durumdur. Parkinson hastalığı olan 10 hastanın sildenafille cevabı değerlendirilen bir çalışmada, otonomik yetmezliğe bağlı olarak postural hipotansiyonu olan 3 hastada sildenafil ile sistemik kan

basıncında ciddi düşme olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle Parkinson hastalarında sildenafil kullanımında çok dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (33).

### **Spina Bifidası Olan Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sonucu nöral tüp defekti olan hastaların hayat beklentisinin önemli derecede artması sonucu erişkin yaşa gelmiş hastalarda ED, tedavi edilmesi gereken bir yakınma durumuna gelmiştir. Sildenafilin bu hastalarda etkinliğini inceleyen bir çalışmada %80 başarı elde edildiği rapor edilmiştir (34).

### **Transplant Alıcısı Olan Hastalarda Sildenafil Kullanımı**

Kalp, böbrek ve multiorgan transplant alıcısı olan hastalarda predispozan faktörlerin (ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon) varlığı, kullanılan ilaçlar, psikolojik ve fizyolojik stres, ED insidansını arttırmaktadır. Sildenafilin bu hastalardaki etkinliğini inceleyen çalışmalar %60 başarı bildirmişlerdir (35). Kalp nakli olan 19 hastanın 3'ünde sildenafil sonrası ciddi hipotansif atak gelişmiş, fakat kullanılan antihipertansiflere uygun olarak gerekli doz ayarlaması yapıldığında hipotansif atakların bir daha olmadığı görülmüştür.

Siklosporin ve sildenafil karaciğerde sitokrom P450 izoenzim 3A4 ile metabolize edildiği için sildenafilin siklosporin düzeyinde bir değişikliğe neden olup olmadığı incelenmiş ve bu iki ilacın birbirlerini etkilemediği ve bir doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmiştir (35). Ayrıca böbrek transplantı olmuş hastalarda sildenafilin vazorelaksasyona neden olarak afferent arteriyollerde dilatasyon oluşturarak glomerüler filtrasyonda geçici artışa neden olduğu bildirilmiştir (36).

### **SİLDENAFİLİN DİĞER İLAÇLARLA OLAN ETKİLEŞİMİ**

Sildenafil ile nitrik oksit oluşumuna neden olan nitrat içeren tüm ilaçların kullanımı, ciddi hipotansiyon riski nedeniyle kontrendikedir. Fakat nitrik oksit üzerinden etki göstermeyen diğer antihipertansiflerle sildenafil rahatlıkla kullanılabilir. Sildenafil alkolün hipotansif etkisini arttırmaz (10). Sitokrom P450 CYP3A4 enziminin potent inhibitörü olan eritromisin, ketokonazol sildenafilin plazma konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle bu grup ilaç kullanan hastalarda sildenafilin başlangıç dozu 25 mg olmalıdır (10). Ayrıca, HIV proteaz inhibitörleri (indinavir, saquinavir, ritonavir) de aynı enzimi inhibe ederler. Özellikle

le ritonavir sildenafil plazma seviyesinde 24 saat süren yükselmeye neden olur. Bu nedenle ritonavir kullanan hastalarda sildenafil dozu 48 saatte bir maksimum 25 mg olmalıdır (37).

### **Sildenafilin Etkinliğini Arttırmaya Yönelik Hastaya Yapılacak Öneriler**

1. Kısa veya uzun etkili nitrat içeren ilaç kullanan hastalar kesinlikle sildenafil kullanmamalıdır.
2. Sildenafil boş veya en azından yarı dolu mideye hafif bir yemekten sonra alınmalıdır.
3. Günde bir defadan fazla alınmamalıdır.
4. Sildenafil öncesi aşırı alkol alınmamalı, çünkü alkolün ereksiyon fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi vardır.
5. Duruma göre 25 veya 50 mg ile tedaviye başlayıp, eğer iyi tolere edilirse 100 mg'a çıkılmalıdır.
6. Etkinin gözlenebilmesi için vizüel veya fiziksel, seksüel stimülasyonun varlığı şarttır.
7. Hastaların çoğunluğu için sildenafilden olumlu cevap almak ilk 1-2 dozda gerçekleşmesine rağmen, bazı hastalar için bu 7-8 deneme gerektirebilir. Bu nedenle hastalar tolere edebildikleri maksimum dozda yeterli sayıda deneme yapmadan tedaviyi bırakmamaları yönünde bilgilendirilmelidir.
8. Hastaların kontrole çağırılarak tedaviye cevaplarının değerlendirilmesi çok önemlidir.
9. Sildenafil kullanımıyla ortalama 10 hastanın birinde baş ağrısı, yüzde veya göğüste kızarma, hazımsızlık, nazal konjesyon ve hafif mavi/yeşil görmeye bozukluk olabileceği hastaya anlatılarak, yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi sağlanmalıdır.
10. Mümkünse hastanın partnerinin tedavi kararının alınmasında ve sürecinde aktif halde olması sağlanmalıdır.
11. Gerektiğinde hastanın tedavisi konusunda konsültasyon istenilmesi veya konunun uzmanına sevk edilmesi yönünde taraftar olunmalıdır.

### **KAYNAKLAR**

1. Burls A, Clark W, Gold L, et al. Sildenafil: An oral drug for the treatment of male erectile dysfunction. University of Birmingham, DPHE Report No. 12, 1998. Inter DEC Report 28.
2. Meuleman E, Broderick G, Meng Tan H, et al. Clinical evaluation and doctor-patient dialogue. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R (eds). *Erectile Dysfunction*. Plymouth UK: Health Publication Ltd, 2000: 115-38.

3. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *Impotence*. JAMA 1993; 270: 83-90.
4. Hatzichristou DG, Pescatori ES. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction. *BJU International* 2001; 88 (Suppl 3): 11-7.
5. Burls A, Gold L, Clark W. Systematic review of randomised controlled trials of sildenafil (Viagra) in the treatment of male erectile dysfunction. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 1004-12.
6. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, et al. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissues cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 5A): 3-12.
7. Morales A, Gingell C, Collins M, et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10: 69-74.
8. Laties A, Ellis P, Mollon JD. The effects of sildenafil citrate (Viagra) on color discrimination in volunteers and patients with erectile dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (Suppl): 693.
9. Siu K, Grunwald JE, Jacob SS, et al. Effect of Viagra on ocular circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 (Suppl 4): 98.
10. Pfizer Labs, Division of Pfizer, New York, Viagra (sildenafil citrate) prescribing information, 2000.
11. Rendell MS, Rajfer J, Wicker P, et al. Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281: 421-6.
12. Guay AT, Blonde L, Siegel R, et al. Safety and tolerability of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Presented at the American Diabetes Association Meeting; June 9-13, 2000: San Antonio, Texas.
13. Olsson AM, Persson CA, for The Swedish Sildenafil Investigators Group. Efficacy and safety of Viagra (sildenafil citrate) in men with cardiovascular disease and erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl A): 329.
14. Awan GM, Calderon E, Dawood G, et al. Acute, symptomatic atrial fibrillation after sildenafil citrate therapy in a patient with hypertrophic obstructive hypertrophy. *Am J Med Sci* 2000; 320: 69-71.
15. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999; 341: 700.
16. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, et al. Determinants of myocardial infarction onset study. Triggering of myocardial infarction onset by sexual activity: Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405-9.
17. Parums DV, Charlton RG, Johnson N, et al. Immunohistochemical (IHC), in situ hybridisation (ISH) and biochemical characterisation of phosphodiesterase type 5 (PDE5) in normal and ischemic human cardiac tissue. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl): 616.
18. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, et al. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 5A): 13-20.
19. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 25-31.
20. Arrudo-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. A randomized crossover trial. *JAMA* 2002; 287: 715-25.
21. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86: 175-81.
22. Steers WD. Viagra: After one year. *Urology* 1999; 54: 12-7.
23. Zippe CD, Jhvari FM, Klein EA, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 241-5.
24. Kedia S, Zippe CD, Agarwal A, et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) after radiation therapy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 308-12.
25. Zelefsky MJ, McKee AB, Lee H, et al. Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 1999; 53: 775-8.
26. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Efficacy of sildenafil citrate in prostate brachytherapy patients with erectile dysfunction. *Urology* 1999; 53: 1112-6.
27. Giuliano F, Hultling C, El Masry WS, et al. Randomized trial of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in spinal cord injury. *Ann Neurol* 1999; 46: 15-21.
28. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1381-8.
29. Rosas SE, Wasserstein A, Kobrin S, et al. Sildenafil treatment for erectile dysfunction (ED) in dialysis patients. Poster presented at American Society of Nephrology; November 5-8, 1999; Miami Beach, Florida.
30. Menza M, Roose S, Seidman S, et al. Effect of sildenafil citrate on depression scores in men with erectile dysfunction and comorbid depression. *J Gen Intern Med* 1999; (Suppl 2): 22.
31. Nurnberg HG, Gelenberg A, Smith M, et al. Efficacy of Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of sexual dysfunction in men taking selective serotonin reuptake inhibitors. *American Psychiatric Association Abstract Book* 1999.

32. Miller J, Fowler C, Sharief M. Effect of Viagra (sildenafil citrate) on quality fo life in men with erectile dysfunction and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 496.
33. Hussain IF, Brady CM, Fowler CJ. Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in parkinsonism. *BJU Int* 2000; 85 (Suppl 5): 14.
34. Palmer JS, Kaplan WE, Firlit CF. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *Urology* 2000; 164: 958-61.
35. Cuellar D, Hamilton JP, Sklar GN. Sildenafil citrate in the transplant recipient with erectile dysfunction. *J Urol* 2000; 163 (Suppl 4): 200.
36. Rostaining L, Tran-Van T, Ader JL. Increaes glomerular filtration rate in kidney-transplant recipients who take sildenafil. *N Engl J Med* 2000; 342: 1679.
37. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinar/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 99-107.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Prof. Dr. Ali ERGEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Sıhhiye-ANKARA

# 18. ANKEM KLİNİKLER VE TIP BİLİMLERİ KONGRESİ

25-29 Mayıs 2003

Atlantis Hotel, Belek-ANTALYA

**İletişim Adresi**

ANKEM DERNEĞİ MERKEZİ

Rumeli Cad. İpek Apt. No: 70 Kat: 7 Osmanbey 80220, İSTANBUL

Tel: (0212) 219 93 39 - 219 93 40 - 635 11 54/121

Fax: (0212) 219 93 41

e-mail: ankem@ankemdernegi.org.tr

www.ankemdernegi.org.tr