

SİLDENAFİLE YANITSIZ EREKTİL DİSFONKSİYONLU ŞEKER HASTALIĞI OLAN ERKEKLERDE VARDENAFİL TEDAVİSİ

VARDENAFİL TREATMENT IN DIABETIC PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION THAT SILDENAFİL-NONRESPONDER

Murat ÇAKAN*, Fuat DEMİREL*, Mustafa ALDEMİR**, Fatih YALÇINKAYA*, M. Uğur ALTUĞ*

* S.B. Ankara Dışkapı Eğitim Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ANKARA

** S.B. Polatlı Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Erectile dysfunction (ED) is a common disorder in diabetic (DM) men. Although sildenafil is one of the most preferred treatment agents, significant numbers of these patients don't respond to this treatment. It is reported that some of these patients may benefit from vardenafil treatment. In this study, we evaluated the efficacy and safety of vardenafil treatment in diabetic patients with ED who had not responded to sildenafil mono-therapy before.

Materials and Methods: Twenty-two men who had taken sildenafil properly and did not respond to this treatment were enrolled to the study. In addition to DM, 12 patients had hypertension, 11 had hypercholesterolemia, and 8 had atherosclerotic heart disease. Vardenafil (20 mg) was given at least 4 doses to all the patients (maximum one dose per day before sexual activity). International Index of Erectile Function (IIEF)-erectile function (EF) domain score, percentage of positive responses to SEP2/ SEP3 questions and Global Assessment Question (GAQ) were used for assessment of erectile function before and after the treatment.

Results: One patient discontinued the treatment due to severe headache and the remaining 21 patients completed the treatment protocol. Mean EF domain score was 9.3 at baseline and 10.2 at the end of the treatment ($p>0.05$). The positive response rates were found 19.1% for SEP 2 and SEP 3 and 23.8% for GAQ. Significant improvement in erectile function was observed in only 3 (14.2%) of the patients ($p<0.05$). Side effects were seen in 5 (22.7%) patients (headache in 4 patients and flushing in one patient) and one of them discontinued the therapy due to side effect.

Conclusion: Vardenafil treatment did not found effective enough in diabetic patients with ED that sildenafil nonresponder.

Key words: Diabetes mellitus, Erectile dysfunction, Sildenafil nonresponder, Vardenafil

ÖZET

Şeker hastalığı (ŞH) olan erkeklerde sıklıkla erektil disfonksiyon (ED) gelişir. Sildenafil bu hastalarda en sık kullanılan ilaçlardan biri olmasına karşın hastaların önemli bir kısmı bu tedaviye yanıt vermez. Yapılan bazı çalışmalarda bu hastaların bir kısmının vardenafil tedavisinden fayda görebileceği belirtilmektedir. Bu çalışmamızda, DM ve ED'si mevcut olup sildenafil tedavisine yanıt vermeyen erkeklerde vardenafil tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

Toplam 22 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar daha önce sildenafil sitrat tedavisini uygun şekilde almıştı. ŞH dışında hastaların 12'sinde hipertansiyon, 11'inde hiperkolesterolemi ve 8'inde aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) vardı. Tüm hastalara en az 4 doz 20 mg vardenafil tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonları IIEF-5 toplam skoru, SEP2, SEP3 ve GAQ sorularına pozitif cevap oranları ile değerlendirildi.

Toplam 21 hasta çalışmayı tamamladı. Bir hasta şiddetli baş ağrısı nedeniyle tedaviyi bıraktı. Ortalama IIEF skoru tedavi öncesi 9.3, tedavi sonrası 10.2 bulundu ($p>0.05$). SEP 2 ve SEP 3'e pozitif cevap oranları %19.1, GAQ'a pozitif cevap oranı %23.8 bulundu. Sadece 3 (%14.2) hastanın erektil fonksiyonlarında anlamlı bir düzelme gözlemlendi ($p<0.05$). 5 (%23.8) hastada ilaca bağlı yan etki gelişti (4 hastada baş ağrısı ve 1 hastada yüzde kızarıklık).

Sildenafil tedavisine yanıt vermeyen erektil disfonksiyonlu şeker hastalığı olan erkeklerde vardenafil tedavisinin etkinliği yeterli bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Şeker hastalığı, Erektil disfonksiyon, Sildenafil yanıtızsızlık, Vardenafil

GİRİŞ

Cinsel birleşme için gerekli olan penil ereksiyona ulaşmakta ve sürdürmekte yetersizlik olarak

tanımlanan erektil disfonksiyon (ED), şeker hastalığı (ŞH) olan erkeklerde normal popülasyona göre 3 kat daha sık görülmektedir^{1,2}. Bu erkeklerde ED

Dergiye Geliş Tarihi: 23.03.2006

Yayına Kabul Tarihi: 12.07.2006

daha erken yaşta başlamakta ve ŞH'nin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilmektedir^{3,4}. ED tip 2 ŞH'li hastalarda daha sık görülürken ED'nin derecesi hastalığın süresi ve şiddeti ile yakından ilişkilidir^{4,5}. Bu hastalarda ASKH, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon gibi ED'ye neden olabilecek hastalıklara da sıklıkla rastlanmaktadır⁶.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri ŞH'li ED hastaların tedavisinde ilk tercih edilen ağızdan alınan ilaçlardır. Potent ve selektif bir PDE5 inhibitörü olan sildenafil bu grup içerisinde ilk kullanıma giren ilaçtır³. Ancak, sildenafilin bu hasta grubundaki başarısı %50-60 oranındadır ve sildenafil tedavisinden fayda görmeyen hastalarda bir sonraki tedavi seçeneğinin ne olması gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur^{7,8}. Bir diğer PDE5 inhibitörü olan vardenafil farmakokinetik olarak sildenafil sitrattan 10 kat daha güçlü bir inhibisyon yapar ve sildenafil tedavisine yanıtızsız hastalar için bir tedavi seçeneği olabilir⁹⁻¹².

Bu çalışmamızda, erektil disfonksiyonu mevcut olup daha önce kullandığı sildenafil tedavisinden fayda görmemiş ŞH'li hastalarda vardenafil tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 18 yaşından büyük, 6 aydan uzun süredir stabil heteroseksüel bir partneri bulunan, cinsel ilişki için yeterli ereksiyonu sağlama veya sürdürmede problem yaşayan ve daha önce kullandığı sildenafil tedavisinden fayda görmemiş 22 ŞH'li hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 54.7 (42-67) idi. Hastaların tümü tip 2 ŞH tanısı almıştı. Hastaların ortalama ED süresi 5.2 yıl (3-12), ortalama ŞH süresi 9.4 (2-23) yıl bulundu. Ayrıca, hastaların 12'sinde hipertansiyon, 11'inde hiperkolesterolemi, 8'inde ASKH mevcuttu. Primer hipotansiyonlu cinsel istek bozukluğu, anatomik bozukluklara bağlı ED, PDE5 kullanımına uygun olmayan kardiyovasküler sistem hastalık, hipertiroidi ve hipotiroidi, bir yıldan eski peptik ülser hikayesi, spinal kordta yaralanma, serum testosteron seviyesinde düşüklük (300ng/dL), kreatinin seviyesinde yükseklik (>2,5 mg/dl), retinitis pigmentosa, geçirilmiş radikal prostatektomi ameliyatı olanlar ile antiandrojen, antikoagülan, α -bloker ve nitrat kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların aldıkları tedaviler çalışmadan en az 4 hafta önce kesildi ve hastaların son 6 cinsel iliş-

kisine ait sorgulama yapıldı. Sildenafil tedavisinin başarısız olduğunu kabul etmek için en az 6 doz sildenafil alınması ve bu dozların en az bir tanesinin 100 mg olması, 6 cinsel ilişki girişiminin en az 4 tanesinin başarısız olması ve ilacın doğru kullanım şartlarına uyulmuş olması şartları arandı¹². Hastaların rutin kan biyokimyası, hemogram ve seks hormon (testosteron ve prolaktin) tetkikleri yapıldı. Glisemik kontrol durumu glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümü ile değerlendirildi ve HbA1c değeri 54.2-6.2 olanlar iyi, %6.3-7 olanlar orta ve >%7 olanlar kötü metabolik kontrollü olarak kabul edildi¹³.

Hastalara en az 4 doz vardenafil 20 mg uygun şekilde kullanıldı. Hastaların bu tedavi öncesi ve sonrası cinsel fonksiyonları Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF), Sexual Encounter Profile (SEP-2, SEP-3) ve Global Assessment Questionnaire (GAQ) skorları ile değerlendirildi¹⁴. IIEF skoru <11 olan hastalar şiddetli, 11-17 olanlar orta, 18-25 olanlar hafif ED'li, 26-30 olanlar ise normal erektil fonksiyonlu olarak kabul edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar değerleri

Toplam Hasta Sayısı	22.0
Ortalama Yaş (yıl)	54.7
Ortalama ED süresi (yıl)	5.2
Ortalama IIEF-5 skoru	9.3
Ortalama ŞH süresi (yıl)	9.4
Ortalama HbA1c	6.7
Hipertansiyon (%)	54.5
Hiperkolesterolemi (%)	50.0
ASKH (%)	36.3

BULGULAR

Bir hasta şiddetli baş ağrısı nedeniyle tedaviyi bıraktı ve toplam 21 hasta bu çalışmayı tamamladı. Hastalarda ortalama HbA1c değeri 6.7 (5.3-9.5) bulundu ve metabolik kontrol hastaların 3'ünde iyi, 10'unda orta ve 8'inde kötü bulundu.

Tedavi öncesi ortalama IIEF skoru 9.3 (7-10) iken vardenafil 20 mg ile tedavi sonrası 10.2 (8-21) bulundu ($p>0.05$). Tedavi sonrası SEP-2 ve SEP-3'e verilen olumlu cevap oranları %19.1, GAQ'ya verilen olumlu cevap oranı %23.8 bulundu. Hastalardan sadece 3'ünün (%14.2) ED'ye ait

ölçütlerinde anlamlı bir düzelme olduğu saptandı ($p<0.05$). Bu hastaların tedavi öncesi toplam IIEF skorları 9, 10 ve 10 iken tedavi sonrası bu skorlar sırasıyla 17, 20 ve 21 oldu ($p<0.05$). Bu hastalardan ikisinin metabolik kontrolü iyi, birininki ise orta seviyede idi. Halen hastalardan ikisi sadece vardenafil ile, bir hasta ise ilaveten vakum cihazı kullanarak ilişki kurabilmektedir.

Tedavi süresince 4 hasta baş ağrısı, bir hasta yüzde kızarıklık nedeniyle olmak üzere toplam 5 (%23.8) hasta vardenafil kullanımına bağlı oluşan yan etkiden şikayetçi oldu. Baş ağrısından şikâyeti olan 4 hastadan bir tanesi tedaviyi bıraktı.

TARTIŞMA

Şeker hastalığının erkeklerdeki en önemli istenmeyen yan etkilerinden birisi erektil disfonksiyondur. Tip 2 ŞH'li hastaların yaklaşık olarak %75'inde ED gelişir⁶. Bu hastalarda görülen ED'nin multifaktöryel nedeni olduğu düşünülmekte ve özellikle nörolojik ve vasküler patolojiler suçlanmaktadır¹⁵. Erektile disfonksiyon glisemik kontrol, hastalık süresi ve şeker hastalığına bağlı istenmeyen yan etki ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur¹⁶. Bu hastalarda ED için risk faktörü olan hipertansiyon, nöropati ve şişmanlık gibi hastalıklar da yaygındır¹⁷.

Günümüzde PDE-5 inhibitörleri ŞH'li hastalarda gelişen ED'nin tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar intrakavernozal NO etkisini potansiyalize ederek daha iyi bir ereksiyonun oluşmasını sağlarlar. Bu grupta kullanıma giren ilk ilaç sildenafil sitratıdır³. Sildenafil kan şekeri metabolizmasını etkilemez⁷. Sildenafilin ŞH ve ED'si mevcut hastalarda genel başarı oranı %56-70 olup hastaların çoğu 100 mg dozu tercih etmektedir^{7,13,18}. Başarı oranları kötü metabolik kontrol, uzun şeker hastalığı süresi ve şeker hastalığına bağlı istenmeyen yan etki bulunan hastalarda azalmaktadır^{7,13}.

Sildenafil sitrat kullanan hastaların %38-51'i tedaviyi bırakmaktadır ve %74-83'ünde bunun nedeni tedavinin yetersizliğidir^{19,20}. Bu hastalar için bir sonraki tedavi seçeneğinin ne olması gerektiği belirsizdir. Seçeneklerden birisi daha yüksek dozda sildenafil sitrat kullanımıdır. Mc Mahon ve ark. 200 mg sildenafil kullanımıyla, sildenafille cevapsız hastaların %24'ünde olumlu sonuç aldıklarını bildirmişlerdir²¹. Ancak, böyle yüksek dozlarda

sildenafil kullanımı yan etkilerinin fazla olması ve yeterli güvenlik bilgilerinin bulunmaması nedeniyle önerilmemektedir²².

Sildenafille yanıtız ED hastaları için önerilebilecek bir diğer tedavi seçeneği de başka bir PDE5 inhibitörünün kullanımıdır^{12,22}. Yeni bir PDE5 inhibitörü olan vardenafil PDE5 enzimine sildenafilden daha güçlü bir afinite ile bağlandı ve daha stabil bir kompleks oluşturur²³. Ayrıca, PDE6'yı 16 kat daha az inhibe eder²⁴. Vardenafilin daha güçlü etkisi çift halka yapısındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır²³. Vardenafil cGMP de artış sonrası PDE5'e bağlanmasını potansiyalize eder ve bu şekilde kendisinin bağlanma afinitesini artırır²³. Vardenafil diğer iki PDE5 inhibitöründen (sildenafil ve tadalafil) farklı olarak düz kaslarda Ca^{++} işlenmesine etki eder ve bu yolla gevşemeye neden olur²⁵.

Vardenafil tedavisi ile elde edilen genel başarı oranı %70-79'dur^{9,11}. ŞH'li hastalardaki başarı oranı biraz daha düşük olmakla beraber 10 mg ile yaklaşık %55, 20 mg ile yaklaşık %70 oranında başarı sağlanmaktadır^{5,10}. Sildenafil monoterapisine cevap vermeyen ED'li hastalarda vardenafil kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Goldstein ve ark.'nın çalışmasında daha önce sildenafille yanıt vermeyen şeker hastalığı olan ED'li hastalarda 20 mg vardenafil tedavisi ile %54 oranında başarı elde edildiği belirtilmiştir¹⁰. Sildenafil tedavisine yanıtız çeşitli hastaları içeren bir başka çalışmada ise vardenafil tedavisine %62 oranında yanıt alınırken bu oran plasebo ile %15 bulunmuştur¹². Dogrell ve ark.'nın çalışmasında sildenafille yanıt vermeyen ED'li hastaların yaklaşık %60'ında vardenafil tedavisinin etkin olduğu belirtilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz başarı oranları yukarıda belirtilen çalışmalardan düşüktür. Bu durum hasta gruplarının seçim ve değerlendirme kriterlerinin farklılığına veya etnik farklılıklara bağlı olabilir. Hasta sayısının yeterli olmaması ve çalışmanın plasebo kontrolü olmaması da sonuçlarımızı kısıtlayan diğer faktörlerdir. Ancak, şu an kullanımda mevcut olan üç PDE5 inhibitörü ile ilgili başa-baş karşılaştırmalı çalışma sayısı çok azdır ve bu nedenle ilaçlardan birinin diğerinden daha etkili olduğunu ifade etmek mümkün değildir. Her 3 ilaçta ŞH de dahil olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı gelişen ED'nin tedavisinde etkili ve güvenli ilaçlardır. Ayrıca in-vivo çalışmalarda yük-

sek etkinlik her zaman klinik sonuçlar ile uyumlu olmamaktadır.

Vardenafil genelde iyi tolere edilir ve yan etkiler minimaldir²⁴. Baş ağrısı ve yüzde kızarıklık en sık görülen yan etkilerdir. Görme bozukluklarının sıklığı %2'den daha azdır²⁶. EKG'de önemli bir değişim saptanmaz²⁴. Çalışmamızda 5 (%23.8) hastada vardenafil kullanımına bağlı gelişen yan etki saptanmış olup bu hastalardan biri şiddetli baş ağrısı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

ED şeker hastalığının önemli bir istenmeyen yan etkisidir. PDE5 inhibitörleri bu hastalarda birinci tedavi seçeneğini oluştururlar. Henüz hangi PDE5 inhibitörünün şeker hastalığı olan ED'li hastada daha etkili olduğuna dair açık bir veri yoktur. PDE5 inhibitörlerinden birisi başarısız olduğunda diğer bir PDE5 inhibitörünün kullanılması bazı hastalar için uygun bir tedavi seçeneği oluşturabilir. Konu ile ilgili çok sayıda hasta içeren, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al:** Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 151: 54-61, 1994.
- 2- **NIH Consensus Development Panel on Impotence:** Impotence. *JAMA.* 270: 83-90, 1993.
- 3- **Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al:** Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 338: 1397-1404, 1998.
- 4- **McCulloch DK, Young RJ, Prescott RJ, et al:** The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia.* 26: 437-440, 1984.
- 5- **Vickers MA, Satyanarayana R:** Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patient with diabetes mellitus. *Int J Impot Res.* 14: 466-471, 2002.
- 6- **Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al:** Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol.* 166: 1368-1371, 2001.
- 7- **Rendell MS, Raifer J, Wicker PA, et al:** Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: A randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA.* 281: 421-426, 1999.
- 8- **Jackson G:** Sexual dysfunction and diabetes. *Int J Clin Pract.* 58: 358-362, 2004.
- 9- **Hellstrom WJG, Elhilali M, Homering M, et al:** Vardenafil in patients with erectile dysfunction: Achieving treatment optimization. *J Androl.* 26: 604-609, 2005.
- 10- **Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al:** Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: A multicenter double-blind placebo-controlled fixed dose study. *Diabetes Care.* 26: 777-783, 2003.
- 11- **Dogrell SA:** Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. *Expert Opinion.* 6: 75-84, 2005.
- 12- **Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, et al:** Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: A multicenter, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int.* 94: 1301-1309, 2004.
- 13- **Ahmed I. El-Sakka:** Efficacy of sildenafil citrate in treatment of erectile dysfunction: Effect of type 2 diabetes. *Eur Urol.* 46: 503-509, 2004.
- 14- **Rosen R, Riley A, Wagner G, et al:** The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 49: 822-830, 1997.
- 15- **Hijazi RA, Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR:** Gonadal and erectile dysfunction in diabetics. *Med Clin N Am.* 88: 933-945, 2004.
- 16- **Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, et al:** Sexual function in men with diabetes type 2: Association with glysemic control. *J Urol.* 163: 788-791, 2000.
- 17- **Cummings MH, Alexander WD:** Erectile dysfunction in patients with diabetes. *Hosp Med.* 60: 638-644, 1999.
- 18- **Boulton AJM, Selam JL, Sweeney M, et al:** Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 44: 1296-1301, 2001.
- 19- **Souverein PC, Egberts AC, Meuleman EJ, et al:** Incidence and determinants of sildenafil (dis) continuation: The Dutch cohort of sildenafil users. *Int J Impot Res.* 14: 259-265, 2002.
- 20- **Gonzalgo ML, Brozman M, Trock BJ, et al:** Clinical efficacy of sildenafil citrate and predictors of long-term response. *J Urol.* 170: 503-506, 2003.
- 21- **Mc Mahon CG:** High dose sildenafil citrate as a salvage therapy for severe erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 14: 533-538, 2002.
- 22- **Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG:** Treatment options for erectile dysfunction in patients failing oral drug therapy. *EUA Update Series.* 2: 75-83, 2004.
- 23- **Blount MA, Beasley A, Zoraghi R, et al:** Binding of titrated sildenafil, tadalafil, or vardenafil to the phosphodiesterase-5 catalytic site displays potency, specificity, heterogeneity, and cGMP stimulation. *Mol Pharmacol.* 66: 144-152, 2004.
- 24- **Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, et al:** The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res.* 13: 282-290, 2001.
- 25- **Teixeira CE, Priviero FB, Webb RC:** Differential effects of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil in rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther.* 316: 654-61, 2006.
- 26- **Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, et al:** Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. *Int J Impot Res.* 16: 470-478, 2004.