

Antidepresan İlaçlara Bağlı Erektıl Disfonksiyonda Sildenafil Kullanımı*

Dr. Murad Atmaca, Dr. Murat Kuloğlu, Dr. Ömer Geçici, Dr. A. Ertan Tezcan¹

ÖZET:

ANTİDEPRESAN İLAÇLARA BAĞLI EREKTİL DİSFONKSİYONDA SILDENAFİL KULLANIMI

Amaç: Cinsel yan etkiler antidepresan tedavinin sık görülen, tedaviye uyumu olumsuz etkileyen ve son zamanlarda oldukça önem kazanan istenmeyen etkileridir. Sildenafil sitrat, siklik guanazinin monofosfatın (cGMP) penis korpus kavernozumunda yıkımından sorumlu olan cGMP-spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enziminin selektif inhibitörüdür. Çalışmamızda çeşitli gruplardan antidepresan ilaç kullanan ve buna bağlı erektil disfonksiyon gelişen hastalarda, sildenafil sitrat kullanımının disfonksiyon üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışma grubunu, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine Ocak 1999 ile Ağustos 1999 tarihleri arasında başvuran ve herhangi bir nedenle bir antidepresan başlanan ve erektil disfonksiyon gelişen 27 hastadan, sildenafil sitrat başlanan 18 olgu oluşturdu. Sildenafil dozu 25mg olarak başlanıp 50 ve 100 mg dozlarına çıktı. Tedavi öncesi ve her bir dozdaki erektil disfonksiyonun durumu Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu (EIUDF) ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 14'ünde (%77.8) ereksiyonda belirgin düzelleme gözlemlendi. En sık gözlenen yan etkiler ateş basması (s=3) ve baş ağrısıydı (s=2).

Tartışma: Çalışmanın bulguları sildenafilin antidepresan ilaç kullanımına bağlı erektil disfonksiyonda oldukça etkili ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar sözcükler: sildenafil, antidepresan, erektil disfonksiyon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:106-110

ABSTRACT:

SILDENAFIL USE IN ANTIDEPRESSANT DRUGS INDUCED ERECTILE DYSFUNCTION

Objective: Sildenafil is a selective inhibitor of cGMP specific phosphodiesterase type 5 which is the main isoenzyme responsible to metabolizing cyclic GMP in the penil corpus cavernosum. Sexual side effects are frequent, causing poor compliance and recently being considered effects of antidepressant treatment. In the present study, it was aimed to evaluate the efficacy of sildenafil on antidepressant induced erectile dysfunction.

Method: Of twenty seven male patients who had applied to Psychiatry Department of Fırat University Medical Faculty and been started on antidepressant drugs for any indication and experienced erectile dysfunction between October-August 2000, 18 who had not contraindication and accepted to study were included to this study. Sildenafil was started at 25 mg dose and increased to 50 and 100 mg doses. Erectile dysfunction before treatment and each dose was assessed by The International Index of Erectile Function (IIEF).

Results: Of the patients, 14 (77.8%) improved. The most frequent side effects were flushing (n=3) and headache (n=2).

Discussion: Our results demonstrate sildenafil to be efficacious and reliable in the treatment of erectile dysfunction.

Key words: sildenafil, antidepressant, erectile dysfunction

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:106-110

GİRİŞ

Antidepresanlar başta depresif bozukluklar olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde yaygın şekilde kullanılan ilaçlardır. Libido azalması, orgazm inhibisyonu, erektil işlev bozuklukları ve priapismus gibi cinsel yan etkiler antidepresan tedavi sürecinin tedaviye uyumu olumsuz etkileyen ve son zamanlarda oldukça önem kazanan istenmeyen etkileridir (1-6,8,10-14,18,20).

İlaç tedavisi alan ya da almayan depresif bozukluklu hastaların %50-90'ında cinsel aktiviteye ilgide

azalma olduğu saptanmıştır (2, 3). Yine depresif bozukluğu olan ve ilaç tedavisi alan vakaların üçte birinde, libidoda azalma, ejakülasyonda gecikme, orgazm olamama veya erektil işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir (4).

Antidepresanların çoğuyla cinsel işlev kaybı bildirilmiştir. Özellikle hedef bölge ve reseptörler dışında diğer bölge ve reseptörlere de etki ettikleri için farmakolojik olarak kirli (nonspesifik) ilaçlar olarak tanımlanan daha eski antidepresanlar (trisiklikler ve geri-dönüşümsüz MAO inhibitörleri) neredeyse tüm cinsel işlev bozukluğu ile ilgili durumlardan sorumlu

* 2000 İstanbul- CETAD Günleri II'de poster bildiri olarak sunulmuştur.

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Elazığ

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Murad Atmaca, Fırat Tıp Merkezi, Psikiyatri Kliniği 23119/ELAZIĞ
İş tel: +90 (424) 233 3555-2459 Fax: +90 (424) 238 76 88 E-mail: matmaca_p@yahoo.com

Kabul tarihi: 27 Nisan 2001

tutulmaktadır (1,5,6).

Serotoninin libido, ejakülasyon ve orgazm üzerinde inhibe edici etki göstererek cinsel işlev bozukluğu gelişiminde önemli bir rol oynadığı ortaya konmuş ve bu etkinin serotoninin merkezi sinir sisteminde dopamin düzeyini düşürerek gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (7,8). Merkezi etkiyle serotonin ve dopamin salınımına neden olan metilen-dioksi-metamfetamin (MDMA) dopamin salınımı yoluyla libido ve cinsel doyumda artmaya, serotonin aktivasyonu yoluyla ejakülasyon ve orgazmda gecikme ile belirli inhibisyona yol açmaktadır (9). Farklı antidepresanların cinsel fonksiyon kaybı oluşturma sıklıkları ile ilgili verilerin karşılaştırılabilirlikleri sınırlı olsa da, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) bu yan etkileri oluşturmaya daha yatkın olduğu düşünülmektedir. Cinsel yan etki tipine özgün olmayan çalışmalarda trisiklik antidepresan kullanan hastaların %5-10'unda cinsel fonksiyon kaybı gözlenirken, bu oran SSRI'larda %10-30'dur (10-14).

Sildenafil sitrat, penis korpus kavernozumunda siklik guanezin monofosfatın (cGMP) yıkımından sorumlu cGMP-spesifik fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimini selektif olarak inhibe ederek erektil disfonksiyonu düzeltmektedir. Cinsel uyarılara yanıt olarak kavernoöz sinirler ve endotelial hücreler nitrik oksit salgırlar. Nitrik oksit, cGMP oluşumunu stimüle eder ve cGMP da penis korpus kavernosum kaslarını gevşetir (15).

Bu çalışmada, antidepresan kullanımına bağlı gelişen ereksiyon bozukluğunda sildenafilin etkinlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır.

YÖNTEM

Hasta Grubu

Çalışma grubunu, yazarların Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine Ocak 1999 ile Ağustos 1999 tarihleri arasında başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre depresif bozukluklar (n=208), anksiyete bozuklukları (n=86) ve uyum bozukluğu (n=6) tanısı alarak bir antidepresan başlanan toplam 300 hastada gelişen cinsel yan etkilerin incelendiği bir çalışmada (16), erektil disfonksiyon gelişen 27 hastadan kontrendikasyonu olmayan ve sildenafil sitrat almayı kabul eden 18'i oluşturdu. Hastaların 13'ü depresif bozukluk (8'i major depresif bozukluk, 4'ü distimi ve biri başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk), 3'ü anksiyete bozukluğu (ikisi obsesif kompulsif bo-

zukluk ve birisi fobik bozukluk) ve ikisi uyum bozukluğu tanısıyla antidepresan tedavi alıyordu. Kullanılan antidepresanlar, hastaların 7'sinde paroksetin, 4'ünde sertralin, 3'ünde klomipramin, 2'sinde fluvoksamin ve 2'sinde fluoksetin idi. Hastalarda sildenafil başlanmasından 4 hafta önce, antidepresan dozları stabil hale getirildi.

Çalışmadan dışlama ölçütleri:

- Nitrat türevi ilaç kullanma
- Belirgin kalp yetmezliği
- Belirgin karaciğer yetmezliği
- 90/60 mmHg altında TA'e sahip olma
- Retinitis pigmentosa olması

Gereç

Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu (EİUDF) (17). Erektile disfonksiyonun tanı ve tedavinin klinik anlamda değerlendirilmesinde güvenilir, çok boyutlu ve kendi kendine uygulanan bir ölçektir. Geniş hacimli, çok merkezli uluslararası klinik çalışmalarda da ölçüğün; kültürel, dil ve psikometrik olarak geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ölçek erektil fonksiyon dışında libido, orgazm fonksiyonu, cinsel ilişki tatmini ve genel anlamda tatmin şeklinde erkek cinsel işlevinin diğer alanlarını da değerlendirmektedir. Çalışmamızda 15 soru içeren ölçüğün, 6 soruluk erektil fonksiyon bölümü kullanılmıştır. Temel olarak cinsel ilişki için yeterli ereksiyon sağlama ve ereksiyon sağlandıktan sonra sürdürülme yeteneğini değerlendirmektedir. Ölçekteki sorulara verilen yanıtlar 0'dan 5'e kadar değerlendirilmektedir: 0, cinsel ilişki girişimi olmaması; 1, hiçbir zaman ereksiyon sağlanamaması; 2, nadiren ereksiyon sağlanması; 3, bazen ereksiyon sağlanması; 4, çoğunlukla ereksiyon sağlanması; 5, hemen her zaman ereksiyon sağlanması. Formun ereksiyon işlevini değerlendiren 6 soruluk bölümü maksimum 30 puan içermekte ve erektil disfonksiyonu hafif, orta, ağır ve yok şeklinde ayırmaktadır (hafif, 6-10; orta, 11-16; ağır, 17-25 ve yok, 26-30 puan).

Sildenafil Uygulaması

Sildenafil 8 haftalık süre boyunca gerektiğinde alınmak üzere ilk iki hafta 25 mg, ikinci iki hafta 50 mg ve daha sonra dört hafta boyunca 100 mg olarak ve cinsel aktiviteden bir saat önce sabit doz şeklinde uygulanmıştır.

Takip

Hastalar tedavinin etkinliği konusunda; 2, 4 ve 8. haftalarda sorgulanarak, EİUDF uygulanmış ve alınan bilgiler her hasta için düzenlenen forma işlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

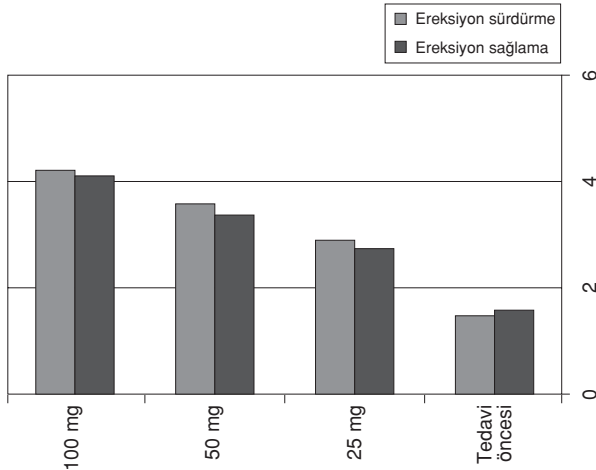
Sonuçlar SPSS Windows 9.05 programında non-parametrik test; Friedman iki yönlü varyans analizi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların tamamı 8 haftalık tedavi sürecini tamamlamış ve hiçbir hasta tedaviden erken ayrılmamıştır.

Hastalara uygulanan 25, 50 ve 100 mg'lık sabit dozlarda ereksiyon işlevi; tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Dikkat çeken bir nokta hem ereksiyon sağlama ($\chi^2=48.727$, $p<0.05$) ve hem de ereksiyon sürdürmenin ($\chi^2=46.828$, $p<0.05$) doza bağlı istatistiksel olarak anlamlı artma göstermiş olmasıdır. Sabit dozlarda, ereksiyon sağlama ve sürdürme işlevlerine yönelik ortalama EİUDF skorları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sırasında ereksiyon sağlama ve sürdürme skorları



Hastaların EİUDF skorlarına göre beşi hafif, altısı orta ve yedisi ağır düzeyde erektil disfonksiyona sahipti. Hafif disfonksiyona sahip 25 mg doz alan hastalardan ikisi aynı kalırken, üçünde düzelme gözleendi. Orta disfonksiyona sahip altı hastadan ikisi aynı kategoride kalırken; üçü hafif ve biri de erektil disfonksiyonu yok kategorisinde değerlendirildi. Ağır

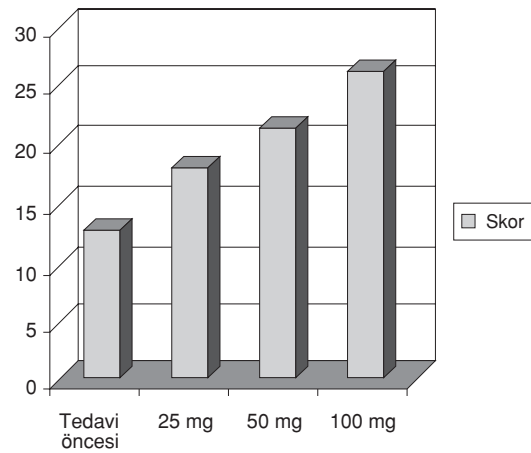
disfonksiyona sahip yedi hastadan üçü aynı kategoride kalırken; ikisi orta, biri hafif ve biri de ereksiyonu yok kategorisinde değerlendirildi.

Hafif disfonksiyona sahip, ilacı 50 mg dozunda alan hastalardan ikisinde de düzelme gözleendi. Orta disfonksiyona sahip hastalardan birisi aynı kategoride kalırken; ikisi hafif ve ikisi de erektil disfonksiyonu yok kategorisinde değerlendirildi. Ağır disfonksiyona sahip hastalardan üçü aynı kategoride kalırken; birisi orta, biri hafif ve biri de ereksiyonu yok kategorisinde değerlendirildi.

Orta disfonksiyona sahip, ilacı 100 mg dozunda alan hastalardan; ikisi hafif kategorisinde kalırken; biri erektil disfonksiyonu yok kategorisinde değerlendirildi. Ağır disfonksiyona sahip hastalardan birisi orta ve birisi de hafif kategorisinde yer alırken; üçü erektil disfonksiyonu yok kategorisinde yer aldı.

Hastaların tedavi öncesi ve her üç sildenafil dozunda gözlenen ortalama toplam IIEF skorları, doza bağlı olarak tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($\chi^2=52.898$, $p<0.05$) (Şekil 2).

Şekil 2. Tedavi öncesi ve sırasında EİUDF skorları



En sık gözlenen yan etkiler ateş basması ($n=3$) ve baş ağrısıydı ($n=2$). Yan etkiler hiçbir hastada tedaviyi bıraktıracak düzeyde değildi. Hastalarda gözlenen yan etkiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastalarda gözlenen yan etkiler

Yan etki	n (%)	İlk gözleendiği doz
Ateş basması	3(16.7)	İki hastada 25 mg ve birinde 50 mg
Baş ağrısı	2(11.2)	Bir hastada 50 mg ve birinde 100 mg
Yüzde kızarıklık	1(5.6)	50 mg
Sersemlik hissi	1(5.6)	100 mg

TARTIŞMA

Hastaların tümü 8 haftalık tedavi süresini tamamlamış ve hiçbir tedaviden erken ayrılmamıştır. Şimdiye kadar yaptığımız takip çalışmalarında ilk kez hastaların kontrollerine bu derece düzenli uyum gösterdikleri gözlemledik. Bu bulgumuz; toplumumuzda, özellikle de bölgemizde erkek cinselliğine verilen önemi açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Antidepresan kullanımına bağlı cinsel disfonksiyonda, değişik tedavi seçenekleri denenmiştir. Bu amaçla; davranışçı ve kognitif-davranışçı tekniklerin yanısıra doz azaltılması, başka bir antidepresan ilaca geçilmesi, yan etkiye tolerans gelişiminin beklenmesi uygulanan çeşitli yöntemlerdir. Rothschild (18) tarafından hafta içi ilaç tatilleri yöntemi kullanılmış ve bu yaklaşım sertralin ve paroksetinde oldukça iyi yanıt verirken; fluoksetin kullanan hastalarda yeterli olmadığı bildirilmiştir.

Buspiron gibi anksiyolitik, bupropion ve mirtazapin gibi antidepresan ilaçların, diğer antidepresan ilaçların kullanımı sürecinde ortaya çıkan cinsel disfonksiyonda, tedaviye düşük dozlarda ilave edildiklerinde yararlı olduğunu belirten olgu sunumları bulunmaktadır (19,20). Son dönemlerde ise bu amaçla sildenafil kullanılması gündeme gelmiştir (15).

Çalışmamızın bulguları, antidepresan kullanımına bağlı erektil disfonksiyonda sildenafilinin oldukça etkin ve tolere edilebilir olduğunu ortaya koymuştur. EİUDF ile belirlendiği şekilde, ilaç 100 mg dozunda uygulandığında, hastaların büyük bir kısmında (%77.8) erektil fonksiyonda belirgin bir düzelme gözlenmiştir.

Goldstein ve ark. (21) tarafından çalışmamıza benzer şekilde, sabit doz uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında; sildenafilin hastaların hem ereksiyonu sağlama hem de sürdürme yetilerini belirgin olarak

artırdığı bildirilmiştir. Esnek doz çalışmalarında da üç aylık tedavi sonrası etkinlik verilerinin incelenmesi, belirgin bir düzelme ortaya koymuştur. Sildenafil alan hastalarda plasebo alanlara kıyasla anlamlı düzelmeler olduğu gözlenmiştir (21,22). Nonselektif bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAO) olan fenelzine bağlı cinsel disfonksiyon gelişen bir olguda sildenafilin başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir (23). Fluvoksamine bağlı erektil disfonksiyon gelişen bir başka olguda da sildenafilin oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (24).

Nurnberg ve ark. (25) antidepresan kullanımına bağlı cinsel disfonksiyon gelişen 9 kadın hastada sildenafil kullandıkları çalışmalarında, hastaların büyük kısmının 50 mg dozunda çok iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Fava ve ark. (15) antidepresan kullanımına bağlı cinsel disfonksiyon gelişen hastalarda sildenafilin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların %69'unun tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeler gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmaya her iki cinsiyetten ve erektil disfonksiyon yanında libido ve orgazm ile ilgili sorunları olan hastalar da dahil edilmiş; sildenafilin erektil disfonksiyon üzerinde olduğu gibi, cinselliğin diğer bileşenleri üzerinde de olumlu etkisi olduğu yorumunda bulunmuşlardır. Çalışmamıza, antidepresan kullanımına bağlı gelişen erektil disfonksiyon dışındaki cinsel disfonksiyon gelişen hastalar dahil edilmediği için, bu çalışma ile karşılaştırılabilirliği sınırlıdır.

Sonuç olarak, bulgularımız diğer cinsel disfonksiyonlarda olduğu gibi erektil disfonksiyonda da sildenafilin oldukça etkin ve güvenilir olduğunu bildiren yazın sonuçlarıyla uyumaktadır. Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve plasebo veya bu amaçla kullanılan başka bir ilaçla kontrol grubu kullanılmaması kısıtlayıcı etmenlerdir. Geniş örneklemle yapılacak randomize ve plasebo kontrollü çalışmaların daha aydınlatıcı bilgiler sunacağı inancındayız.

Kaynaklar:

1. Mitchell JE, Popkin MK. Antidepressant drug therapy and sexual dysfunction in men: a review. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3:76-79.
2. Nelson JC, Charney DS. The symptoms of major depressive illness. *Am J Psychiatry* 1981; 138:1-13.
3. Casper RC, Redmond DE, Katz MM, Schaffer CB, Davis JM, Koslow SH. Somatic symptoms in primary affective disorders. Presence and relationship to the classification of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:1098-1104.
4. Mathew RJ, Weinman M, Claghorn JL. Tricyclic side effects without tricyclics in depression. *Psychopharmacol Bull* 1980; 16:53-60.

5. Monteiro WO, Noshirvani HE, Marks LM, Lelliot PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151:107-112.
6. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewort JW, McGrath PJ, Ross D, Quitkin EM. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:144-149.
7. Remy L. The effect of selective 5HT re-uptake inhibitors on 5-methoxy-N, N- dimethyltryptamine induced ejaculation in the rat.. *Br J Pharmacol* 1986; 87:639-648.
8. Baldesarani RJ, Mars E. Fluoxetine and side effects (letter). *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:191-192.
9. Zemishlany Z. The effects of methylenedioxy-methamphetamine ("Ecstasy") on human sexual function. In: Abstracts of the 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1st ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1996:265.
10. Hsu JH, Shen WW. Male sexual side effects associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25:191-201.
11. Shen WW, Hsu JH. Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25:239-248.
12. Montejo AL, Llorca G., Izquierdo JA. Sexual dysfunction with SSRIs: a comparative analysis. In: Abstracts of 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1st ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1996:266-267.
13. McGilp R. Case report (2): paroxetine and delayed ejaculation. A treatable side effect. *J Drug Dev* 1993; 6:265-266.
14. Kowalsky A, Stanley RO, Dennerstein G. The sexual side effects of antidepressant medication: a double blind comparison of two antidepressants in a nonpsychiatric population. *Br J Psychiatry* 1985; 147:413-418.
15. Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil in antidepressant induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 1998; 67:328-331.
16. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan AE. Antidepresan ilaçların cinsel işlev üzerine etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 97-102.
17. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49:882-890.
18. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995; 152:151-156.
19. Labbate LA, Pollack M. Treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction with bupropion: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6:13-15.
20. Norden MJ. Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Depression* 1994; 2:109-112.
21. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338:1397-1404.
22. Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA et al. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. *Int J Clin Pract* 1998; 52:375-379.
23. Gupta S, Masand P, Ashton AK, Berry SL. Phenelzine-induced sexual dysfunction treated with sildenafil. *J Sex Marital Ther* 1999; 25:131-135.
24. Balon R. Fluvoxamine-induced erectile dysfunction responsive to sildenafil. *J Sex Marital Ther* 1999; 25:131-135.
25. Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J, Parker LM, Keith S. Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv* 1999; 50:1076-1078.