

## Erektile disfonksiyon medikal tedavisinde yeni fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri

Dr. İlkan Yüksel, Yrd. Doç Dr. Kaan Özdedeli  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Ereksiyon fizyolojisinin anlaşılması, nitrik oksit ve fosfodiesteraz tip 5'in (PDE5) ereksiyon mekanizmasındaki yerinin ortaya konması ED tedavisindeki gelişmelerin temelini oluşturmaktadır. 1998'de sildenafilin piyasaya sürülmesinden sonra erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde büyük gelişmeler elde edilmiş ve tedavide ilk seçenek farmakoterapi olmuştur. Dünya çapında büyük popülarite kazanan sildenafilden sonra sırasıyla vardenafil ve tadalafil piyasaya sunulmuş ve bu ajanların benzer başarılı sonuçlar vermesi ile bu pazarda yeni ajanların arayışı hız kazanmıştır. Bu derlemede artık özellikleri oldukça iyi bilinen bu 3 temel PDE-5'i'den sonra ortaya çıkan udenafil, vardenafil ODT, mirodenafil, avanafil ve lodenafil'in farmakodinamik özellikleri, etkinlik ve yan etki profillerini gösteren çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Günümüzde erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde ilk seçenek farmakoterapidir. Ereksiyon fizyolojisinin anlaşılması ve nitrik oksit ve fosfodiesteraz tip 5'in (PDE5) ereksiyon mekanizmasındaki yerinin ortaya konması ED tedavisindeki ilerlemelerin temelini oluşturmaktadır.

İlk kullanıma giren fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5i) sildenafil olup 1998 yılında FDA onayı almıştır. Tmax 0.8-1 saat, T<sub>1/2</sub> 2.6-3.7 saattir. Biyoyararlanım oranı %40-41 olarak gösterilmiştir. Sildenafilin 25, 50 ve 100 mg dozlarının kullanıldığı bir çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda %66-84 oranında başarı bildirilmiştir (1-3). Sildenafilin etkisi 30-60 dakika sonra başlar ve 12 saate kadar devam eder, ancak etkinliği yağlı gıdalarla azalır (4). Sildenafil günümüzde ED dışında farklı bir endikasyonla pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Sildenafil sistemik hemodinamiyi etkilemeden inotropik, antihipertrofik ve sağ ventrikül afterloadunu azaltma etkisi nedeniyle pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde uygun bir ajandır (5).

Vardenafil ikinci olarak çıkan PDE5i'dir. Ağustos 2003'te FDA onayı almıştır. Vardenafilin Tmax süresi 0.7-

0.9 saat, T<sub>1/2</sub> süresi 4-5 saattir. Vardenafil ile 12 haftalık tedavi sonucu yapılan çalışmalarda %66-80 oranında başarı elde edilmiştir (6-9). Başlangıç dozu 10 mg'dır ancak hastanın toleransına ve etkinliğine göre 5 veya 20 mg dozlarda kullanılabilir (10).

Tadalafil, sildenafil ve vardenafilten sonra kasım 2003'te FDA onayı almıştır. Tmax süresi 2 saat, T<sub>1/2</sub> süresi 17.5 saattir. Tadalafilin etkisi 30 dakika sonra başlar ve maksimum etki 2 saat sonra ortaya çıkar. Ayrıca etki 36 saate kadar uzar. Tadalafil ile yapılan 12 haftalık çalışmaların sonucunda ise %67-81 oranında erektil kapasitede düzelme bildirilmiştir (11-12). Başlangıç dozu 20 mg'dır, ancak son zamanlarda 2,5 ve 5 mg ile günlük kullanım şeklinde yapılan çalışmalar da mevcuttur (10).

### Yeni Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

#### Udenafil

Udenafil, Kore'de geliştirilen ve ülkemizde ocak 2012'de piyasaya giren bir PDE5i'dir. FDA onayı halen bulunmamaktadır. Tmax süresi 1-1.5 saat, T<sub>1/2</sub> süresi ise 11-13 saattir (13). Udenafilin izoenzim selektivitesi sildenafille benzerdir ve tadalafilin aksine PDE11'i inhibe etmez. Faz1 ve faz 2 çalışmalarının sonucunda udenafilin efektif olduğu ve 400 mg/gün'e kadar tolere edilebildiği görülmüştür (14).

Udenafil ile yapılan randomize bir çalışmada 167 hasta plasebo, 100 mg udenafil ve 200 mg udenafil gruplarına ayrılmıştır. Hastalar 12 haftanın sonunda International Index of Erectile Dysfunction (IIEF) skorlarına, Sexual Encounter Profile (SEP2 ve SEP3) skorlarına ve Global Assessment Question (GAQ) skorlarına göre değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda udenafil alan grupta IIEF skorlarında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düzelme görülmüştür (placebo, 0.20; 100-mg udenafil, 7.52; and 200-mg

udenafil, 9.93) ( $P < 0.0001$ ). Aynı şekilde udenafil, SEP2, SEP3 ve GAQ skorlarında da plaseboya oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yan etkiler açısından diğer PDE5i'lerle benzer sonuçlar ortaya konmuştur. Sadece 2 hasta yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. (Bir hasta flushing ve baş ağrısı nedeniyle, bir hasta da göğüs ağrısı nedeniyle) En çok görülen yan etki ise flushing ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Görmede renk bozukluğu ve miyalji bildirilmemiştir. Ayrıca kan basıncında, elektrokardiyogramda (EKG) ve laboratuvar testlerinde klinik anlamlı farklılık görülmemiştir (15).

Yapılan başka bir çalışmada ise udenafilin günlük doz olarak kullanımı değerlendirilmiştir. 237 hasta plasebo, 25 mg udenafil, 50 mg udenafil, 75 mg udenafil olarak randomize edilmiş ve 12 hafta boyunca günlük kullanım değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında 50 ve 75 mg udenafil grubunda IIEF skorlarında ( $p < 0.01$ ) anlamlı artış görülmüştür. Çalışmanın ikincil sonuçları olarak 50 ve 75 mg udenafil ile plaseboya oranla SEP2 ve GAQ skorlarında anlamlı düzelme görülmüştür. Ancak 25 mg udenafil grubu plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. En sık rastlanan yan etki ise flushing olarak tespit edilmiştir (16).

Yapılan çalışmalarda hipertansiyonu olan erkeklerin %52-68'inde ED olduğu gösterilmiştir (17,18). ED olan ve hipertansiyon tedavisi alan hastalarda udenafilin etkinliğini göstermeyi hedefleyen bir çalışmada 165 ED hastası plasebo, 100 mg udenafil, 200 mg udenafil gruplarına randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında 100 mg ve 200 mg udenafil grubundaki IIEF skoru artışı anlamlı bulunmuştur. (plasebo;2.4, 100 mg udenafil;8.4, 200 mg udenafil;9.8) Çalışmada görülen en sık yan etki flushing ve baş ağrısı olarak tespit edilmiştir. Bir hasta konjuktival hiperemi, 1 hasta ise baş ağrısı ve flushing nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Diğer hastalardaki yan etkiler ise spontan olarak kaybolmuştur. Bu çalışmanın sonucunda antihipertansif alan hastalarda udenafil kullanımının ED tedavisinde güvenli ve etkin bir seçenek olduğu gösterilmiştir (19).

Diabetes mellitus (DM) ED için önemli bir risk faktörüdür. DM tanılı ED yakınmaları olan 174 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalar plasebo, 100 mg udenafil, 200 mg udenafil olmak üzere 3 gruba randomize edilmiş, 12 hafta sonunda IIEF skorlarında 100 mg ve 200 mg udenafil plaseboya oranla anlamlı düzelme göstermiştir.

Udenafil grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada en sık yan etki flushing, baş ağrısı, mide bulantısı, konjuktival hiperemi olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucunda DM tanılı ED hastalarında udenafilin başarılı bir tedavi seçeneği olduğu ve yan etkiler açısından güvenli olduğu gösterilmiştir (20).

### Vardenafil Orodispersible Tablet (ODT)

Vardenafil ODT, vardenafilin ağızda çözülen ve su ya da herhangi bir sıvı alınmadan kullanılan bir formülasyondur. Vardenafil ODT'nin biyoyararlanımı film kaplı tablete oranla 1.21-1.44 kez daha fazladır. Vardenafil ODT'nin biyoyararlanımı ve  $C_{max}$ 'ı yemek ile birlikte kullanımından etkilenmez. Vardenafil ODT sıvı ile birlikte alınmalıdır çünkü biyoyararlanımı film kaplı tabletlerin seviyesine düşmektedir (21).

Vardenafil ODT'nin etkinliği çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli (Avrupa ve Güney Afrika'da 40 merkez) POTENT 1 çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar plasebo ve 10 mg vardenafil ODT grubuna randomize edilmişlerdir. Çalışma sonucunda IIEF (21.5 vs 14.4), SEP2 (%7.7 vs %46.7), SEP3 (%64.9 vs %26.7) ve GAQ skorlarında (%72 vs %26) vardenafil 10 mg ODT plaseboya oranla anlamlı etkin bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Vardenafil ODT grubunda en sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%16.3), flushing (%7.6) ve dispepsi (%3.8) olarak belirlenmiştir. Vital bulgular, laboratuvar testleri ve EKG bulguları açısından vardenafil ODT ve plasebo grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (21).

Toplam 473 ED hastasının katıldığı POTENT 2 çalışmasında da vardenafil ODT'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar plasebo ve 10 mg vardenafil olmak üzere 2 gruba ayrılarak 12 hafta takip edilmiştir. Hastaların IIEF, SEP2, SEP3 ve GAQ skorları değerlendirilmiştir. 12 haftalık izlem sonucunda vardenafil ODT plaseboyla kıyaslandığında IIEF (20.8 vs 13.9), SEP2 (%69 vs %43), SEP3 (%60 vs %26.6) ve GAQ (%67 vs %24) skorlarında anlamlı artış ortaya koymuştur. ( $p < 0.0001$ ) En sık yan etkiler baş ağrısı (%12.3), flushing (%7.6), nazal konjesyon (%4.7) olarak gösterilmiş ve EKG bulguları, laboratuvar bulguları ve vital bulgularda anlamlı farklılık saptanmamıştır (22).

Bu iki faz 3 çalışmanın değerlendirildiği çalışmanın sonucunda vardenafil ODT'nin yaştan ve altta yatan durumlardan bağımsız olarak etkin bir tedavi olduğunu

bunun yanında altta yatan sebepler nedeniyle (HT, DM, hiperlipidemi vb.) kullanılan ilaçlarla da güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (23).

### Lodenafil

Başka PDE5i ise Brezilya'da geliştirilen Lodenafile carbonate'dir. Lodenafile'in halen FDA onayı bulunmamaktadır. Cmax:157 ng/ml, Tmax süresi 1.2 saat, T<sub>1/2</sub> süresi ise 2.36 saattir. Lodenafile'in 600 Kcal yağ ile birlikte alındığında Cmax:148 ng/ml, Tmax süresi 3.1 saat, T<sub>1/2</sub> süresi ise 2.63 saattir. Lodenafile'in 0.5 mg/kg alkol ile birlikte alındığındaki Cmax:210 ng/ml, Tmax süresi 2 saat, T<sub>1/2</sub> süresi ise 2.84 saattir. Bu da göstermektedir ki lodenafile'in alkol ve yağlı yiyecekler ile birlikte alındığında absorpsiyonu gecikmekte ancak biyoyararlanımı artmaktadır (24).

Lodenafile ile yapılan bir faz 3 çalışmada, ED şikayeti olan 350 hasta plasebo, 40 mg lodenafile ve 80 mg lodenafile gruplarına randomize edilerek 4 hafta boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda IIEF skorlarında plaseboyla ( IIEF:14.8) kıyaslandığında 40 mg lodenafile ( IIEF:18.6) ve 80 mg lodenafile ( IIEF:20.6) ile anlamlı düzelme sağlanmıştır. Bu çalışmada plaseboda %28.7, 40 mg lodenafile grubunda %40.9, 80 mg lodenafile grubunda %49.5 oranında hastalarda en az bir defa yan etki görülmüş ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler ise; rinit, flushing, görme bozukluğu, baş dönmesi olarak bildirilmiştir (25).

Lodenafile alkol etkileşimini araştıran çalışmada 15 gönüllü, 160 mg lodenafile aldıktan 30 dakika sonra 0.5 mg/kg alkol kokteyli almış, başka bir denemede ise 160 mg lodenafile alkol olmadan kullanmıştır. Her iki deneme değerlendirildiğinde kan basıncında ve elektrokardiyografik parametrelerde (QTc intervali de dahil olmak üzere) önemli değişiklik görülmemiştir (26).

Sildenafil ve vardanafile'in yüksek yağ içeren diyetle alındığında absorpsiyonunun geciktiği ve biyoyararlanımının düştüğü bilinmektedir. Ancak yağlı diyet tadalafiline absorpsiyonun ve biyoyararlanımını etkilememektedir (27). Yemeklerle lodenafile'in etkinliğinin gösteren bir çalışmada; yüksek yağ içeren diyetin lodenafile absorpsiyonun geciktirdiği ancak biyoyararlanımı arttırdığı görülmüştür. Bunun etkinliği arttıracığı ancak tolerabiliteyi azaltacağı düşünülmüştür. Fakat lodenafile'i yemek ile kullanan hastalarda yan etkilerde de artma tespit edilmemiştir (24).

### Mirodenafil

Mirodenafil Kore'de geliştirilmiş bir PDE5i ajandır. Halen FDA onayı bulunmamaktadır. Tmax süresi 1.25 saat, T<sub>1/2</sub> süresi 2.5 saattir. Yapılan prelinik çalışmalarda mirodenafile'in PDE5 üzerine olan selektivitesinin sildenafille oranla 10 kat fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca diğer PDE'lere karşı olan inhibitör etkisinde daha az olduğu gösterilmiştir (28,29).

Mirodenafile'in etkinliğini göstermek için yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 223 ED hastası plasebo, 50 ve 100 mg mirodenafil olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 12 hafta sonunda mirodenafil 50 mg ve 100 mg ile %46.6 ve %62.2 olmak üzere normal erektil fonksiyon (IIEF≥26) elde edilmiştir. IIEF skorlarında, SEP2 ve SEP3 'te plaseboya oranla mirodenafil gruplarında anlamlı düzelme görülmüştür. Sadece mirodenafil 50 mg grubundan 4 hasta yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Yan etkiler plaseboda %6.7, mirodenafil 50 mg'da %24.3 (P=0.0029) ve mirodenafil 100 mg'da %28.4 (P=0.0005) olarak görülmüştür. Mirodenafil grupları arasında yan etki açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. (P=0.5399) En sık görülen yan etkiler faysal flushing, baş ağrısı, mide bulantısı, kızamık gözdür (30).

Mirodenafile'in etkinliği ve güvenilirliğini göstermek için yapılan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 112 hasta mirodenafil 100 mg ve plasebo gruplarına ayrılmış ve 12 hafta takip edilmiştir. IIEF skorları bakıldığında mirodenafil 100 mg alan grupta (9.3 puan) plaseboya kıyasla (1.4 puan) istatistiksel anlamlı artış görülmüştür (p<0.0001). Mirodenafil 100mg plaseboyla karşılaştırıldığı SEP2 (%82 vs %55.2, P=0.003), SEP3 (%68.9 vs %22.3, P<0.0001) ve GAQ (%76.9 vs %19.1, P<0.0001) skorlarında anlamlı düzelme gösterilmiştir. Normal erektil fonksiyon (IIEF≥26) değerlendirildiğinde mirodenafil 100 mg grubu (%32.7) plaseboya göre (%9.4) anlamlı bulunmuştur (P=0.0031) (31).

Mirodenafile'in antihipertansif kullanan ED hastalarındaki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren bir çalışmada 109 hasta 100 mg mirodenafil ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. Çalışma sonunda IIEF skorlarında mirodenafil 100 mg grubunda (9.35±6.86) plaseboyla (2.66±6.44) kıyasla anlamlı düzelme görülmüştür (p<0.001). Çalışma esnasında hastalarda anlamlı kalp hızı, EKG, kan basıncı, laboratuvar bulgusu değişikliği görülmemiştir. Çalışma sonucunda miro-

denafil 100 mg'ın antihipertansif kullanan ED hastalarında güvenli ve etkin bir seçenek olduğu gösterilmiştir (32).

DM'li hastalarda mirodenafilin ED tedavisindeki güvenirliliğinin göstermek için yapılan çalışmada hastalar 100 mg mirodenafil ve plasebo gruplarına ayrılmış. IIEF skorları karşılaştırıldığında mirodenafil 100 mg plaseboya oranla anlamlı düzelme sağlamıştır. ( $p < 0.0001$ ) Çalışma sonucunda DM'li hastalarda mirodenafilin tolere edilebilir ve etkin bir tedavi olduğu görülmüştür (33).

### Avanafil

Avanafil de Kore'de geliştirilen yeni PDE5i ajanlarından biridir. Tmax süresi 0.33-0.52 saat, T<sub>1/2</sub> süresi 5.36-10.66 saattir. Prelinik çalışmalarda avanafilin PDE5'i kuvvetli şekilde inhibe ettiği ve PDE1 ve PDE6'ya da selektivitesinin fazla olduğu gösterilmiştir. Buna karşın PDE11'i inhibe etmediği görülmüştür (34).

Yapılan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada avanafil 100mg ve 200 mg'ın etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak IIEF skorlarında plaseboya (3.5 puan) göre avanafil 100 mg

(8.5 puan) ve 200 mg (8.8 puan) ile anlamlı artış görülmüştür. Plaseboda %16.7, 100 mg avanafil ile %45.6 ve 200 mg avanafil ile %39.39 normal erektil fonksiyon (IIEF $\geq$ 26) elde edilmiştir. Yan etki olarak en sık flushing ve baş ağrısı bildirilmiştir. Tadalafilde görülen myalji avanafil ile görülmemiştir. Sadece bir hastada görme anormalliği bildirilmiştir (35).

PDE5 inhibitörleri yüksek etkinlikleri ve binlerce hasta da test edilmiş güvenilirlikleri ile ED tedavisinde sildenafilin başarısından bu yana ilk seçenek olma özelliklerini korumaktadır. 1998 yılında sildenafilin piyasaya çıkmasından sonra ortaya çıkan PDE5i değişik formülasyonlarından vardenafil ve tadalafil de zaman içinde etkinlik ve güvenilirliklerini kanıtlamışlardır. Bu aileye son yıllarda katılan diğer PDE5i ile ilgili çalışmalarda şu ana kadar elimizde olan veriler için de benzer şeyleri henüz daha erken de olsa söylemek mümkün olabilmektedir. Etkinlik süreleri, çoğunlukla benzer olsa da ayrı yan etki profilleri ve değişen biyoyararlanımları ile yakın gelecekte ED farmakoterapisinde tıpkı hipertansiyon gibi hastalığa değil, hastaya göre tedavi planlamasından bahsetmek mümkün olacak gibi görünmektedir.

### Kaynaklar:

- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *Sildenafil Study Group. N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
- Başar MM, Tekdoğan ÜY, Yılmaz E, Başar H, Atan A, Batislam E. The efficacy of sildenafil in different etiologies of erectile dysfunction. *Int J Urol Nephrol* 2001;32:403-7.
- Lewis R, Bennett CJ, Borkon WD, Boykin WH, Althof SE, Stecher VJ, et al. Patient and partner satisfaction with Viagra (sildenafil citrate) treatment as determined by the Erectile dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction Questionnaire. *Urology* 2001;57:960-5.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol* 2010 Feb 20
- Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, St. Aubin C, Webster L, Rebeyka IM, Ross DB, Light PE, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle and acute inhibition of PDE5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238-48.
- Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001;13:192-9.
- Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangarter K, Segerson T, Taylor T; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter doubleblind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-83.
- Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, Beneke M; Vardenafil Study Group. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004;46:73-9.
- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. *Eur Urol* 2010 Feb 20 [Epub ahead of print].
- Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.
- Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121-6.
- Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168:1332-6.
- Salem EA, Kendirci M, Hellstrom WJ. Drug evaluation: Udenafil, a long-acting PDE5 inhibitor for erectile dysfunction. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:661-9.
- Amakye D, Ward J, Bryson S, Han K. DA-8159- phase I studies to investigate the safety and pharmacokinetics in healthy male Caucasian subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:86.
- Paick JS, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Lee SW, Ahn TY, Choi HK, Suh JK, Kim SC. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008 Apr;5(4):946-53. Epub 2008 Jan 21
- Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, Paick JS, Ahn TY, Min KS, Park K, Park JK. 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 Aug;60(2):380-7.
- Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, de la Taille A, Hayek OR, Shabsigh R. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1188-91.
- Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, Jamrozik K, Keogh EJ. Erectile dysfunction in general medicine practice: Prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res* 2000;12:41-5.
- Paick JS, Kim SW, Park YK, Hyun JS, Park NC, Lee SW, Park K, Moon KH, Chung WS. The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med.* 2009 Nov;6(11):3166-76.



20. Moon du G, Yang DY, Lee CH, Ahn TY, Min KS, Park K, Park JK, Kim JJ. A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zydna (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2011 Jul;8(7):2048-61.
21. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010 Apr;7(4 Pt 1):1497-507.
22. Gittelman M, McMahon CG, Rodríguez-Rivera JA, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT II randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract.* 2010 Apr;64(5):594-603.
23. Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, Ulbrich E, Ewald S. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med.* 2011 Jan;8(1):261-71.
24. Toffoletto O, Lucio LAG, Santos PF, Pagani E, Afiune J, Massud J, Silva AC, Tufik S. Estudo dos efeitos da alimentação e do álcool sobre a farmacocinética do carbonato de lodenafila, um novo inibidor da PDE5. Abstract 27-021 presented to FESBE. 2008. Available at: [http://sec.adevento.com.br/fesbe/inscricao/mostra\\_resumo.asp?trald=1&insld=3241](http://sec.adevento.com.br/fesbe/inscricao/mostra_resumo.asp?trald=1&insld=3241) (accessed October 4, 2009).
25. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, Damião R, Rocha LC, Jardim CR, Cairol CE, Teloken C, Torres LO, Faria GE, da Silva MB, Pagani E. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J Sex Med.* 2010 May;7(5):1928-36.
26. Silva AC, Toffoletto O, Lucio LAG, Santos PF, Afiune JB, Massud Filho J, Tufik S. Cardiovascular repercussion of lodenafil carbonate, a new PDE5 inhibitor, with and without alcohol consumption. *Arq Bras Cardiol* 2009;93.
27. 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;338:1397-404.
28. Shin HI, Lee J, Kim DK. Synthesis of 5-ethyl-2- $\{5-[4-(2\text{-hydroxyethyl})\text{piperazin-1-ylsulfonyl}]-2\text{-n-propoxyphenyl}\}$ -7-n-propyl-3,5-dihydro-4Hpyrrolo[3,2-d]-[2-14C]pyrimidin-4-one-2HCl(14CSK3530. 2 HCl). *J Labelled Comp Radiopharm* 2006;49:1141-9.
29. Lee J, Yoo HH, Rhim KJ, Sohn DR, Kim DH. Metabolism and excretion of 5-ethyl-2- $\{5-[4-(2\text{-hydroxyethyl})\text{piperazine-1-sulfonyl}]-2\text{-propoxyphenyl}\}$ -7-propyl-3,5-dihydro-4Hpyrrolo[3,2-d]-pyrimidin-4-one (SK 3530) in rats. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:1139-49.
30. Paick JS, Ahn TY, Choi HK, Chung WS, Kim JJ, Kim SC, Kim SW, Lee SW, Min KS, Moon KH, Park JK, Park K, Park NC, Suh JK, Yang DY, Jung HG. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008 Nov;5(11):2672-80.
31. Park HJ, Choi HK, Ahn TY, Park JK, Chung WS, Lee SW, Kim SW, Hyun JS, Park NC. Efficacy and safety of oral mirodenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men in Korea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med.* 2010 Aug;7(8):2842-50.
32. Paick JS, Kim JJ, Kim SC, Moon KH, Min KS, Park K, Suh JK, Yang DY. Efficacy and safety of mirodenafil in men taking antihypertensive medications. *J Sex Med.* 2010 Sep;7(9):3143-52.
33. Park HJ, Choi HK, Ahn TY, Park JK, Chung WS, Lee SW, Kim SW, Hyun JS, Park NC. Efficacy and safety of oral mirodenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetic men in Korea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med.* 2010 Aug;7(8):2842-50.
34. Jung J, Choi S, Cho SH et al. Tolerability and pharmacokinetics of avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2010; 32: 1178-87
35. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW, Paick JS, Ahn TY, Moon KH, Chung WS, Min KS, Suh JK, Hyun JS, Park K, Park JK. Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2012 Mar 27