

PDE-5 İnhibitörlerinin Moleküler Düzeyde Mesane ile Olan İlişkisi

Serdar Aykan, Murat Dinçer

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) oldukça sık görülmekte ve hayat kalitesini önemli derecede etkilemektedir. AÜSS tedavisinde; alfa blokerler ve antimuskarinik ilaçlar uzun yıllardır kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin AÜSS üzerindeki etkisi eskiden beri bilinmektedir ve son yıllarda AÜSS tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Alt üriner sistemde, düz kaslarda intracellüler siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesinin artmasının, düz kas ve mesane düz kaslarının gevşemesinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. cAMP ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) hücre içindeki seviyesinin değişmesi ile mesane düz kasının kasılması ve gevşemesi düzenlenir. Fosfodiesterazlar (PDE), kan damarlarının epitelinde ve mesane düz kasında bulunur. PDE inhibitörleri cAMP, cGMP ve potasyum kanalları üzerinden düz kas gevşemesine yol açarlar. PDE inhibisyonun alt üriner sistem semptomlarını düzelttiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Özellikle alfa blokerle kombine verilmesi etkinliğini çok arttırdığını bilinmektedir. Tüm gelişmelere rağmen patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Fosfodiesterazlar (PDE), fosfodiesteraz tip 5 (PDE5), mesane

Giriş

Gece idrara çıkma, acil işeme isteği gibi depolama semptomları ile idrar akım hızında azalma gibi obstruktif işeme semptomlarını da içeren alt üriner sistem semptomları (AÜSS) hayat kalitesini önemli derecede etkilemektedir (1). Dünya nüfusunun yaklaşık %45'i bu semptomların en az birinden yakınmaktadır. 2018 yılında AÜSS'dan etkilenen hasta sayısının 2,3 milyar civarında olacağı ve bunun önemli bir kısmının gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir (2). Yaklaşık 20.000 kişi üzerinde yapılan bir anket çalışmasında bu oran %64,3 olarak tespit edilmiştir. En sık görülen semptom, gece idrara çıkma (erkek, %48,6; kadın, %54,5) saptanmıştır (3). AÜSS nedeniyle ortaya çıkan semptomların giderilmesi için alfa blokerler, anti-muskarinik ilaçlar ve fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri kullanılmaktadır. PDE5 inhibitörlerinin tedavide kullanımının etkisi görülmesine rağmen mekanizması tam olarak net değildir.

Truss ve ark. (4) tarafından ilk kez insan mesane düz kasında PDE 1, 2, 3, 4 ve 5 izoenzimleri gösterilmiştir. Fibbi ve ark.

(5) PDE (fosfodiesteraz) izoenzimlerinin üretra ve prostatla karşılaştırıldığında mesanede daha yüksek oranda ve alt üriner sistem düz kasında yüksek oranda gözlendiğini saptamışlardır. Bu çalışmada üretra, prostat ve mesaneden doku kültürlerinde PDE enzim seviyelerine bakılmış, mesane boynunun endotel hücrelerinde ve damar duvarında yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Oger ve ark. (6) sinyal yolağı üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Sildenafilin siklik adenozin monofosfat (cAMP), siklik guanozin monofosfat (cGMP) ve potasyum kanalları üzerinden düz kas gevşemesi sağladığını tespit etmişlerdir. Siklik nükleotid monofosfatlar siklik AMP (cAMP) ve siklik GMP (cGMP) düz kas motilitesinde içeren çeşitli süreçlerin, önemli endojen araçlarıdır (7,8).

c-AMP oluşumu için adenil siklaz enziminin aktive edilmesi gerekir. Aktivasyonda: adenozin, prostaglandin, vasoaktif intestinal peptid (VIP) ve calcitonin gene-related peptide (CGRP) rol oynar ve c-AMP oluşumu hızlandırır. Guanozin trifosfat (GTP)'dan, c-GMP'ye dönüşümünü sağla-

Tablo 1. PDEs, önemli habercileri, inhibitörleri ve mesanedeki durumu

PDEs	Önemli habercileri	Inhibitörleri	Mesanedeki durumu
PDE1	cAMP, cGMP	Vinpocetine, N (6-aminohexyl) 5-chloro 1-naphthalenesulphonamide, 8-methoxy mixture	Protein: IHC, aktivite mRNA: RT PCR
PDE2	cAMP, cGMP	Erythro 9-(2-hydroxy 3-nonyl) adenine EHNA	Protein: aktivite mRNA: RT PCR
PDE3	cAMP, cGMP	Cilostamide, milrinone, olprinone, cilostamide, quazinone, siguzodan	Protein: aktivite mRNA: RT PCR
PDE4	cAMP	Rolipram, Ro 20 1724, piclamilast, zardaverine, cilomilast, roflumilast	Protein: aktivite mRNA: RT PCR
PDE5	cGMP	Zaprinast [130 nM], sildenafil, vardenafil, tadalafil, E4021, morpholinosulphonyl-prazolopyrimidine, dipiridamole, udenafil, lodenafil	Protein: IHC, aktivite, WB mRNA: RT PCR, NB
PDE6	cGMP	Zaprinast [400 nM], dipiridamole [125 nM], sildenafil	Tanımlanmamış
PDE7	cAMP	MIX, dipiridamole [600 nM]	mRNA: RT PCR
PDE8	cAMP	Dipiridamole [9 µM]‡	mRNA: RT PCR
PDE9	cGMP	Zaprinast [35 µM]	Protein: IHC mRNA: RT PCR
PDE10	cAMP, cGMP	Dipiridamole [1 µM]	Tanımlanmamış
PDE11	cAMP, cGMP	Zaprinast [12 µM], dipiridamole [400 nM], tadalafil	Tanımlanmamış

yan guanil siklaz enziminin oluşumu; nitrik oksit (NO), karbon monoksit (CO) ve natriüretik peptit (NÜP) tarafından hızlandırılır. Küçük bir molekül olan NO, L-arjinin ve oksijen varlığında nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi yardımı ile oluşmaktadır. Oluşan NO düz kas hücresi içine girdikten sonra soluble guanil siklaz enzimi üzerinden c-GMP düzeyini yükseltir sitoplazma içi artmış ikinci haberci molekül (c-AMP ve c-GMP) hücre içinde protein kinaz enzimini uyarır, sonunda sitoplazmada Ca seviyesi düşer ve düz kas gevşemesi sağlanır. Bu mekanizmalar ile artan siklik nükleotid sinyallerinin kontrolü veya sonlandırılması, sitoplazmada bulunan fosfodiesteraz enzimleri ile sağlanmaktadır (6).

PDE inhibitörleri ise hücre içerisindeki cAMP ve/veya cGMP düzeylerini arttırarak düz kas gevşemesini sağlarlar (9). PDE izoenzimleri'nin kullandıkları ikincil haberciler, inhibitörleri ve mesane üzerine olan etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1). PDE inhibitörü ilaçların etkilerinin ortaya çıkabilmesi için en önemli basamak NO oluşması ve sitoplazmada c-GMP düzeyinin artmasıdır (10). cAMP ve cGMP artışı ile sinyal döngüsü çalışmaya başlar, siklik nükleotid bağlı kinazlar (cAK ve cGK) aktive olur ve hücre membranındaki Ca kanalı fosforile olur. Aktin myozin sitesinde ve hücre membranlarında bulunan Ca kanalları ile sitozolik Ca azalır ve sonucunda düz kasta gevşeme olur (11).

Onbir farklı PDE izoenzim tanımlanmıştır. Dokularda fosfodiesteraz izoenzimlerinin etkisi, dağılımı ve fonksiyonu çeşit-

lilik göstermektedir. Selektif PDE inhibitörleri, hedef dokuda spesifik etkiler gösterme potansiyeline sahiptir (12). Örneğin testisdeki damar düz kasında PDE8-10-11 bulunurken, PDE 9 ise kas beyin ve iskelet sisteminde blunur (13). PDE 5 ise penis erektil dokuda bulunur. PDE 5 inhibitörleri cGMP'yi arttırarak ereksiyon için uyarı gelmesi ile düz kasda gevşeme ile ereksiyon oluşumunu sağlarlar (14).

PDE İzoenzimlerinin Mesane Üzerine Etkisi

Kromatografik yöntemlerle, PDE1 (cAMP/cGMP-PDE, Ca²⁺/calmodulin-dependent), PDE2 (cAMP-PDE, cGMP-dependent), PDE3 (cAMP-PDE, inhibited by cGMP), PDE4 (cAMP-PDE) ve PDE5 (cGMP-PDE)'in insan detrusor kasında varlıkları gösterilmiştir (4). İzole detrusör kas liflerinde, kربول ile sağlanan kontraksiyon sonrası, nonspesifik PDE inhibitörü papaverin ve PDE1 inhibitörü vinpocetine varlığında relaksasyon oluştuğu saptanmıştır. Relaksasyon etkisi c-AMP ve c-GMP artışı ile paralel olmaktadır. Bu bulgular sonucunda c-AMP yolağı ve PDE1 detrusor düz kas kontrolünde belirgin öneme sahip olduğu belirtilmiştir (4).

PDE4 inhibitorü rolipram insan detrusör kas liflerinde fazik myojenik kontraktıl aktivitesini etkin olarak inhibe etmektedir. Fazik myojenik kontraktıl aktivitesi üzerine olan bu etki aşırı aktif mesane tedavisinde alternatif bir yol olması konusunda umutlandırmaktadır (15). PDE5 enzimi insan mesanesinde kas dokusu vasküler endoteliumda eksprese

edilmektedir (16). PDE5 inhibitörleri; sildenafil, vardenafil ve tadalafil insan detrusor dokusunda PDE5 aktivitesini %70 oranında bloke etmektedirler (5). PDE5 inhibitörleri, detrusor düz kas üzerine etkilerinin yanı sıra mesanenin histolojik yapısında oluşabilecek hasarları önleyebileceğine dair ipuçları vardır. Ratlarda, mesane çıkım tikanıklığı oluşturularak, aşırı mesane aktivitesi elde edilen ratlara sildenafil/10 mg/kg/gün verildiğinde detrusor kas hipertrofisi takip eden düz kas ve lamina propria kollajen depozisyonu oluşmadığı saptanmıştır (17).

PDE5 inhibitörlerinin etkilerini, mesane boynu ve prostat-taki düz kasların gevşemesi aracılığıyla gösterdiği tahmin edilmektedir. Birçok çalışmada, PDE5 inhibitörlerinin etkisi; artan düz kas gevşemesi, endotel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu, artan sinir aktivitesi ve doku perfüzyonuyla ilişkilendirilmektedir (18). Sildenafil, erektil disfonksiyonda (ED) ve AÜSS olan erkeklerde uluslararası prostat semptom skorunu (IPSS) düşürür ve yaşam kalitesi (QoL) skorunu artırır. Hastaların %60'ında IPSS olumlu gelişim göstermiş ve %35'inde IPSS puanı en az 4 puanlık azalma gösterilmiştir. Şiddetli AÜSS olan hastalardaki IPSS skorunda iyileşme orta derecede AÜSS olan hastalara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (19).

Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada standart antikolinergik tedaviye cevap vermeyen urge inkontinansı olan 19 hastaya PDE1 inhibitörü vinpocetine verilmiş ve hastaların %58'inde işeme sıklığı, ilk idrar hissi, maksimum detrusor basıncı ve işeme volümü gibi parametrelerde plaseboya üstün bulunmuştur (20). Gacci ve ark. (21) yaptığı çift kör randomize çalışmada oksibutin tedavisi alan 25 spinal kord travmalı hasta 1-3 hafta 20 mg vardenafil uygulaması sonrası plasebo ile karşılaştırıldığında; maksimum detrusor basıncında anlamlı düşüş, ilk idrar hissinde artmış volüm ve sistometrik kapasitede artış saptanmıştır.

Sonuç

Alt üriner sistem semptomları yaş ile birlikte artar ve karışık olan patofizyolojisi nedeni ile tedavide zorluklarla karşılaşılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda artık hedef organ prostat yerine mesane olmuştur. AÜSS patofizyolojisinde NO/cGMP ve cAMP rolü büyüktür. Bunu baz alarak PDE inhibitörleri ile birçok teori ortaya konulmuştur. PDE1 ve PDE5 depolama ve işeme bozukluklarında çalışılmıştır, faydaları gösterilmiştir. PDE1 inhibisyonunun aşırı aktif mesane semptomlarına etkisi ile ilgili sınırlı sayıda yayın olsa da PDE5 inhibisyonunun AÜSS semptomlarını düzelttiği çok

sayıda çalışmada gösterilmiştir. Özellikle alfa blokerler ve antikolinergikler ile kombine verilmesi etkinliğini çok arttırdığı gösterilmiştir (15). Tüm bu çalışmalara rağmen patofizyolojisi oldukça heterojen ve multifaktöryel olduğu için henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu cesaret verici sonuçlara rağmen daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185: 793-803.
2. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108: 1132-8.
3. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306-14.
4. Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk M, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. *Urol Res* 1996; 24: 123-8.
5. Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L, Filippi S, Chavalmane A, De Vita G, et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med* 2010; 7: 59-69.
6. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Lebret T, Validire P, Cathelineau X, et al. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1135-43.
7. Rybulkin SD, Yan C, Bornfeld KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterase and smooth muscle function. *Circ Res* 2003; 93: 280-91.
8. Maurice DH, Palmer D, Tilley DG, Dunkerley HA, Netherton SJ, Raymond DR, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, expression, and targeting cells in the cardiovascular system. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 533-46.
9. Andersson KE. Pharmacology of erectile function and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 233-48.
10. Dessauer CW. Adenylyl cyclase α -kinase anchoring protein complexes: the next dimension in cAMP signalling. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 935-41.
11. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S, et al. Guanylyl cyclases and signalling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 375-414.
12. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 671-80.
13. Conti M, Jin SL. The molecular biology of cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1999; 63: 1-38.
14. Taher A, Meyer M, Stief CG, Jonas U, Forssmann WG. Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous smooth muscle. *World J Urol* 1997; 15: 32-5.
15. Uckert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 197-204.

- 92
16. Ückert S, Sigl K, Waldkirch E, Sandner P, Ulbrich E, Oelke M, et al. Significance of phosphodiesterase isoenzymes in the control of human detrusor smooth muscle function: an immunohistochemical and functional study. *Der Urologe* 2009; 48: 764-9.
 17. Beamon CR, Mazar C, Salkini MW, Phull HS, Comiter CV. The effect of sildenafil citrate on bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU Int* 2009; 104: 252-6.
 18. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836-9.
 19. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662-7.
 20. Truss MC, Stief CG, Ückert S, Becker AJ, Schultheiss D, Machtens S, Jonas U. Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase (PDE) 1 isoenzyme inhibitor vinoxetine in the treatment of urge incontinence and low compliance bladder. *World J Urol* 2000; 18: 439-43.
 21. Gacci M, del Popolo G, Macchiarella A, Celso M, Vittori G, Lapini A, et al. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. *J Urol* 2007; 178: 2040-3.
-