

مقایسه اثر سیلدنافیل موضعی و خوراکی بر اختلال عملکرد نعوظ (Erectile Dysfunction)

مهدی یونسی رستمی (M.D.)^{*} مجید سعیدی (Ph.D.)⁺ عبید محمدعلی پور ملک‌شاه (Pharm.D.)^{***}

چکیده

سابقه و هدف: ناتوانی جنسی و اختلالات نعوظ از جمله عوارضی هستند که در بین بیش از ۵۰ درصد از مردان بین ۵۰-۷۰ سال مشاهده می‌گردند. از جمله داروهای بسیار مؤثری که در سال‌های اخیر در این زمینه به بازار عرضه شده است، سیلدنافیل سیترات می‌باشد. با توجه به عوارض مختلف گزارش شده از شکل خوراکی این دارو، در این مطالعه اثر ژل موضعی سیلدنافیل با شکل خوراکی آن در اختلالات نعوظ (ED) مقایسه شد.

مواد و روش‌ها: این بررسی یک کارآزمایی بالینی است که به صورت تصادفی کنترل شده و دو سو ناآگاه انجام شد. پس از انتخاب سیستم حلال مناسب، فرمولاسیون‌های متعددی از ژل موضعی سیلدنافیل تهیه گردید و پس از بررسی پایداری فیزیکی و آزادسازی دارو، مناسب‌ترین فرآورده جهت کارآزمایی بالینی انتخاب گردید. ۹۴ بیمار با علائم بالینی اختلالات نعوظ (ED) وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس سن (کم‌تر از ۵۰ سال و بیش‌تر از ۵۰ سال) و علت بروز عارضه (جسمی، روانی و یا مختلط) دسته‌بندی شدند. بیماران مورد، ژل ۱ درصد سیلدنافیل موضعی و دارونمای قرص دریافت نمودند. به بیماران گروه شاهد قرص سیلدنافیل (۱۰۰ میلی‌گرمی) و دارونمای ژل موضعی تجویز گردید. قرص‌ها یک ساعت پیش از فعالیت جنسی تجویز شد. حدود ۰/۵ گرم از ژل موضعی نیز پیش از فعالیت جنسی به مدت ۵ دقیقه بر روی ناحیه حشفه (glans) آلت تناسلی مالیده شد و عملکرد و عوارض جانبی دارو در هر دو گروه مطالعه گردید. جهت آنالیز آماری از آزمون‌های t و کای دو استفاده شد.

یافته‌ها: در گروه مورد در ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد) نعوظ کامل و در ۵ بیمار نعوظ متوسط دیده شد. در ۳۰ بیمار (۷۵ درصد) نعوظ مشاهده نشد. در گروه شاهد نعوظ کامل در ۲۸ بیمار (۷۰ درصد)، نعوظ متوسط در ۶ بیمار (۱۵ درصد) و عدم بروز نعوظ در ۶ بیمار مشاهده گردید. شروع نعوظ در گروه مورد $3/6 \pm 7/4$ دقیقه پس از مصرف ژل مشاهده گردید، در حالی که این زمان در گروه شاهد $14/9 \pm 37/8$ بود. چهار مورد سردرد خفیف در گروه دریافت‌کننده ژل سیلدنافیل گزارش گردید که پس از حدود ۴ دقیقه بهبود یافته بود. در گروه شاهد دو مورد سردرد شدید گزارش شد. همچنین اختلال دید در یکی از بیماران دریافت‌کننده قرص سیلدنافیل مشاهده گردید. یک مورد سوء هاضمه (dyspepsia) شدید نیز در گروه شاهد دیده شد.

استنتاج: نتایج حاصل نشان می‌دهد که علی‌رغم درصد موفقیت کم‌تر در بهبود عارضه با مصرف ژل موضعی، زمان عملکرد و شدت عوارض کم‌تر می‌تواند مد نظر قرار گیرد. مطالعات بیش‌تر جهت افزایش نفوذ دارو و کاربرد مواد افزایش‌دهنده جذب موضعی می‌تواند مد نظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: اختلالات نعوظ، سیلدنافیل، تجویز موضعی، عوارض جانبی،

E این تحقیق طی شماره ۱۳-۸۱ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* دانشیار گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
* دانشیار گروه فارماسیوتیکس (داروسازی)، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
+ ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد - دانشکده داروسازی
*** دکتر داروساز

E تاریخ دریافت: ۸۳/۷/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۹/۲۶ تاریخ تصویب: ۸۳/۱۱/۲۰

مقدمه

اختلالات نعوظ یکی از مشکلات رایج در بین بیش از ۵۰ درصد از مردان در محدوده سنی ۷۰-۵۰ سال می‌باشد (۱). سیلدنافیل سیترات، یک مهار کننده انتخابی گوانوزین مونوفسفات حلقوی، فسفودی استراز اختصاصی نوع ۵ (cGMP-specific PDE5) می‌باشد، دارای اثرات اثبات شده ای در درمان اختلالات نعوظ می‌باشد (۲). مکانیسم فیزیولوژیک نعوظ شامل آزاد شدن نیتریک اکساید در بدنه آلت (Corpora) به دنبال تحریک جنسی می‌باشد. این امر سبب فعال شدن آنزیم گوانیل سیکلاز و در نتیجه افزایش cGMP می‌گردد. افزایش سطح cGMP سبب شل شدن عضلات صاف جسم غاری (corpus cavernosum) و افزایش جریان خون و به دنبال آن نعوظ می‌گردد. مکانیسم اصلی سیلدنافیل افزایش اثر نیتریک اکساید با مهار تخریب آنزیمی (cGMP) می‌باشد (۳). علی‌رغم اثرات انکار ناپذیر این دارو، عوارض جانبی متعددی از آن گزارش شده است. اصلی‌ترین عوارض گزارش شده در مطالعات مختلف شامل گر گرفتگی، سردرد، سوء هاضمه (dyspepsia)، اختلالات دید (تغییر رنگ اجسام و یا درخشندگی آنها) و التهاب بینی می‌باشد. در یک مطالعه این عوارض خفیف و وقوع آنها در کمتر از ۱ درصد بیماران ذکر شده است (۴). در پژوهشی دیگر این عوارض به صورت گر گرفتگی (۳۰/۸ درصد)، سردرد (۲۵/۴ درصد)، احتقان بینی (۱۸/۷ درصد) و سوزش سردل (۱۰/۵ درصد) گزارش گردید. تمامی عوارض فوق، کوتاه مدت و خفیف ذکر شد، اما ۳۱/۶ درصد از بیماران حداقل یکی از این موارد را تجربه نموده بودند. ارتباط معنی داری بین میزان بروز عوارض و مقدار دارو مشاهده گردید (۳). در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۲ به

چاپ رسید، هیچ موردی از اختلالات دید پس از مصرف خوراکی این دارو گزارش نشد (۵). از جمله عوارض دیگر سیلدنافیل کاهش فشار شریانی است که به ویژه در صورت استفاده توأم از نیترات‌ها این امر شدیدتر خواهد بود (۸-۶). از جمله عوارض دیگر که در برخی مطالعات بدان اشاره شده است Priapism (نعوظ دردناک و نامطلوب که حتی تا چند ساعت پس از انزال مشاهده می‌گردد) می‌باشد (۹). در یک بررسی، میزان موارد مرگ پس از مصرف خوراکی سیلدنافیل با آلپروستادیل تزریقی مقایسه گردید. نتایج، اختلاف معنی داری را در موارد مرگ و میر ناشی از مصرف خوراکی سیلدنافیل نشان داد (۱۰). با عنایت به موارد ذکر شده باید مد نظر داشت که سیلدنافیل شروع اثر طولانی، نیمه عمری کوتاه (۱ ساعت) و متابولیسم کبدی شدیدی دارد، لذا جهت حفظ اثرات دارو در یک مدت زمان مشخص، میزان و روش تجویز حائز اهمیت است (۱۱). برای کاهش زمان شروع اثر و طولانی‌تر نمودن مدت عملکرد، تجویز موضعی دارو به یکی از بافت‌های محل اثر می‌تواند یکی از راه‌های جایگزین به جای تجویز خوراکی باشد. تجویز پوستی سیلدنافیل علاوه بر موارد فوق، با کاهش متابولیسم کبدی می‌تواند به عنوان یک مسیر تجویز، مد نظر قرار گیرد (۱۲). جذب پوستی مواد عموماً به علت نفوذپذیری اندک دارو به پوست، پایین می‌باشد. ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی مواد، توان توزیع اندک و ویژگی‌های سد مانند لایه شاخی سبب کاهش ضریب توزیع دارو می‌گردد (۱۳). لیاو (۲۰۰۱) نشان داد که پس از تجویز محلول موضعی ۱۵/۸ میکروگرم بر میلی لیتر سیلدنافیل بر روی پوست بدون لایه شاخی موش، پس از ۱۵ دقیقه می‌توان دارو را در خون حیوان

1. Liaw

جست و جو نمود. این نتایج نشان داد که pH بین ۸ و ۱۱ بیشترین میزان نفوذ را دارا می باشد (۱۲).

با توجه به مزایای تجویز موضعی و عدم وجود لایه شاخی در ناحیه حشفه (glans)، در این پژوهش پس از فرمولاسیون ژل موضعی سیلدنافیل، در یک مطالعه بالینی دو سویه ناآگاه و کنترل شده با دارونما، اثر بخشی و عوارض شکل دارویی موضعی با قرص خوراکی مقایسه گردید.

مواد و روش ها

جهت فرمولاسیون ژل موضعی سیلدنافیل از کمک حلال‌های پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰، ۳۰۰، ۲۰۰، ایزوپروپیل الکل، گلیسرین و اتانول؛ پتاسیم هیدروژن فسفات به عنوان عامل بافره کننده و سود استفاده گردید. متیل و پروپیل پارابن به عنوان محافظ ضد میکروبی استفاده شد. کلیه مواد فوق از شرکت مرک آلمان تهیه گردید. از پلیمر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC K100M) اهدایی از شرکت Colorcon انگلستان استفاده شد. پودر سیلدنافیل سیترات توسط شرکت رازک اهدا گردید. جهت تجویز خوراکی دارو، قرص‌های سیلدنافیل شرکت روزدارو به بیماران تجویز گردید.

روش تهیه ژل

با استفاده از کمک حلال‌های ذکر شده، سیستم‌های مختلف حلال در آب و بافر ۷/۴ مورد مطالعه قرار گرفت. میزان حلالیت دارو در حلال‌های فوق با روش اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش در طول موج ۲۲۳ نانومتر و با استفاده از منحنی استاندارد (دارای رابطه خطی در محدوده غلظت ۱۰-۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر و $r^2 = 0/9997$) تعیین گردید.

HPMC K100M در سیستم حلال محافظت شده (متیل پارابن ۱۸/۰ درصد و پروپیل پارابن ۰/۲ درصد)

به مدت یک شبانه روز خیسانده شد. سیلدنافیل ۱ درصد (۱۵) پیش از اضافه نمودن پلیمر در سیستم حلال، با استفاده از همزن الکتریکی، با دور ۵۰۰ و بمدت ۳۰ دقیقه حل شد. پس از اختلاط نهایی و تهیه ژل، فرمولاسیون‌ها در تیوب بسته‌بندی شده و در سه دمای محیط، یخچال، و ۴۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد تا از نظر ویژگی‌های فیزیکی مورد ارزیابی قرار گیرد. آزاد سازی دارو از پایه ژل بصورت برون تنی (*in vitro*) مورد مطالعه قرار گرفت. فرمولاسیون‌های نهایی تازه تهیه شده و پس از بررسی محدودیت میکروبی (USP XXIV) وارد مطالعه بالینی گردید. دارونمای قرص سیلدنافیل نیز تهیه گردید.

کارآزمایی بالینی

مطالعه به صورت تصادفی کنترل شده (دسته بندی شده)، دوسونا آگاه، و درمقایسه با دارونما انجام پذیرفت. تعداد ۹۴ بیمار با تشخیص اختلال عملکرد نعوظ (ED) وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس علت بروز اختلالات نعوظ (جسمی، روانی و یا مختلط) و با توجه به محدوده سنی (کمتر از ۵۰ سال و بیش تر از ۵۰ سال) دسته بندی شدند. علل روانی براساس پرسش پزشک معاینه کننده بررسی گردید. بیماران دارای مشکلات آناتومیک در آلت تناسلی، سایر اختلالات جنسی، آسیب‌های نخاعی، دیابت، سکته مغزی (Stroke)، حمله قلبی در شش ماه گذشته، تحت درمان با نیترات‌های معدنی، مبتلایان به زخم معده، میگرن، اختلالات دید و التهاب بینی حساسیتی، وارد مطالعه نشدند.

تمامی بیماران توسط یک متخصص دستگاه ادراری- تناسلی مورد بررسی و پی گیری قرار گرفتند. بیماران گروه مورد، ژل ۱ درصد سیلدنافیل موضعی و دارونمای قرص دریافت نمودند. به بیماران گروه شاهد قرص سیلدنافیل (۱۰۰ میلی گرمی) و دارونمای ژل

دو گروه از مطالعه خارج شدند. از این تعداد ۹ بیمار از سایر داروها استفاده نموده بودند و ۵ بیمار نیز ادعا نمودند در طی دوره مطالعه به بیماری‌های دیگری مبتلا شده‌اند که بدین لحاظ از مطالعه خارج شدند

جدول شماره ۱: مقایسه ویژگی بیماران در دو گروه مورد و شاهد

ویژگی	مورد	شاهد
سن*		
میانگین (سن)	۴۷/۲	۵۰/۸
انحراف استاندارد	۱۰/۴۸	۱۲/۱۵
مدت ابتلا به ED*		
میانگین (ماه)	۱۷/۵	۱۸/۱
انحراف استاندارد	۸/۵۳	۷/۴۲
علت بروز ED		
جسمی	۱۷	۱۶
روانی	۲۳	۲۴
مختلط	-	-

* دو گروه از نظر سن و مدت ابتلا به عارضه اختلال عملکرد نعوظ ED همسان‌سازی شده بودند و اختلاف معنی داری از این دیدگاه بین دو گروه دیده نمی شد.

در گروه مورد (دریافت کننده ژل ۱ درصد سیلندنافیل و قرص دارونما) در ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد) نعوظ کامل، در ۵ بیمار نعوظ متوسط دیده شد. در ۳۰ بیمار (۷۵ درصد) نعوظ مشاهده نشد. در گروه شاهد (دریافت کننده قرص سیلندنافیل و ژل دارونما) نعوظ کامل در ۲۸ بیمار (۷۰ درصد)، نعوظ متوسط در ۶ بیمار (۱۵ درصد) و عدم بروز نعوظ در ۶ بیمار مشاهده گردید. آزمون کای - دو اختلاف معنی داری را بین دو گروه نشان داد ($P < 0/01$). نمودار شماره ۱ مقایسه نتایج فوق در دو گروه را نشان می دهد.

زمان شروع نعوظ در گروه مورد $3/6 \pm 7/4$ دقیقه (در افراد دارای نعوظ) پس از مصرف ژل مشاهده گردید،

موضعی تجویز گردید. قرص‌ها یک ساعت پیش از فعالیت جنسی تجویز گردید. حدود ۰/۵ گرم از ژل موضعی نیز پیش از فعالیت جنسی به مدت ۵ دقیقه بر روی ناحیه حشفه (glans) آلت تناسلی مالیده شد.

پاسخ درمانی در دو گروه بر اساس القاء نعوظ کامل (حفظ نعوظ در فعالیت جنسی)، متوسط (بروز نعوظ و عدم حفظ آن تا پایان دوره فعالیت جنسی)، و عدم بروز؛ و زمان شروع نعوظ در طی یک دوره ۲ هفته‌ای بررسی و پی گیری گردید. سردرد، عوارض گوارشی، التهاب بینی، اسهال، سوزش سردل، اختلالات دید و نعوظ دردناک (Priapism) عوارض جانبی بودند که مورد بررسی قرار گرفتند.

آزمون‌های تی - دانشجویی، و کای - دو جهت آنالیز آماری داده‌های به دست آمده مورد استفاده قرار گرفت و ارزش P کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

بیست و چهار سیستم حلال مورد مطالعه قرار گرفت و درصد حلالیت دارو در آن تعیین گردید. نتایج حاصل نشان داد که بافر حلالیت بیش تری در مقایسه با آب دارد و اتانول به عنوان بهترین کمک حلال انتخاب گردید. فرمولاسیون دارو با پلیمرهای مختلف صورت پذیرفت و بهترین نتیجه در ژل‌های تهیه شده با HPMC K100M مشاهده گردید. پس از بررسی پایداری فیزیکی فرمولاسیون‌های مختلف از پلیمر فوق و بررسی آزادسازی دارو، مناسب ترین فرآورده موضعی برای کارآزمایی بالینی انتخاب گردید (نتایج مربوطه نشان داده نشده است).

جدول شماره ۱ نشان دهنده ویژگی بیماران در دو گروه مورد و شاهد می باشد. چهارده بیمار در مجموع

فراورده مناسب، نیاز به مطالعات وسیعی می‌باشد، همواره آزمون‌های برون‌تنی می‌توانند دورنمای مناسبی را از فراورده به نمایش گذارند. بررسی‌های انجام شده در خصوص آزادسازی دارو بیانگر رهش ۹۰ درصد از دارو پس از ۱/۵ ساعت آزمون بود.

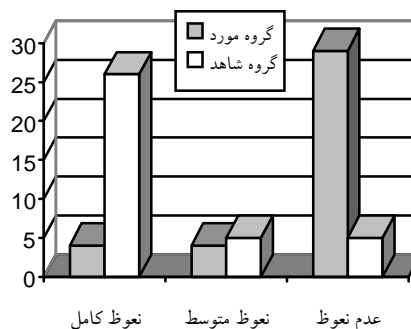
نتایج این مطالعه نشان داد که عملکرد شکل خوراکی دارو اختلاف معنی‌داری با فراورده موضعی دارد. اما از نظر زمان بروز نعوظ فراورده موضعی برتری کاملی را نسبت به فراورده خوراکی نشان داد. همان‌گونه که ذکر گردید اغلب داروها دارای جذب پوستی ناچیزی می‌باشند، داروی سیلدنافیل سیرتات نیز دارای جذب پوستی اندک بوده و مطالعات انجام شده تنها جذب دارو را از پوست فاقد لایه شاخی در موش نشان داده است (۱۲). بدین منظور از ناحیه حشفه (glans) جهت دارورسانی استفاده گردید. بنابراین علی‌رغم موفقیت درمانی کم‌تر نسبت به شکل خوراکی دارو، سرعت اثر دارو می‌تواند به عنوان یک عامل مناسب، در درمان اختلال عملکرد نعوظ (ED) مدنظر قرار گیرد.

بررسی عوارض جانبی در دو گروه مورد و شاهد بیانگر تفاوت شدت بروز عوارض جانبی می‌باشد. در حالی که تنها چهار مورد سردرد خفیف در افراد دریافت کننده ژل سیلدنافیل مشاهده گردید، در گروه شاهد دو مورد سردرد بسیار شدید دیده شد، به گونه‌ای که افراد فوق‌مجبور به کاهش مقدار دارو به نصف مقدار اولیه شدند و در یک مورد نیز به علت عدم برطرف شدن عارضه، دارو قطع گردید. یک مورد عارضه گوارشی شدید و اختلالات بینایی نیز در گروه شاهد مشاهده گردید. هیچ موردی از گر گرفتگی، احتقان بینایی، سوزش سردل و نعوظ دردناک در دو گروه مورد و شاهد مشاهده نگردید.

عارضه گوارشی ارتباط مستقیم با روش تجویز دارد و غلظت خونی پایین دارو در روش تجویز پوستی،

در حالی که این زمان در گروه شاهد $37/8 \pm 14/9$ بود ($P < 0/001$).

چهار مورد سردرد خفیف در گروه دریافت کننده ژل سیلدنافیل گزارش گردید که پس از حدود ۴ دقیقه بهبود یافته بود. در گروه شاهد دو مورد سردرد شدید گزارش شد. همچنین اختلال دید در یکی از بیماران دریافت کننده قرص سیلدنافیل مشاهده گردید. یک مورد سوءهاضمه (dyspepsia) شدید نیز در گروه شاهد دیده شد.



نمودار شماره ۱: مقایسه اثر سیلدنافیل بر نعوظ در دو روش تجویز موضعی و خوراکی

بحث

افزایش جریان خون شریانی در آلت تناسلی سبب ایجاد نعوظ می‌گردد، بنابراین مهار تخریب آنزیم cGMP-specific PDE5 می‌تواند سبب افزایش اثر نیتریک اکساید گردد. علی‌رغم اثرات اثبات شده تجویز خوراکی سیلدنافیل در اختلالات نعوظ، برخی بیماران بعلت تداخلات دارویی، عوارض جانبی و عدم پاسخ قادر به دریافت دارو نمی‌باشند. اشکال دارویی موضعی عملکرد تهاجمی کم‌تری در درمان اختلال عملکرد نعوظ (ED) دارند (۱۶). اگرچه برای دستیابی به یک

می‌تواند توجه‌کننده علت عدم بروز این عارضه در گروه مورد باشد. همچنین، سیلدنافیل علاوه بر مهار PDE5، که آنزیم هدف در درمان بیماران مبتلا به اختلال عملکرد نعوظ می‌باشد، اثرات مهاری اندکی نیز بر PDE6 دارد. با عنایت به این که این آنزیم نقش مهمی را در نور مجرای شبکه‌اب (Phototransduction) ایفاء می‌کند، مهار جزئی این آنزیم می‌تواند اختلالات دید را به دنبال داشته باشد (5). در این مطالعه نیز یک مورد اختلال دید مشاهده گردید، که فرد تمامی اشیاء را به رنگ آبی مشاهده می‌نمود. در این فرد کاهش مقدار دارو نیز مؤثر نیفتاد و بیمار مجبور به قطع دارو گردید. به نظر می‌رسد غلظت خونی پایین دارو در تجویز موضعی، این عارضه را به دنبال نداشته است؛ به هر حال مطالعات تکمیلی بیش‌تری در این خصوص مورد نیاز می‌باشد.

در سایر مطالعات، شیوع بیش‌تر عوارض جانبی در شکل خوراکی گزارش شده است و یکی از اصلی‌ترین عوارض قرص سیلدنافیل، سردرد ذکر شده است. به عنوان نمونه شیوع سردرد در مطالعه بیلور¹، به میزان ۲۵/۴ درصد و در مطالعه مورالس^۲ به میزان ۱۶ درصد گزارش شده است (۳). موارد بروز سردرد در بیماران دریافت‌کننده قرص سیلدنافیل در این مطالعه ۵ درصد بود. اختلالات بینایی در مطالعات ذکر شده به ترتیب ۵/۸ و ۳ درصد بود که تا حدودی با نتایج بدست آمده از این مطالعه شباهت داشت. در این مطالعه هیچ‌گونه موردی از سوزش سردل مشاهده نگردید، به نظر می‌رسد رعایت

سپاسگزاری

از خانم دکتر خرمی، مسؤول محترم شرکت ترگل شیمی جهت اهداء پلیمرهای هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) مورد استفاده، و از مدیر عامل محترم شرکت داروسازی رازک بخاطر اهداء پودر سیلدنافیل سیترات تشکر می‌گردد. همچنین از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که در تامین اعتبار مالی مورد نیاز این تحقیق مساعدت نمودند، قدردانی می‌گردد.

در بروز عوارض جانبی ضروری به نظر می‌رسد.

فهرست منابع

1. Thomas JA. Pharmacological aspects of erectile dysfunction, *Jap J Pharmacol* 2002; 89(2): 101-112.
2. Khan MA, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Sildenafil: urologist's view, *Curr Med Res Opin* 2000; 16(suppl1): S48-S58.
3. Moreira SG, Brannigan JRE, Spitz A, Orejuela FJ, Lipshultz LI, Kim ED. Side-

- effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice, *Urology* 2000; 56(3): 474-476.
-
1. Baylor
 2. Morales
4. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10: 69-74.
 5. Birch DG, Toler SM, Swanson WH, Fish GE, Laties AM. A double-blind placebo-controlled evaluation of the acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on visual function in subjects with early-stage age-related macular degeneration, *Am J Ophthalmolog* 2002; 133(5): 665-672.
 6. Kloner RA, Zusman RM. Cardiovascular effects of sildenafil citrate and recommendations for its use, *Am J Cardiol* 1999; 84(5B): 11N-17N.
 7. Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol* 2000; 86(2A): 57F-61F.
 8. Shakir SA, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England, *Br Med J* 2001; 322 (Mar 17): 651-652.
 9. Shuster J. Priapism with sildenafil citrate, *Hosp Pharm* 2000; 35(Sep): 937.
 10. Chen JS. Comparison of FDA reports of patient deaths associated with sildenafil and with injectable alprostadil, *Ann Pharmacother* 2001; 35(Mar): 285-288.
 11. Flores-Murrieta FJ, Hernandez CG, Soto GV, Herrera JE. Increased bioavailability of sildenafil in Mexican men, *JAMA* 2000; 283(Apr12): 1825-1826.
 12. Liaw J, Chang TW. Determination of transdermal sildenafil in nude skin by reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J Chromatogr B* 2001; 765: 161-166.
 13. Mitragotis S. Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery, *Pharm Res* 2000; 17(Nov): 1354-1359.
 14. Altiokka G, Atkosar Z, Sener E, Tuncel M. FIA of sildenafil citrate using UV-detection, *J Pharm Biomed Anal* 2001; 25(2): 339-342.
 15. Anon A. Formulations. *Indian J Nat Prod* 2001; 5(5): 373-383.
 16. McVary Y. Topical agents and erectile dysfunction: is there a place? *Curr Urolog Rep* 2002; 3(6): 471-476.