

EREKTİL DİSFONKSİYONLU HASTALARDA SİLDENAFİL TEDAVİSİNİ BIRAKMA NEDENLERİ

CAUSES OF SILDENAFIL CITRATE TREATMENT DISCONTINUATION IN PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION

Devrim TUĞLU*, M. Murad BAŞAR*, Ziya AKBULUT**, Sefa GÜNGÖR**, Ümit Y. TEKDOĞAN**, Ali ATAN**

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

** Ankara Numune Hastanesi 3. Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Although there are many methods in the treatment of erectile dysfunction, no one is successful and sufficient in all the patients. Sildenafil treatment has been found the most successful method among ED treatments. In spite of high efficacy of sildenafil, some patients still stop sildenafil treatment due to various reasons. The aim of the present study is to evaluate the causes of sildenafil citrate treatment discontinuation in the patients with erectile dysfunction.

Materials and Methods: A total of 217 patients who admitted to our outpatient clinic due to erectile dysfunction were included in the study. They were evaluated with a detailed medical and sexual history and physical examination. Erectile function was assessed with IIEF scores before and after the treatment. The patients' ages ranged from 22 to 74 years (52.3 ± 11.7). They suffered from erectile dysfunction for 34.3 ± 31.3 months (2-240 months). Sildenafil citrate 50 mg was given for a month. At the end of this period, patients were re-evaluated and questioned about the efficacy of sildenafil citrate, its' side effects and whether they wanted to continue the treatment or not. Later, sildenafil 100 mg was recommended to patients desiring to use higher dose of it, and they were questioned 4 week later. Finally, the efficacy and side effects of sildenafil was evaluated, and the causes of dropout were obtained from the patients who discontinued sildenafil treatment.

Results: At the 4th week control, sufficient erection was observed in 163 patients (75.1%), no erection was encountered in 54 patients (24.9%). Out of 163 patients, 131 (80.4%) who had sufficient erection with sildenafil left the treatment. The causes of discontinuation in these patients were the high price of the drug in 86 patients (65.6%), improvement of erection problem in 26 (19.8%), fear of asparagus news appearing in the media in 12 patients (9.2%), and side effects of sildenafil in 7 patients (5.3%). Of sildenafil failed patients (n: 54), 12 (22.2%) accepted to try sildenafil 100 mg, 42 (77.8%) did not accept to try sildenafil 100 mg. The reasons not to try sildenafil 100 mg for these patients were high prize in 20 patients (47.6%), consideration of penile prosthesis in 2 patients (3.2%), side effects of sildenafil 50 mg in 13 patients (30.9%), nothing for 7 patients (16.7%). At the end of the treatment period, only 35 (16.1%) patients continued to use sildenafil 50 or 100 mg, 182 patients (83.9%) left the treatment due to different causes. These causes were high prize in 108 patients (59.3%), improvement of erection quality in 26 patients (14.3%), side effects in 20 patients (10.9%), asparagus news in 12 patients (6.6%), inefficacy in 7 patients (3.8%), choosing other treatment alternatives in 2 patients (1.1%). The other 7 (3.8%) did not describe any cause. Side effects were headache in 15 patients (6.9%), sweating in 12 patients (5.5%), visual problems in 6 patients (2.8%) and chest pain in 4 patients (1.8%).

Conclusion: Although Sildenafil treatment is found very effective with acceptable side effects in the treatment of ED regardless to the etiology, discontinuation of the drug is very high. In this study, 80.4% of the patients in whom sildenafil treatment was successful left the treatment. The most important factor of this low ratio is the difficulty of buying the drug due to economic problems.

Key words: Erectile dysfunction, sildenafil, dropout

ÖZET

Çalışmanın amacı erektıl disfonksiyonlu hastalarda sildenafil tedavisini bırakma nedenlerini değerlendirmektir. 20 ile 74 yaşları arasında (ortalama yaş 52.3 ± 11.7) 34.3 ± 31.3 aydan beri erektıl disfonksiyon yakınması olan 217 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara bir ay için 50 mg sildenafil verildi ve bu süre sonunda tekrar değerlendirilerek sildenafil etkinliği, yan etkiler ve tedaviyi devam etmek isteyip istemedikleri sorgulandı. Yanıt alınamayan, ancak tedaviye devam etmek isteyen hastalara sildenafil 100 mg önerildi ve 4 hafta sonra tekrar kontrole çağrılarak aynı konular sorgulandı.

Dergiye Geliş Tarihi: 01.04.2005

Yayına Kabul Tarihi: 27.07.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

Dördüncü hafta kontrolünde yeterli ereksiyon 163 (%75.1) hastada izlendi. Elli dört (%24.9) hastada ise ereksiyon meydana gelmedi. İlaça yanıt veren 163 hastanın 131'i (%80.4) tedaviyi bıraktı. Sildenafil 50 mg'a yanıt vermeyen 54 hastanın 12'si (%22.2) 100 mg sildenafil kullanmayı kabul etti. Bu hastalardan 5'inde (%41.7) yeterli ereksiyon izlenirken, 7 hastada (%58.3) sonuç alınamadı. Sonuç olarak tedaviye alınan 217 hastanın sadece 35'i (%16.1) tedaviye devam ederken, 182 hasta (%83.9) çeşitli nedenler ile tedaviyi bıraktı. Bu nedenler ele alındığında 108 hasta (%59.3) ilacın fiyatı, 26 hasta (%14.3) ereksiyon kalitesindeki iyileşme, 20 hasta (%10.9) ortaya çıkan yan etkiler, 12 hasta (%6.6) medyada çıkan haberler nedeniyle ilaç kullanımından çekinme, 7 hasta (%3.8) kullanılan tüm dozlarda tedaviye yetersiz yanıt, 2 hasta (%1.1) başka tedavi uygulamasını tercih etme olarak belirtilirken, 7 hasta (%3.8) ise herhangi bir neden belirtmedi.

Sildenafil etiyoloji göz önüne alınmaksızın en etkin tedavi yöntemi olmasına rağmen kullanım oranı düşüktür. Bu düşük oranın en önemli faktörü ekonomik problemlere bağlı ilacın satın alınmasının zorluğudur.

Anahtar Kelimeler: Erektile disfonksiyon, sildenafil, tedaviyi bırakma

GİRİŞ

Erektile disfonksiyon (ED) cinsel ilişki için gerekli olan penil ereksiyonun sağlanmasında ve devam ettirilmesinde yetersizlik olarak tanımlanmakta ve 40-70 yaş arası erkeklerin %52'sinde izlenmektedir¹.

Erektile disfonksiyon tedavisinde çeşitli yöntemler denenmiş, ancak hiçbir yöntem her hasta için uygun ve yeterli bulunmamıştır. Çeşitli oral ajanlar ile vazodilatör ajanların intraüretral veya topikal uygulamaları istenilen sonucu vermemiş, intrakavernozal enjeksiyonlar ise invaziv olarak değerlendirilmiştir²⁻⁶. Bu sonuçlara bağlı olarak ED'nin medikal tedavisine yönelik olarak yeni arayışlar devam etmiştir. Ereksiyon mekanizmasının daha net anlaşılması, moleküler düzeyde etkili nörotransmitterlerin belirlenmesi ve nitrik oksit (NO)/cGMP/fosfodiesteraz (PDE) yolunun ortaya konulması ile ED'nin oral tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur⁷⁻¹⁰. Güçlü bir vazodilatör olan cGMP'nin yıkımını sağlayan PDE5'in aktivasyonunu inhibe eden PDE5 inhibitörlerinin geliştirilmesi ve ilaç olarak sildenafilin 1998 yılında piyasaya sürülmesiyle, medikal tedavide bugüne kadar en etkili ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır^{11,12}.

Yapılan bir klinik çalışmada, iki yıllık izlem sonunda ED nedeniyle sildenafil kullanan hastalarda memnuniyet oranı etiyolojiden bağımsız olmak üzere %95 oranında bulunmuştur¹³. Spesifik ED gruplarında sildenafilin klinik başarısı değerlendirildiğinde ise diabetes mellitusda %58, alkol kullanan olgularda %85, hipertansiyonlu hastalarda %83, sigara kullanımında %80, asemptomatik koroner arter hastalığı olanlarda %71, multiple sklerozlu hastalarda %89, spinal kord yaralanmalı hastalarda %60-79, radikal prostatektomili hastalarda %43 oranında başarılı sonuçlar bildirilmiştir¹⁴. Silde-

nafil kullanılmasına bağlı çıkabilecek yan etkiler PDE'lerin organizmadaki yerleşimleri ile ilişkilidir ve genellikle hafif-orta şiddette ve geçicidir. En sık izlenen yan etkiler baş ağrısı, yüzde kızarma, dispepsi, nazal konjesyon ve görme bozukluğudur¹².

Klinik olarak yüksek etkinlik oranına sahip olmasına rağmen, sildenafil kullanan ED'li hastaların %2.5-10'u değişik nedenlere bağlı olarak tedaviyi terk etmektedirler^{12,15}. Bu çalışmada, ED tanısı konulmuş ve sildenafil tedavisi gören hastalarda önerilen sildenafil tedavisi ile elde edilen yanıtlar, ilaca bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler ve eğer ilaç kullanılmıyor ise hastalarda tedaviyi bırakma nedenleri değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Erektile disfonksiyon yakınıması ile üroloji polikliniğine başvuran hastalar detaylı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF) formu tüm hastalara doldurularak skorları hesaplandı. Olağan biyokimyasal analizlere ilaveten LH, prolaktin, total ve serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyleri ölçüldü. Yapılan hormonal tetkiklerde hormonal patoloji saptananlar, instabil kardiyak hastalığı olanlar, son 6 ay içerisinde akut miyokart enfarktüsü veya koroner *by-pass* operasyonu geçirenler, çoklu antihipertansif medikal tedavi alanlar, nitrat kullananlar ve makrolid grubu antibiyotik kullanan hastalar tedavi dışı bırakıldı.

Bu değerlendirilmelerden sonra IIEF puanı 25 ve altı olan 22-74 yaşları arasında (ortalama yaş 52.3±11.7) 217 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara bir ay süreyle en az 4 doz sildenafil 50 mg tedavisi verildi. Tedavi öncesinde tüm hastalara sildenafil tedavisinin etkinliği, ilacın kullanım şekli, dikkat edilmesi gereken konular ve olası yan et-

kiler ile alınacak önlemler konusunda detaylı bilgi verildi. Bu süre sonunda kontrole çağırılarak sildenafilin etkinliği ve yan etkileri değerlendirildi. IIEF sorgulama formu doldurularak erektil kapasite puanlarında ortaya çıkan değişiklikler saptandı; ayrıca, hastaların tedaviye devam etmek isteyip istemedikleri sorgulandı. Sildenafil 50 mg'a yanıt vermeyen, ancak daha yüksek dozu denemeyi kabul eden hastalara 4 hafta süre ile 100 mg tedavi uygulandı ve bu süre sonunda hastalar tekrar sorgulanarak durumları değerlendirildi. Tüm kontrollerde hastalarda ortaya çıkan yan etkiler kaydedildi ve tedaviyi bırakan hastalarda bırakma nedenleri sorgulandı.

BULGULAR

Dört haftalık kontrol sonrasında hastaların 163'ünde (%75.1) sildenafil 50 mg ile yeterli ereksiyon izlenirken, 54 (%24.9) hastada yeterli yanıt elde edilemedi. İlaça yanıt veren 163 hastanın 26'sı (%15.9) kullanılan dozlar sonrasında spontan ereksiyon konusunda kendilerine güven kazandıklarını ve yeterli ereksiyon elde etmeye başladıklarını belirttiler.

Sildenafil 50 mg ile yeterli ereksiyon izlenen 163 hastanın 131'i (%80.4) elde edilen sonuçtan memnun olduklarını, ancak çeşitli nedenler ile ilaç kullanımına devam edemeyeceklerini belirttiler. Buna karşın, tedavinin etkili olduğu hastalardan sadece 32'si (%19.6, 32/163) tedaviye devam etti. İlacı kesen hastaların tedaviyi bırakma nedenleri değerlendirildiğinde 86 (%65.6, 86/131) hastada ilacın yüksek fiyatı, 26 (%19.8, 26/131) hasta ereksiyon probleminde iyileşme, 12 (%9.2, 12/131) hasta medyada çıkan bilimsel temele dayanmayan haberlerden korktukları için ve 7 hasta (%5.3, 7/131) ilaca bağlı yan etkiler olarak belirtildi.

Sildenafil 50 mg tedavisine yanıt vermeyen 54 hastanın 12'si (%22.2) 100 mg dozu denemeyi kabul ederken, 42 hasta (%77.8) ilacı kullanmak istemedi. Bu hastalarda tedaviye devam etmeme nedenleri 20 hastada (%47.6, 20/54) maliyet yüksekliği, 2 hastada penil protezin tercih edilmesi (%4.8, 2/54), 13 hastada (%30.9, 13/54) sildenafil 50 mg ile ortaya çıkan yan etkiler olarak saptanırken, 7 hasta (%16.7, 7/54) herhangi bir neden belirtmedi. Dört hafta sildenafil 100 mg kullanan 12 hastadan 5'inde (%41.7, 5/12) yeterli yanıt alınırken, 7 hastada (%58.3, 7/12) ereksiyon izlenmedi. Teda-

viye yanıt alınan 5 hastadan 2'si (%40, 2/5) maliyet nedeni ile tedaviye devam edemeyeceklerini belirttiler. Diğer 3 (%60, 3/5) hasta ise sildenafil 100 mg kullanmaya devam etti.

Sonuçta sildenafil 50 mg veya 100 mg tedavisi önerilen ve kontrol sorgulaması yapılan tüm olgular değerlendirildiğinde 217 hastanın sadece 35'i (%16.1, 35/217) 50 mg veya 100 mg sildenafil kullanmayı kabul ederken; 182 hasta (%83.9, 182/217) çeşitli nedenler ile tedaviyi bıraktı. Tüm hastalarda tedaviyi bırakma nedenleri ele alındığında 108 hasta (%59.3, 108/182) ilacın fiyatı, 26 hasta (%14.3, 26/182) ereksiyon kalitesindeki iyileşme, 20 hasta (%10.9, 20/182) ortaya çıkan yan etkiler, 12 hasta (%6.6, 12/182) medyada çıkan haberler nedeniyle ilaç kullanımından çekinme, 7 hasta (%3.8, 7/182) kullanılan tüm dozlarda tedaviye yetersiz yanıt, 2 hasta (%1.1, 2/182) başka tedavi uygulamasını tercih etme olarak belirtilirken, 7 hasta (%3.8, 7/217) ise herhangi bir neden göstermeksizin tedaviyi bıraktığını belirtti.

Yan etkiler sorgulandığında tüm hastaların 15'inde (%6.9) baş ağrısı, 12'sinde (%5.5) terleme, 6'sında (%2.8) görme problemi ve 4'ünde (%1.8) göğüs ağrısı izlendi.

TARTIŞMA

Sildenafil NO-cGMP siklusu içinde cGMP'nin yıkımını sağlayarak PDE Tip5'i ortadan kaldırır. Böylece hücre içi cGMP'de artış sağlayarak hem kavernozaal düz kas relaksasyonu gerçekleştirir hem de arteriyel dilatasyon ile ereksiyonu sağlar⁸⁻¹⁰. *In vitro* çalışmalarda, sildenafilin diğer izoenzim gruplarına (tip 2, 3, 4) göre PDE5'e karşı belirgin seçiciliğe sahip olduğu gösterilmiştir¹⁶⁻¹⁸. PDE5 inhibitörleri sistemik arter ve venlerdeki düz kas hücrelerinde de bulunduğundan, PDE5 inhibitörleri hafif vazodilatörler olarak işlev görür¹⁹.

Yapılan çalışmalarda, sildenafille bağlı yan etkiler geçici ve tolere edilebilir bulunmuştur. Vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, yüzde kızarıklık, sersemlik ve parlak ışıktaki görme problemleri gibi yan etkiler izlense de, bu sorunlara bağlı ilacı kesen hasta sayısı azdır¹². Carson ve arkadaşlarının bir çalışmasında, yan etkilere bağlı ilacı bırakma oranları sildenafil grubunda %3, plasebo grubunda %2.5 olarak bildirilmiştir²⁰. Üç yıllık izlem sonunda ise bu oran %7'ye çıkmıştır. Tran ve arkadaşları ise kardiyovasküler hastalıklı erkeklerde yaptıkları

bir çalışmada sildenafille bağlı yan etkilerle plasebo grubu arasında tedaviyi bırakma oranları arasında bir fark saptamamışlardır²¹.

Literatürde sildenafil bırakma oranlarıyla ilgili çalışmaların çoğunda sildenafilin etkinlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Aranda ve arkadaşlarının çalışmasında %0.7 oranında etkinlik kaybı, %0.7 araya giren hastalık, %3.6 tekrarlayan kontrollere gelmeme, %1.1 tedaviden korkma ve %1.4 hastada da yan etkilerden sildenafil tedavisini bırakma tespit edilmiştir²². Culley ve arkadaşları ise 2618 hastayı içeren çalışmalarında bir yıllık tedavi sonunda %96 oranında ereksiyondan memnuniyet ve %89 oranında tedaviye devam oranı saptamışlardır. İlk yıl izlem sonunda tedaviyi terk oranı %2 oranında yetersiz yanıt ile ilişkili bulunmuştur²³. Aynı hasta grubunun 3 yıllık izlemi sonunda ise %32 oranında tedaviyi bıraktıkları gözlenmiştir. Bunların %6.7'si tedaviyle ilişkili iken (%5.7'si yetersiz yanıt, %1 ilaca bağlı yan etkilerden dolayı), %25.3'ü tedaviyle ilişkisiz nedenlerden (tedaviyle ilişkisiz yan etkiler, takipten çıkma, tedavi protokolüne uymama) kaynaklanmaktadır. Bir yıllık tedavi sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise tedaviyi terk oranı %3 olarak bulunmuştur²⁴. Bu çalışmada en sık tedaviyi terk nedenleri %8.7 ile yetersiz yanıt, %5.2 ile partner isteksizliği, %4 ile ilaç yan etkisi olarak belirtilmiştir. Fagelman ve arkadaşlarının kısa takipli bir çalışmasında da hastaların %38'i verilen PDE5 inhibitör reçetesini tekrar yenilemedikleri ve bunun da nedeninin %83 oranında etki kaybından, %8 ilaca bağlı yan etkilerden dolayı olduğunu bildirmişlerdir²⁵.

Sildenafilin piyasaya sürülmesi ile medyada bu ilaca ait haberlere yer verilmiş ve bu haberler etkinlik ve ilaca bağlı ortaya çıkan yan etkiler üzerinde odaklanılmıştır. Bu durum hastalarda tedaviden büyük beklentilerin doğmasına ve sonuçta hayal kırıklığına yol açtığı gibi, olası yan etkilerden dolayı ilacı kullanmada çekinmeye de neden olmuştur. Bununla birlikte, ilaç hakkında yeterli bilgi birikimine sahip olmadan ilacın kullanımı veya ilacı daha önce eczane dışı ortamlardan ve tek tablet olarak aldığını ifade eden hastaların yorumlarına dayanarak olası sahte ilaçların kontrolsüz ve yetersiz dozda tüketimi ile ilacın etkili olmadığı durumlar hastanın tedaviye uyumunu etkileyen önemli faktörlerdir. Bu etkenler sonucunda silde-

nafil kullanan hastalarda tedaviyi terk etme oranları artış göstermiştir. İlacın kötü/yanlış kullanımını engellemeye yönelik olarak ülkelerin sağlık sistemleri tarafından ilaç ödemelerine yönelik getirilen önlemler ve kısıtlamalar da hastalara ek mali yük yaratmaktadır. Bugün sınırlı sayıda ülkede sildenafilin belirli hasta gruplarında sağlık sistemi tarafından finanse edilmesine izin verilmektedir. Gerek medya haberlerinin gerekse ilacın mali yükünün ilaç kullanımı üzerine etkili olup olmadığına yönelik literatürde herhangi bir çalışma yoktur.

Bizim çalışmamızda tedavinin etkili olduğu hastaların %80.4'ü (168/216) sildenafil tedavisini bırakmıştır. Literatürdeki çalışmalar ışığında en sık cinsel ilgi yokluğu veya cinsel ilişki için uygun zaman olmamasından kaynaklanan kullanım kısıtlılığı en sık tedaviyi bırakma nedenleri olarak bildirilirken, yüksek fiyat ve gelişen yan etkiler daha az hasta tarafından ifade edilmektedir²⁶. Bu çalışmada ise, en önemli tedaviyi bırakma nedeni %59.3 oranı ile ilacın maliyeti olarak saptanmıştır. Ereksiyon kalitesindeki düzelme ve yan etkiler nedeni ile tedaviyi terk etme oranları ise literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, ED yakınması ile başvuran hastalar ilaç etkinlik gösterse dahi ekonomik nedenlere bağlı olarak sildenafil kullanımına devam edememektedirler.

Sonuç olarak, sildenafil erektil disfonksiyon tedavisinde güvenilir ve etkili bir oral ajandır. İlaça bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler tolere edilebilir düzeydedir ve ilaç kullanımına etkisi sınırlıdır. İlacın kullanımı, etkinliği ve olası yan etkileri hakkında yeterli bilgilendirme ile hastaların medyada çıkan asılsız haberlere yönelik endişeleri düzeltilebilir. Ancak, ülkemiz şartları göz önüne alındığında sildenafil kullanımını kısıtlayan en önemli etkenlerden birinin ilacın maddi temininde yaşanan sıkıntılar olduğu gözlenmektedir.

Ek Bilgi: Bu çalışma *The 6th Congress of European Society for Sexual Medicine, İstanbul, 2003 Toplantısı*'nda sunulmuştur.

Bu çalışma herhangi bir medikal firmanın desteği altında gerçekleştirilmemiş ve çalışmanın yürütülmesi için yazarlar tarafından talepte bulunulmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al: Impotence and its medical and psychosocial correlates: Re-

SİLDENAFİL TEDAVİSİNİ BIRAKMA NEDENLERİ
(Causes of Sildenafil Citrate Treatment Discontinuation)

- sults of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 151: 54-61, 1994.
- 2- **Fallon B:** Intracavernous injection therapy for male erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 22: 833-45, 1995.
- 3- **Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ:** Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 28: 343-354, 2001.
- 4- **Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL, et al:** Disappointing initial results with the transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol*. 160: 2041-2046, 1998.
- 5- **Heaton JP, Morales A, Owen J, et al:** Topical glyceryl-trinitrate causes measurable penile arterial dilation in impotent men. *J Urol*. 143: 729-731, 1990.
- 6- **Montorsi F, Salonia A, Zanoni M, et al:** Current status of local penile therapy. *Int J Impot Res*. 14: 70-81, 2002.
- 7- **McDonald LJ, Murad F:** Nitric oxide and cyclic GMP signaling. *Proc Soc Exp Biol Med*. 211: 1-6, 1996.
- 8- **Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, et al:** Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev*. 52: 375-414, 2000.
- 9- **Corbin JD, Francis SH:** Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. *J Biol Chem*. 274: 13729-32, 1999.
- 10- **Burnett AL:** Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod*. 52: 485-489, 1995.
- 11- **Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M, et al:** Three-year update of sildenafil (Viagra) efficacy and safety. *Int J Clin Pract*. 55: 115-128, 2001.
- 12- **Morales A, Gingell C, Collins M, et al:** Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 10: 69-74, 1998.
- 13- **Geoff H, Lichfield UK:** Long-Term safety and efficacy after 2 years of Viagra (sildenafil citrate) treatment in erectile dysfunction. *J Urology* 161: A819, 1999.
- 14- **Kendirci M, Miroğlu M:** Oral Tedaviler Sildenafil (In) Kadioğlu A, Başar M.M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman M.Ö, Çayan S, Usta M.F, Kendirci M (eds): Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı, İstanbul, Türk Androloji Derneği. 187-206, 2004.
- 15- **Moore RA, Edwards JE, McQuay HJ:** Sildenafil (Viagra) for male erectile dysfunction: A meta-analysis of clinical trial reports. *BMC Urol*. 22: 6, 2002.
- 16- **Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al:** Sildenafil: An orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 8: 47-52, 1996.
- 17- **Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, et al:** Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol*. 159: 2164-71, 1998.
- 18- **Moreland RB, Goldstein I, Traish A:** Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci*. 62: 309-318, 1998.
- 19- **Kloner RA:** Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol*. 86(2A): 57F-61F, 2000.
- 20- **Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al:** The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: An update. *Urology*. 60: 12-27, 2002.
- 21- **Tran D, Howes LG:** Cardiovascular safety of sildenafil. *Drug Saf*. 26: 453-460, 2003.
- 22- **Aranda P, Ruilope LM, Calvo C, et al:** Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: Results of a Spanish national study. *Am J Hypertens*. 17: 139-145, 2004.
- 23- **Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al:** The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: An update. *Urology*. 60: 12-27, 2002.
- 24- **Hackett GI, Milledge D:** A Twelve month follow-up of 260 consecutive patients Prescribed Sildenafil (August 99-August 2000) following UK regulations on restricted use. The 4th Congress of The European Society for Sexual and Impotence Research; Rome, Italy; September 30-October 3, P160, 2001.
- 25- **Fagelman E, Fagelman A, Shabsigh R:** Efficacy, safety and use of sildenafil in urologic practice. *Urology* 55: 1141-1144, 2001.
- 26- **Klotz T, Mathers M, Klotz R, et al:** Why do patients with erectile dysfunction abandon effective therapy with sildenafil (Viagra®)? *Int J Impot Res*. 17: 2-4, 2005.