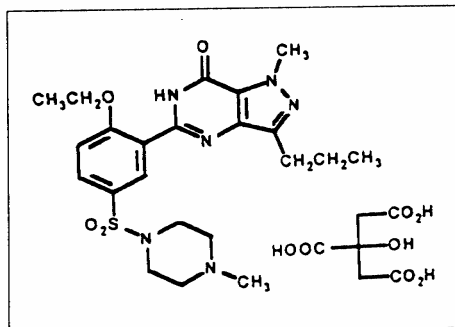


سیلدنافیل سیترات

دکتر مجتبی سرکندی



فارماکولوژی بالینی

مکانیسم عمل - مکانیسم فیزیولوژی نعوظ
شامل آزاد سازی نیتریک اکسید (NO) در اجسام غاری به هنگام تحریک جنسی می باشد. سپس، NO آنزیم گوانیلات سیکلاز را فعال می کند، فعال شدن این آنزیم به نوبه خود منجر به افزایش منوفسفات گوانوزین حلقوی (cGMP) و شل

اولین قرص خوراکی برای درمان ناتوانی جنسی در ۲۷ مارس سال ۱۹۹۸ به تصویب FDA رسید. سیلدنافیل به صورت مستقیم نمی تواند منجر به نعوظ شود، بلکه پاسخ به تحریک جنسی را تحت تاثیر قرار می دهد. این دارو با افزایش اثر شل کنندگی عضله صاف نیتریک اکسید عمل می کند (۱).

ملح سیترات سیلدنافیل مهارکننده انتخابی فسفودی استراز نوع (PDE5) می باشد. نام شیمیایی این دارو:

۱- [۲- (۶-دی هیدرو-۱-متیل-۷-اکسو-۳-پروپیل-۱-پیرازولول [۴،۳-d] پیریمیدین-۵-یل)-۴-اتوکسی فنیل] سولفونیل-۴-متیل پیرازین سیترات است و دارای ساختمان زیر می باشد (۲):



پلاکت‌ها، عضلات صاف احشا، عروق و عضله اسکلتی وجود دارد. مهار PDE5 در این بافت‌ها می‌تواند دلیلی برای افزایش اثر ضد تجمعی پلاکت‌ها، مهار تشکیل ترمبوز پلاکتی و اتساع شریانی-وریدی محیطی باشد (۳).

متابولیسیم و فارماکوکینتیک

سیلدنافیل بعد از مصرف خوراکی، به سرعت جذب می‌گردد و فراهیمی زیستی مطلق آن ۴۰ درصد است. فارماکوکینتیک دارو در محدوده مقدار مصرف توصیه شده متناسب با دوز است. به‌طور کلی، دفع آن از طریق متابولیسیم کبدی (به صورت عمده سیتوکروم P450 3A4) می‌باشد و به یک متابولیت فعال با خواصی شبیه به خود سیلدنافیل تبدیل می‌گردد. مصرف هم‌زمان مهارکنندگان قوی سیتوکروم P450 3A4 (اریسترومایسین، کتوکونازول و ایتراکونازول) و مهارکننده غیراختصاصی CYP (سایمتیدین) با افزایش سطح پلاسمایی دارو همراه می‌باشد. نیمه عمر سیلدنافیل و متابولیت آن در حدود ۴ ساعت است.

میانگین غلظت پلاسمایی سیلدنافیل بعد از مصرف تک دوز سیلدنافیل به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم در داوطلبان سالم مرد در نمودار (۱) بیان شده است.

جذب و توزیع

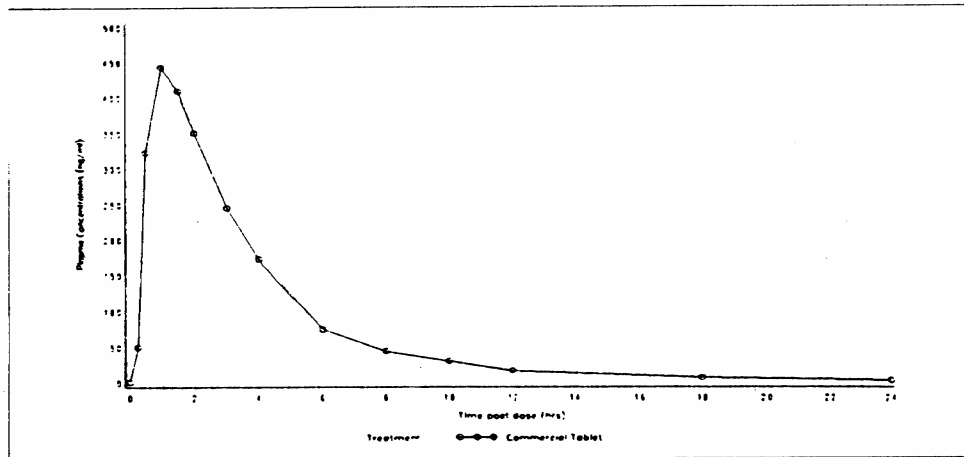
سیلدنافیل به سرعت جذب می‌شود. حداکثر غلظت پلاسمایی، ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه (میانگین ۶۰ دقیقه) بعد از مصرف دوز خوراکی در افراد

شدن عضله صاف در اجسام غاری می‌گردد. سیلدنافیل هیچ اثر شل‌کنندگی مستقیمی بر اجسام غاری ایزوله ندارد اما با مهار PDE5 که مسئول تخریب cGMP در اجسام غاری است، اثر نیتریک اکسید را افزایش می‌دهد. هنگامی که تحریک جنسی باعث آزادسازی موضعی NO می‌شود، مهار PDE5 توسط سیلدنافیل منجر به افزایش مقدار cGMP در اجسام غاری و در نتیجه شل شدن عضلات صاف، پرگردیدن فضاهای درون اجسام غاری با خون، افزایش فشار خون داخل اجسام غاری و نعوظ می‌شود. چنانچه تحریک جنسی (آزادسازی موضعی NO) وجود نداشته باشد، سیلدنافیل اثری ندارد (۱، ۲، ۳).

مطالعات *in vitro* بیانگر اثر انتخابی

سیلدنافیل بر PDE5 هستند. اثر دارو بر PDE5 بسیار قویتر از سایر فسفودی استرازاها می‌باشد (اثر دارو بر PDE5 بیش از ۸۰ برابر اثر آن بر PDE1، ۱۰۰۰ برابر اثر بر PDE2 و PDE4 می‌باشد). اثر انتخابی دارو بر PDE5 به میزان ۴۰۰۰ برابر اثر آن بر PDE3 بسیار مهم است، زیرا PDE3 در کنترل انقباض قلبی دخیل می‌باشد. اثر دارو بر PDE5 ۱۰ برابر اثر آن بر PDE6 (آنزیم موجود در قرنیه) است و این میزان کم انتخابی بودن علتی برای اشکال در بینایی رنگی به هنگام استفاده مقدار زیاد سیلدنافیل یا بالا بودن مقدار دارو در پلاسمای می‌باشد (۳).

علاوه بر عضلات صاف اجسام غاری، PDE5 به مقدار کم در بعضی بافت‌ها مثل



نمودار ۱- میانگین غلظت پلاسمایی سیلدنافیل در داوطلبان سالم مرد

سیلدنافیل است. غلظت پلاسمایی این متابولیت تقریباً ۴۰ درصد غلظت پلاسمایی سیلدنافیل می‌باشد به گونه‌ای که ۲۰ درصد اثر فارماکولوژی سیلدنافیل به خاطر متابولیت آن است.

سیلدنافیل بعد از مصرف خوراکی یا داخل وریدی به صورت متابولیت از طریق مدفوع (تقریباً ۸۰ درصد دوز خوراکی) و به میزان کمتری از راه ادرار (تقریباً ۱۳ درصد دوز خوراکی) دفع می‌گردد (۴).

فارماکوکینتیک در جمعیت‌های خاص

۱- افراد مسن

در داوطلبان سالم مسن (۶۵ سال یا بیشتر) میزان کلیرانس دارو کاهش می‌یابد و در مقایسه با افراد گروه سنی ۴۵-۱۸ سال (داوطلبان جوان

ناشتا به دست می‌آید. وقتی سیلدنافیل با غذایی دارای چربی زیاد مصرف می‌شود، سرعت جذب کاهش می‌یابد، میانگین تاخیر در T_{max} ، ۶۰ دقیقه و میانگین کاهش در C_{max} ، ۲۹ درصد می‌باشد. حجم توزیع دارو ۱۰۵ لیتر است که دلالت بر توزیع دارو در بافت‌ها می‌کند. سیلدنافیل و متابولیت عمده آن N -دزمتیل تقریباً به میزان ۹۶ درصد به پروتئین‌های پلاسما اتصال می‌یابند. **متابولیسم و دفع**

سیلدنافیل اغلب توسط ایزوآنزیم‌های میکروزومی کبدی، $CYP3A4$ (مسیر عمده) و $CYP2C9$ پاک می‌شود. مهمترین متابولیت آن در گردش خون N -دزمتیل می‌باشد که به نوبه خود متابولیزه می‌گردد. این متابولیت دارای اثر انتخابی مشابه سیلدنافیل بر PDE می‌باشد و اثر N -دزمتیل بر $PDE5$ تقریباً ۵۰ درصد



دارونما و دوسوکور که بیماران مبتلا به اختلال عملکرد نعوظی (چه سایکروژنیک، چه عضوی) در آن شرکت داشتند و میزان نعوظ برحسب سختی آلت و مدت طول نعوظ با دستگاهی به نام Rigiscan (به طور کلی، مطالعات خواب بیانگر آن هستند که مردان در موقع خواب از هنگام تولد تا زمان مرگ، هر ۹۰ دقیقه دارای نعوظ می باشند که سه تا ۵ بار در شب اتفاق می افتد، زمان دوام آن ۱۵ تا ۳۰ دقیقه است و شدت و سختی معینی دارد. بیماران مبتلا به اختلال عملکرد نعوظ با منشا سایکولوژیک دارای ریتم حیاتی (biorhythm) طبیعی هستند، در حالی که بیماران مبتلا به این اختلال با منشا عضوی، در بسامد، شدت یا مدت نعوظ به هنگام خواب دارای اشکال می باشند. با Rigiscan می توان فراسنج های گوناگون نعوظ به هنگام خواب را اندازه گرفت. [بعد از تجویز سیلدنافیل در مقایسه با دارونما اندازه گیری شد. اغلب مطالعه ها، اثر بخشی سیلدنافیل را تقریباً ۶۰ دقیقه پس از مصرف ارزیابی کرده اند و ارزیابی نعوظ با Rigiscan بیانگر آن است که میزان نعوظ با افزایش مقدار مصرف دارو و غلظت پلاسمایی آن همبستگی مستقیم دارد. محدوده زمانی که دارو دارای اثر می باشد، فقط در یک مطالعه ارزیابی گردیده است، یافته های حاصل از این مطالعه بیانگر آن می باشند که اثر دارو تا ۴ ساعت باقی می ماند اما پاسخ نسبت به ساعت دوم تقلیل پیدا می کند.

و سالم) میزان غلظت پلاسمایی آزاد دارو، ۴۰ درصد بیشتر است.

۲- افراد مبتلا به عدم کفایت کار کلیه

در داوطلبان با نقص کلیوی خفیف (کلیرانس کراتینین برابر با ۸۰-۵۰ میلی لیتر در دقیقه) و متوسط (کلیرانس کراتینین برابر با ۴۹-۳۰ میلی لیتر در دقیقه)، فارماکوکینتیک تک دوز خوراکی سیلدنافیل (۵۰ میلی گرم) تغییری نمی کند. در داوطلبان با نقص کلیوی شدید (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه)، کلیرانس سیلدنافیل کاهش می یابد و سطح زیر منحنی (Auc و Cmax در مقایسه با داوطلبان هم سن بدون نقص کلیوی) تقریباً دو برابر می شود.

۳- عدم کفایت کار کبد

در داوطلبان با سیروز کبدی، کلیرانس سیلدنافیل کاهش می یابد که در مقایسه با داوطلبان هم سن بدون نقص کبدی، سطح زیر منحنی به میزان ۸۴ درصد و Cmax به میزان ۴۷ درصد افزایش پیدا می کند.

بنابراین، سن بیش از ۶۵ سال، نارسایی شدید کلیوی و نارسایی کبدی با افزایش سطح پلاسمایی دارو همراه هستند. در این بیماران، دوز شروع مصرف باید به ۲۵ میلی گرم تقلیل یابد (۴).

فارماکودینامی

اثر بر پاسخ نعوظی

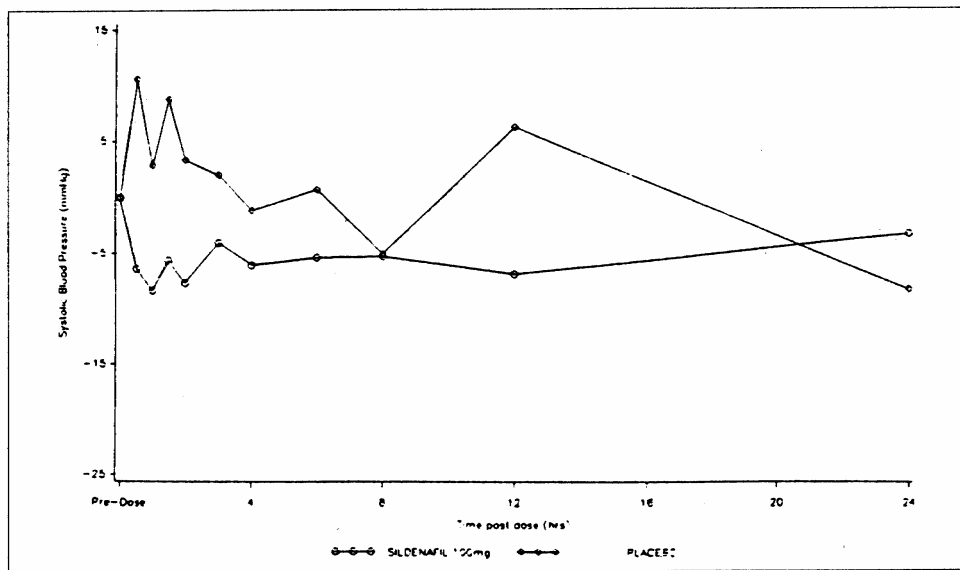
در هشت مطالعه متقاطع کنترل شده با

اثر بر روی فشار خون

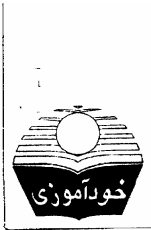
تک دوز خوراکی سیلدنافیل (۱۰۰ میلی گرم) باعث کاهش فشار خون در حالت درازکش (میانگین حداکثر کاهش $\frac{8/4}{5/5}$ میلی متر جیوه) می‌شود. کاهش فشار خون، ۱ تا ۲ ساعت بعد از مصرف دارو قابل توجه است و پس از ۸ ساعت در مقایسه با دارونما اختلافی ندارد (نمودار ۲). اثرات مشابه بر روی فشار خون در هر سه دوز ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم دیده شده است، بنابراین اثرات مربوط به دوز یا میزان پلاسمایی دارو نمی‌باشد. کاهش فشار خون در افرادی که به طور هم زمان نیترات مصرف می‌کنند، شدیدتر است.

اثر بر روی فراسنج‌های قلبی

تک دوز خوراکی سیلدنافیل تا میزان ۱۰۰ میلی گرم بر روی ECG طبیعی داوطلبان سالم مرد تغییر بالینی آشکاری به وجود نمی‌آورد. مطالعات بیانگر اثر سیلدنافیل بر روی برون‌ده قلبی می‌باشند. یک مطالعه مقدماتی کوچک به صورت باز و کنترل نشده بر روی ۸ بیمار مبتلا به ایسکمی قلبی که بر روی آنها کاتتریزاسیون Swan - Ganz به عمل آمده بود، انجام گرفت. در این بررسی، طی چهار بار انفوزیون داخلی وریدی، ۴۰ میلی گرم سیلدنافیل تجویز شد.



نمودار ۲ - میانگین تغییرات فشارخون سیستولی در حالت نشسته نسبت به میزان پایه در داوطلبان سالم مصرف کننده سیلدنافیل و دارونما



می‌آید که زمان رسیدن به حداکثر اثر آن تقریباً با زمان حصول حداکثر غلظت یکسان می‌باشد و احتمالاً به خاطر مهار PDE6 است. در بررسی با دوز دو برابر میزان مصرف توصیه شده، هیچ‌گونه اثر آشکاری بر الکترو رتینوگرام، فشار داخل چشم و اندازه مردمک وجود نداشت (۳، ۴).

مطالعات بالینی

در بررسی‌های بالینی، سیلدنافیل به خاطر اثرش در توانا ساختن مردان مبتلا به اختلال

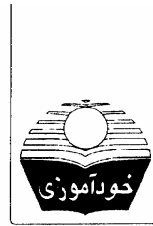
یافته‌های حاصل از این مطالعه در جدول (۱) خلاصه گردیده‌اند. میانگین فشار خون سیستولی و دیاستولی به ترتیب تا ۷ و ۸ درصد در مقایسه با میزان پایه کاهش می‌یابد. میانگین مقادیر فشار بطن راست، شریان ریوی و برون ده قلبی در حال استراحت به ترتیب به میزان ۲۸، ۲۸ و ۷ درصد کاهش می‌یابند.

اثر بر بینایی

با تک دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم، نقص تشخیص رنگ (آبی / سبز) گذرای به وجود

جدول ۱ - اطلاعات همودینامیک در بیماران مبتلا به ایسکمی قلبی بعد از تزریق داخل وریدی ۴۰ میلی گرم سیلدنافیل

۴ دقیقه پس از تمرین		استراحت		حالت شاخص
سیلدنافیل $\bar{x} \pm SD$	پایه $\bar{x} \pm SD$	سیلدنافیل $\bar{x} \pm SD$	پایه $\bar{x} \pm sn$	
$27/8 \pm 15/3$	$26 \pm 13/7$	$6/5 \pm 4/3$	$8/1 \pm 5/1$	PAOP (میلی مترجیوه) (n=8)
$38/7 \pm 13/2$	$39/4 \pm 12/9$	$12/1 \pm 3/9$	$16/7 \pm 4$	میانگین PAP (میلی مترجیوه) (n=8)
$187/8 \pm 30$	$199/5 \pm 37/4$	$140/6 \pm 16/5$	$150/4 \pm 12/4$	SAP سیستولی (میلی مترجیوه) (n=8)
$79/5 \pm 9/4$	$84/6 \pm 9/7$	$65/9 \pm 10$	$73/6 \pm 7/8$	SAP دیاستولی (میلی مترجیوه) (n=8)
$10/2 \pm 3/5$	$11/5 \pm 2/4$	$5/2 \pm 1/1$	$5/6 \pm 0/9$	برون ده قلبی (limin) (n=8)
$99 \pm 20/4$	$101/9 \pm 11/6$	$66/9 \pm 12$	$67 \pm 11/1$	ضربان قلب (در دقیقه) (n=8)

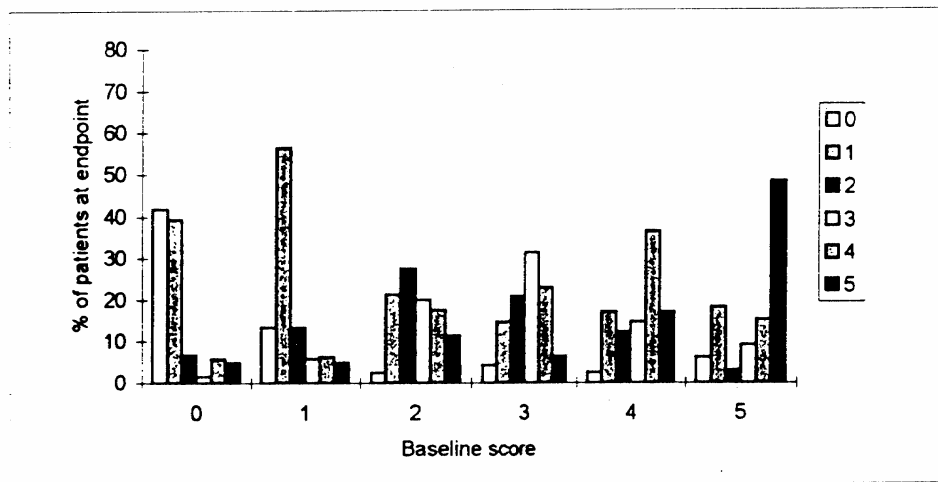


طریق ارزیابی گردیده است. اندازه‌گیری اولیه در مطالعات ابتدایی، پرسش‌نامه عملکرد جنسی [شاخص بین‌المللی عملکرد نعوظ (IIEF)] بود که طی چهار هفته درمان با دارو (در ابتدا، به هنگام پی‌گیری در هفته‌های دوم و سوم و در پایان درمان) پر می‌شد. نتایج بیانگر آن هستند که علی‌رغم میزان پایه نعوظ، این عملکرد در بیمارانی که سیلدنافیل مصرف کرده‌اند، در مقایسه با دارونما، بهبود یافته است (نمودار ۳).

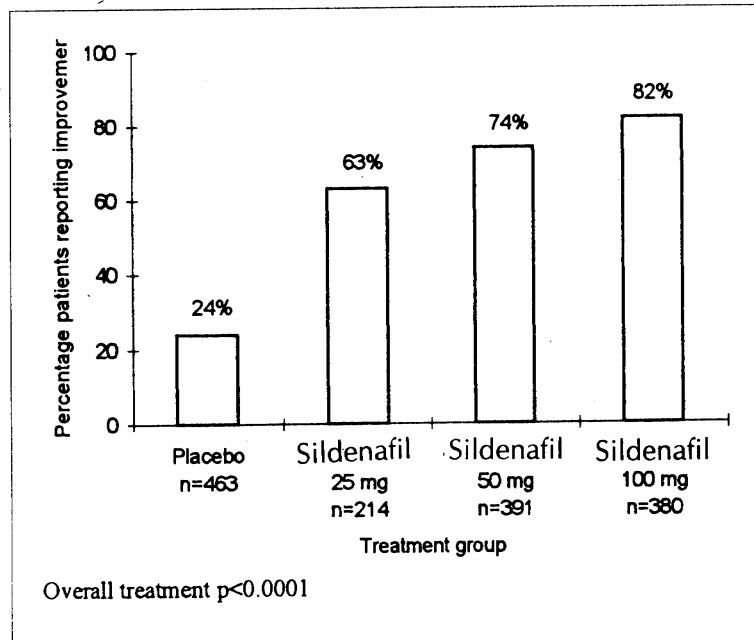
یافته‌های حاصل از مطالعه با دوزهای متغیر که بر روی ۶۴۴ نفر انجام گرفت (اغلب بیماران سرانجام به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم رسیدند)، در نمودار [۴] بیان شده است.

عملکرد نعوظ جهت حصول و ابقای کافی و رضایت بخش نعوظ مورد مطالعه قرار گرفت. سیلدنافیل ابتدا با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم در ۲۱ کار آزمایی بالینی کنترل شده با دارونما، دوسوکورو تصادفی به مدت ۶ ماه و با طراحی‌های گوناگون (دوز ثابت، متقاطع، موازی و ...) بررسی شد. سپس، برای بیش از ۲۰۰۰ بیمار در محدوده سنی ۱۹ تا ۲۷ سال با دلایل مختلف اختلال عملکرد نعوظ (عضوی، سایکونیک، مختلط) و در میانگین زمانی ۵ سال تجویز گردید. در تمام ۲۱ کار آزمایی بالینی اولیه، یافته‌ها بیانگر آن هستند که سیلدنافیل در مقایسه با دارونما، باعث بهبود نعوظ می‌شود.

اثر بخشی سیلدنافیل در اکثر مطالعات به چندین



نمودار ۳- اثر سیلدنافیل و دارونما بر ابقای نعوظ براساس امتیازات پایه



نمودار ۴- توزیع فراوانی بیماریانی که نعوظ آنها اصلاح یافته است.

بیماران در مطالعه‌های گوناگون دارای درجات متفاوتی از اختلال عملکرد نعوظ بودند. یک سوم تا یک دوم بیماران در این مطالعه، حداقل یک بار در ۴ هفته مقاربت جنسی موفق داشتند. در بسیاری از بررسی‌ها (چه با دوز ثابت و چه با دوز متغیر) نکات با اهمیت روزانه در فرم خاصی ثبت می‌شد که بررسی ۱۶۰۰ فرم خاص روزانه بیانگر بهبود وابسته به درمان در عملکرد جنسی بود (۱/۳ در مقابل ۰/۴ برای دارونما). طی ۲ تا ۶ ماه از معالجه دوسوکور یا مطالعه‌های طولانی‌تر از نوع باز (حدود یک سال)، ۸۸ درصد بیماران گزارش کردند که سیلدنافیل نعوظ آنها

را بهبود بخشیده است.

در یک مطالعه تصادفی، دوسوکور کنترل شده با دارونما که بر روی ۲۶۸ بیمار مبتلا به اختلال عملکرد نعوظ به خاطر دیابت ملیتوس انجام گرفت، بیماران مقدار داروی خود را با ۵۰ میلی‌گرم شروع نمودند و اجازه داشتند که این مقدار را تا ۱۰۰ میلی‌گرم بالا ببرند یا تا ۲۵ میلی‌گرم کاهش دهند. در پایان بررسی، تمام بیماران مقدار مصرف داروی خود را ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم ذکر کردند و در مقایسه با دارونما، بهبود معنی داری در میزان ابقای نعوظ مشاهده گردید. یافته‌های تام این بررسی، بیانگر بهبود



نعوظ در مقایسه با دارونما (۵۷ درصد در مقابل ۱۰ درصد) و موفقیت آمیز بودن مقاربت جنسی در گروه مصرف کننده سیلدنافیل در مقایسه با دارونما (۴۸ درصد در مقابل ۱۲ درصد) می باشد.

پژوهش دیگری به صورت دوسوکور، متقاطع، کنترل شده با دارونما و با دوز متغیر (تا ۱۰۰ میلی گرم) بر روی ۱۷۸ نفر مبتلا به اختلال عملکرد نعوظ به دلیل آسیب به طناب نخاعی انجام گرفت. در این مطالعه نیز در مقایسه با دارونما، بهبود نعوظ (۸۲ درصد در مقابل ۱۲ درصد) و موفقیت آمیز بودن مقاربت جنسی (۵۹ درصد در مقابل ۱۳ درصد) مشاهده گردید.

مرور مطالعات بر روی گروه های مختلف جمعیتی بیانگر اثربخشی دارو بدون در نظر گرفتن شدت، اتیولوژی، نژاد و سن بیماران می باشد و در گروه های وسیعی از مبتلایان به اختلال عملکرد نعوظ شامل افراد با سابقه بیماری شریانی کرونری، هیپرتانسیون، بیماری های قلبی، بیماری عروق محیطی، دیابت ملیتوس، افسردگی، پیوند بای پس شریان کرونری (CABG)، پروستاتکتومی، صدمات طناب نخاعی و افرادی که داروهای آنستی دپرسانت / آنستی سایکوتیک و آنتی هیپرتنسیو / مدرها مصرف می کنند موثر است (۲،۴).

موارد مصرف و کاربرد

سیلدنافیل برای درمان اختلال عملکرد نعوظ

کاربر دارد (۳).

موارد منع مصرف

به خاطر اثر دارو بر روی مسیر NO/cGMP، سیلدنافیل اثر نیترات ها را تقویت می کند و استفاده آن در بیمارانی که نیترات های آلی مصرف می نمایند (به صورت منظم و یا متناوب) منع دارد. براساس فارماکوکینتیک دارو مقادیر پلاسمایی میزان ۱۰۰ میلی گرم دارو به صورت خوراکی در داوطلبان سالم پس از ۲۴ ساعت، ۶۵ ng/ml می باشد. در بیماران با سن بیش از ۶۵ سال، نارسایی کبدی (سیروز)، نارسایی شدید ریوی (کراتینین کلیرانس کمتر از ۳۰ ml/min) و مصرف هم زمان مهارکنندگان قوی سیتوکروم P450 3A4 (اریترومایسین)، مقادیر پلاسمایی ۱۰۰ میلی گرم سیلدنافیل به صورت خوراکی، ۳ تا ۸ برابر بیشتر از داوطلبان سالم است. سیلدنافیل در افرادی که نسبت به هر کدام از مواد فرمولاسیون دارو حساسیت دارند، نیز دارای منع مصرف می باشد (۵).

هشدار

عوارض قلبی فعالیت جنسی در بیماران با سابقه بیماری قلبی وجود دارد. بنابراین، درمان اختلال عملکرد نعوظ، شامل سیلدنافیل، نباید در این گونه افراد که فعالیت جنسی به خاطر مشکلات قلبی برای آنان خطرناک است، صورت پذیرد. سیلدنافیل دارای خواص گشادکنندگی عروقی می باشد که منجر به کاهش گذرای فشار خون در



در یک مطالعه، تداخل اثر دو داروی سیلدنافیل (با مقدار مصرف ۱۰۰ میلی گرم) و آملودیپین (۵ یا ۱۰ میلی گرم) در درمان بیماران مبتلا به هیپرتانسیون بررسی شد. یافته‌های حاصل از این مطالعه بیانگر آن هستند که مصرف هم‌زمان این دو دارو یا مقادیر مصرف مذکور باعث کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی به ترتیب به میزان ۸ و ۷ میلی جیوه می‌گردد.

سیلدنافیل در بیماران مبتلا به اختلال‌های خون‌ریزی با زخم معده فعال بررسی نشده و مشخص نیست که مصرف دارو بدون اشکال باشد.

سیلدنافیل در بیمارانی که دچار تغییر شکل آناتومی آلت تناسلی گردیده‌اند یا در بیماران مستعد به پریاپیسم (کم‌خونی داسی شکل، لوسمی، مولتیپل میلوم) باید با احتیاط مصرف شود.

اثر بخشی و سلامت استفاده توأم سیلدنافیل با درمان‌های دیگر اختلال عملکرد نعوظ مطالعه نگردیده است. بنابراین، مصرف توأم این داروها توصیه نمی‌شود.

در انسان، سیلدنافیل اثری بر زمان خون‌ریزی به هنگام مصرف تنها یا توأم با آسپرین ندارد. بررسی‌های *in vitro* با پلاکت‌های انسانی بیانگر آن است که سیلدنافیل اثر ضد تجمعی سدیم نیتروپروساید را تقویت می‌کند. مصرف توأم هپارین با سیلدنافیل، اثر تجمعی بر زمان خون‌ریزی در خرگوش

حالت درازکش در داوطلبان سالم می‌گردد. بنابراین، پزشکان باید با در نظر گرفتن بیماری قلبی - عروقی بیماران خود به خصوص به هنگام فعالیت جنسی، نسبت به تجویز دارو اقدام نمایند.

در مورد اثربخشی سیلدنافیل در گروه‌های زیر هیچ اطلاعات بالینی کنترل شده‌ای وجود ندارد و در این گروه‌ها دارو باید با احتیاط مصرف گردد:

■ بیمارانی که دچار انفارکتوس میوکارد، حمله قلبی یا آریتمی مهلک طی ۶ ماه اخیر هستند.

■ افراد مبتلا به هیپرتانسیون (کمتر از ۹۰/۵۰) یا هیپرتانسیون (بیشتر از ۱۷۰/۱۱۰) در حال استراحت.

■ افراد با نارسای قلبی یا بیماری شریانی کرونری

■ بیماران مبتلا به رتینیت پیگمانتوز

گاهی نعوظ طولانی‌تر از ۴ ساعت و پریاپیسم (نعوظ‌های دردناک بیش از ۶ ساعت) مشاهده گردیده است. در مواردی که نعوظ بیش از ۴ ساعت به طول بیانجامد، بیماران باید به دنبال کمک‌های فوری پزشکی باشند. چنانچه پریاپیسم به سرعت معالجه نشود، آسیب بافت آلت و از دست دادن توانایی فعالیت جسمی به صورت دائمی روی می‌دهد (۵، ۳).

احتیاط

قبل از تجویز سیلدنافیل، بسیار مهم است که به یاد داشت:

بیهوش شده دارد اما این تداخل در انسان مطالعه نگردیده است (۵).

تداخل‌های دارویی

۱- اثر داروهای دیگر بر سیلدنافیل

الف - بررسی‌های *in vitro*: متابولیسم سیلدنافیل به طور عمده توسط آنزیم ایزوفرم 3A4 و به طور جزئی توسط 2C9 صورت می‌پذیرد. بنابراین، مهارکنندگان این ایزوآنزیم‌ها ممکن است باعث کاهش کلیرانس سیلدنافیل گردند.

ب - بررسی‌های *in vivo*: سایمتیدین (۸۰۰ میلی‌گرم) یک مهارکننده غیراختصاصی CYP، باعث افزایش غلظت پلاسمایی سیلدنافیل به هنگام تجویز هم زمان ۵۰ میلی‌گرم سیلدنافیل به داوطلبان سالم شد.

مصرف هم زمان سیلدنافیل با ۵۰۰ میلی‌گرم اریترومايسين (مهارکننده اختصاصی CYP 3A4) دو بار در روز منجر به افزایش سطح زیر منحنی سیلدنافیل به میزان ۱۸۲ درصد می‌گردد. مهارکنندگان قویتر CYP3A4 مثل کتوکونازول یا ایتراکونازول اثر بیشتری بر سطح زیر منحنی دارو دارند. اطلاعات حاصل از کارآزمایی‌های بالینی بیانگر کاهش کلیرانس سیلدنافیل به هنگام تجویز هم زمان با مهارکنندگان CYP3A4 (کتوکونازول، اریترومايسين یا سایمتیدین) می‌باشد. تجویز هم زمان القاکنندگان CYP3A4 (ریفامپین) منجر به کاهش میزان پلاسمایی دارو می‌شود. تک دوز

آنتاسید (هیدروکسید منیزیم / هیدروکسید آلومینیم) بر فراهمی زیستی سیلدنافیل تاثیر ندارد.

مطالعات بالینی نشان داده‌اند که فارماکوکینتیک دارو در اثر مهارکنندگان CYP2C9 (تولوتامید، وارفارین)، مهارکنندگان CYP2D6 (مهارکنندگان اختصاصی برداشت مجدد سروتونین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای)، تیازید و مدرهای تیازیدی، مهارکنندگان ACE و مسددهای کانال کلسیم تغییر نمی‌یابد.

سطح زیر منحنی متابولیت فعال دارو (N- دزمتیل سیلدنافیل) با مدرهای نگهدارنده پتاسیم و لوپ ۶۲ درصد و با مسددهای غیراختصاصی گیرنده β به میزان ۱۰۲ درصد افزایش پیدا می‌کند.

۲- اثرات سیلدنافیل بر داروهای دیگر

الف - بررسی‌های *in vitro*:

سیلدنافیل یک مهارکننده ضعیف ایزوفرم‌های 3A4 و 2C9, 1A2, 2C19, 2D6, 2E1 می‌باشد. ($IC_{50} > 150 \mu m$)

ب - بررسی‌های *in vivo*:

هنگامی که سیلدنافیل (۱۰۰ میلی‌گرم) با آملودیپین (۵ میلی‌گرم یا ۱۰ میلی‌گرم) به صورت توأم مصرف گردد، میانگین کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی در حالت درازکش به ترتیب ۸ و ۷ میلی‌متر جیوه است.

با این که تولوتامید (۲۵۰ میلی‌گرم) یا وارفارین (۴۰ میلی‌گرم) توسط CYP2C9 متابولیزه می‌شوند، هیچ تداخل مشخصی به



سیلدنافیل در دسته B برای افراد باردار قرار می‌گیرد (۳).

عوارض جانبی

۱- تجربیات قبل از عرضه دارو به بازار

سیلدنافیل طی کارآزمایی‌های بالینی گسترده در جهان برای حدود ۳۷۰۰ نفر (۱۹ تا ۸۷ ساله) تجویز گردید. در مطالعات بالینی کنترل شده با دارو، میزان قطع دارو به خاطر عوارض جانبی ۲/۵ درصد بود که اختلاف معنی داری با دارونما (۲/۳ درصد) ندارد و عوارض جانبی اغلب گذرا و خفیف تا متوسط می‌باشد. در کارآزمایی‌های بالینی با انواع طراحی‌ها، عوارض جانبی گزارش شده توسط بیماران اغلب مشابه است. در بررسی‌های با دوز ثابت، شیوع برخی عوارض وابسته به دوز و ماهیت عوارض جانبی در مطالعه‌های با دوز متغیر با بررسی‌های دوز ثابت یکسان بود.

هنگامی که سیلدنافیل به صورت توصیه شده در کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده با دارونما و دوز ثابت مصرف می‌شد، عوارض جانبی عمده: سردرد، گرگرفتگی و دیس پپسی می‌باشند (جدول ۲).

عوارض جانبی دیگر که با میزان بیش از ۲ درصد روی دادند اما با دارونما مشترک بود، عبارتند از: آلودگی دستگاه تنفسی و درد کمر. در مطالعات با دوز ثابت ۱۰۰ میلی‌گرم، دیس‌پپسی (۱۷ درصد) و اختلال بینایی (۱۱ درصد) شایعتر از دوزهای کمتر (۵۰ یا ۲۵

هنگام مصرف توام با سیلدنافیل مشاهده نگردیده است (۳، ۵، ۶).

سرطان زایی، جهش زایی و نقص در باروری

به هنگام تجویز سیلدنافیل به موش برای ۱۸-۲۱ ماه با دوز روزانه تا ۱۰ mg/kg (که تقریباً ۰/۶ حداکثر دوز توصیه شده برای انسان می‌باشد)، سرطان زایی مشاهده نگردید.

در بررسی با سلول تخم هامستر چینی و مطالعه in vitro باکتریایی برای جهش زایی و ارزیابی لنفوسیت‌های انسانی به صورت in vitro برای کلاستوژنیسیته (Clastogenicity)، اثر سیلدنافیل منفی بود.

در رت‌هایی که روزانه تا ۶۰ mg/kg سیلدنافیل مصرف کرده بودند، هیچ‌گونه نقص باروری مشاهده نگردید (۳).

بارداری

هیچ‌گونه مدرکی دال بر تراژوژنیسیته، امبریوتوکسیسیته یا فتوتوکسیسیته در رت‌ها و خرگوش‌هایی که طی دوره ارگانوژنز روزانه ۲۰۰ mg/kg دارو دریافت داشته‌اند، به چشم نخورد. این دوزها به ترتیب ۲۰ و ۴۰ برابر حداکثر دوز توصیه شده انسانی در فردی با ۵۰ کیلوگرم وزن بود.

در مطالعه بر روی جنین قبل و بعد از زایمان، هیچ‌گونه عارضه جانبی با دوز روزانه ۳۰ mg/kg طی ۲۶ روز مشاهده نگردید. بنابراین،

جدول ۲- عوارض جانبی که در بیش از ۲ درصد بیماران به هنگام مصرف سیلدنافیل بروز کرده‌اند
(مطالعات مراحل ۲ و ۳).

دارونما (n=۷۲۵)	سیلدنافیل (n±)۷۲۴	میزان مشاهده شده (درصد) عوارض جانبی
۴	۱۶	سر درد
۱	۱۰	گر گرفتگی
۲	۷	دیس پیسی
۳	۴	احتقان بین
۲	۳	آلودگی دستگاه ادراری
۰	۳	دید غیر عادی
۱	۳	اسهال
۱	۲	سرگیجه
۱	۲	بثورات

می‌باشند. بسیاری از این عوارض به هنگام فعالیت جنسی یا مدت کوتاهی بعد از آن روی داده است. برخی دیگر نیز ساعت‌ها یا روز بعد از مصرف سیلدنافیل و فعالیت جنسی اتفاق افتاده است. بنابراین، نمی‌توان مشخص کرد که این عوارض به طور مستقیم مربوط به سیلدنافیل و فعالیت جنسی یا به علت وجود عوامل خطر قلبی در بیماران یا هر دو می‌باشند.

از عوارض جانبی دیگر که به هنگام تجربیات پس از عرضه دارو مشخص شد، می‌توان به اضطراب و تشنج اشاره کرد (۶). بعد از مصرف بیش از ۶ میلیون قرص سیلدنافیل، FDA تنها گزارش ۱۲۰ مورد مرگ را

میلی‌گرم) می‌باشد. به هنگام مصرف دارو بیش از مقدار توصیه شده، عوارض جانبی با دوزهای پایین‌تر یکسان بود اما میزان وقوع آنها بیشتر می‌شد.

عوارض جانبی که با میزان کمتر از ۲ درصد مشاهده گردید به صورت موردی و غیردقیق ذکر شده‌اند (۵، ۳).

۲- تجربیات بعد از عرضه دارو به بازار

عوارض قلبی - عروقی مانند انفارکتوس میوکارد، آریتمی بطنی، خون ریزی مغزی - عروقی، حمله ایسکمی گذرا و هیپرتانسیون بعد از عرضه دارو به بازار گزارش شده‌اند که اغلب آنها به خاطر وجود عوامل خطر قلبی - عروقی



پیش بینی مقدار مصرف آن‌ها در سال ۲۰۰۳ انجام گرفت و همان گونه که از نتایج این پیش بینی برمی آید، سیدنافیل با ۸/۶ میلیون (۵۷/۳ درصد بازار در دسترس) در صدر تمامی این داروها قرار می‌گیرد (۸).

منابع:

1. FDA expertise committee. FDA approves impotence a pill: FDA Talk paper. 1998; 14: 1 - 2.
2. Sah JK. Chung SC. Man KH. Role of nitric oxide in penile erection: A multidisciplinary study. APSIR meeting (abstract); 2000: 31 - 33.
3. Langrty HD. Marham A. Sildenafil. Drugs. 1999; 57: 967 - 989.
4. Sildenafil drug evaluation and research group. Joint clinical review. J Nation Drug Assoc. 1999; 20: 71 - 91.
5. Crane JD. Sildenafil prescribers takes bad with good. Urlo Times. 1999; 27: 57 - 59.
6. FDA expertise Committee. Postmarketing safety of sildenafil citrate. FDA Talk paper. 2000; 21: 1 - 20.
7. Beecham L. Viagra falls: the debate over rationing continues. Br Med J. 1998; 317: 836-842.
8. Lisi S. Gordon C. Mehta V. Erectile dysfunction market. World wide Healthcare Investments J. 1999; 16: 17 - 27.



دریافت داشته است که علت آنها بدین شرح می‌باشد: ۲ نفر به علت قتل، ۳ نفر به خاطر حمله قلبی، ۴۱ نفر به دلیل انفارکتوس میوکارد، ۲۷ نفر به علت ایست قلبی، ۶ نفر با علائم قلبی و ۳ نفر با بیماری شریان کرونری و علت مرگ در ۴۸ نفر مشخص نیست. محدوده سنی ۱۰۴ نفر از این غده، ۸۷-۲۹ سال و میانگین سنی آنان ۶۴ سال بود. ۱۶ نفر از این تعداد نیتروگلیسیرین یا نیترات‌های آلی مصرف می‌کردند که منع مصرف دارد و ۳ نفر دارای نیتروگلیسیرین بوده‌اند اما مشخص نیست که آن را مصرف می‌نموده‌اند یا خیر (۶،۷)؟

بازار داروهای مورد مصرف برای اختلال‌های عملکرد نعوظ

براساس برآوردها، بیش از ۵۰ میلیون مرد بالای ۵۰ سال در سرتاسر جهان با اختلال عملکرد نعوظ روبرو هستند که این عده به دو گروه اختلال عملکرد نعوظ عضوی (۸۰ درصد) و اختلال عملکرد سایکوزنیک (۲۰ درصد) تقسیم می‌شوند. گروه اختلال عملکرد نعوظ عضوی به سه گروه با اختلال عملکرد نعوظ ضعیف (۳۰ درصد)، متوسط (۵۰ درصد) و شدید (۲۰ درصد) تقسیم می‌گردند.

اعتقاد صاحب نظران مبنی بر این است که اولین انتخاب بیماران به خاطر پذیرش مناسب آن، داروهای خوراکی می‌باشند و بعد از آن داروهای دیگر قرار دارند. براساس مصرف این داروها در بازار دارویی و برآوردهای جمعیتی،