

Phosphodiesterase 5형 억제제의 부작용이 약물 선택에 미치는 영향

The Influence of Treatment-emergent Adverse Reactions on Selecting Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors

Cheol Soo Yang, Sae Chul Kim

From the Department of Urology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose: This study was conducted to determine how treatment-emergent adverse reactions (ARs) of each of the phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5Is) influenced the patient when selecting a drug.

Materials and Methods: For our study, we recruited a total of 123 patients who were suffering with erectile dysfunction and they randomly took 3 different PDE5Is (sildenafil, tadalafil, and vardenafil), at least 4 times each and then had successful intercourse after using each PDE5I. We investigated the influence of the treatment-emergent ARs on the patients selecting a PDE5I.

Results: Sixty eight out of 123 patients (55.3%) showed more than one AR. Five patients (4.1%) did not select any of the PDE5Is due to their treatment-emergent ARs, and 15 patients (12.2%) did not select the PDE5Is due to the severity and/or duration of the AR. Facial flushing was the most common cause of non-selection; this was followed by headache. Fifteen patients (12.2%) selected one specific PDE5I because they experienced a less severe AR with that drug. The severity and duration of the ARs increased in the group of elderly men and the group of men who took larger doses of the drug.

Conclusions: ARs had an important effect on the patients' selection of a PDE5I, although the impact was quite low compared with its overall occurrence rate. The severity and/or duration of the AR were so variable, depending on the patient, that no PDE5I was better than the others in terms of attributing the selection of a PDE5I to its reduced AR. (Korean J Urol 2006;47:272-278)

Key Words: Phosphodiesterase 5, Adverse drug reaction reporting systems

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 3 호 2006

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실

양철수 · 김세철

접수일자 : 2005년 6월 14일
채택일자 : 2005년 12월 9일

교신저자: 김세철
중앙대학교병원 비뇨기과
서울시 동작구 흑석동 224-1
☎ 156-861
TEL: 02-6299-1807
FAX: 02-6294-1406
E-mail:saeckim@unitel.co.kr

서 론

경구용 phosphodiesterase 제5형 억제제 (PDE5I)가 개발된 후, PDE5I는 유효성, 안전성, 비침해성 및 편의성 때문에 발기부전의 일차적 치료방법으로 널리 이용되고 있으며, 이 때까지 치료받지 않았던 발기부전 환자뿐만 아니라 예전에 발기유발제 자가주사요법을 해오던 환자도 이용하고 있다.¹⁻³ Braun 등⁴은 4,489명 중 경구용 약물요법이 전체 환자의 74%를 차지하는 것으로 보고하였고, Oh 등⁵은 574명 중

68.7%를 차지하는 것으로 보고하였다.

그러나 PDE5I는 약제의 종류에 관계없이 성교 성공률이 70% 내외로 높으나 부작용 때문에 투약을 중단하는 경우는 sildenafil은 0-9%⁵⁻⁹, vardenafil은 5-6%¹⁰, tadalafil은 2-6%¹¹로 보고되었다. 현재까지 보고된 PDE5I 부작용은 두통, 안면 홍조, 시각장애, 현기증, 코막힘, 소화불량, 심계항진, 요통, 상복부통, 근육통 등이 있으나 부작용의 발생빈도는 PDE5I의 종류, 용량, 인종에 따라 다소 차이가 있는 것으로 알려져 있다.^{6,12-16} 저자들은 한국인에서 PDE5I의 부작용이 약물 선택에 미치는 영향을 알아보려고 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

발기부전 (평균 유병기간: 45 ± 26.7 개월)을 주소로 내원하여 sildenafil, tadalafil, 그리고 vardenafil을 각각 적어도 4회 이상 복용하여 성관계가 가능할 정도의 발기개선 효과가 있는 환자 (30-78세, 평균 59.3 ± 9.5 세) 123명을 대상으로 하였으며, 30대 3명 (2.4%), 40대 19명 (15.5%), 50대 41명 (33.3%), 60대 47명 (38.2%), 70대 13명 (10.6%)이었다. 복용 전 최근 6개월 이내 심근경색, 뇌졸중의 과거력이 있거나 질산염 제제를 투여 중인 사람, 중증 간부전 환자, 심혈관계 질환으로 성생활이 권장되지 않는 환자는 투약대상에서 제외하였다.

발기부전의 원인이 될 수 있는 동반질환으로는 고콜레스테롤혈증 68명 (55.3%), 고혈압 42명 (34.1%), 당뇨병 34명 (27.6%), 관상동맥질환 10명 (8.1%), 외상 및 수술 8명 (6.5%), 내분비이상 3명 (2.4%) 순이었다.

복용 전 국제발기능지수 (International Index of Erectile Function; IIEF) 중 EF (erectile function) domain 점수와 기본 검사로 혈압, 공복 시 혈당치, 혈중 콜레스테롤치, 혈중 테스토스테론치를 측정하여 발기부전 환자로 진단된 환자를 대상으로 각각의 PDE5I를 복용 후 EF domain 점수의 개선 정도, 부작용 발생 및 정도와 지속시간을 조사하여 부작용이 약물선택에 미치는 영향에 대하여 조사하였다. 세 가지 PDE5I의 복용순서는 무작위로 하였다.

각 PDE5I의 용량별 부작용 비교는 sildenafil 50mg, tadalafil 10mg, vardenafil 10mg (A군) 또는 sildenafil 100mg, tadalafil 20mg, vardenafil 20mg (B군)을 동일군으로 하였으며, A군 (39명)과 B군 (84명)의 평균연령은 각각 58.4 ± 8.4 세, 59.9 ± 9.8 세였다. 연령별 부작용 비교는 60세 미만군 (63명)과 이상군 (60명)으로 나누었다. 부작용의 정도는 경증 (일상생활에 지장 없음), 중등도 (일상생활에 지장), 중증 (일상생활에 심한 지장)으로 분류하였다. 통계분석은 SPSS 프로그램 (ver 10.0)을 이용하였고, 수치의 비교는 Student's t-test (unpaired)를, 빈도의 비교는 chi square를 이용하여 p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

123명 중 68명 (55.3%)에서 한 가지 이상의 부작용이 발생하였다. 각각의 약제들의 부작용 발생빈도는 sildenafil의 경우 61명 (49.6%), tadalafil 60명 (48.8%), vardenafil 40명 (32.5%)이었다. 각각의 부작용을 살펴보면 sildenafil은 안면홍조가 47.9%, 두통이 15.4%, 시각장애가 13.0%, tadalafil은

Table 1. Treatment-emergent adverse reactions

	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
	n (%)	n (%)	n (%)
Flushing	59 (47.9)	28 (22.8)	33 (26.8)
Headache	19 (15.4)	16 (13.0)	11 (8.9)
Altered vision	16 (13.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
Dyspepsia	13 (10.6)	7 (5.7)	8 (6.5)
Dizziness	8 (6.5)	4 (3.3)	4 (3.3)
Nasal congestion	13 (10.6)	3 (2.4)	3 (2.4)
Myalgia	—	1 (0.8)	—
Total	61 (49.6)	60 (48.8)	40 (32.5)

안면홍조가 22.8%, 두통이 13.0%, 소화불량이 5.7%, vardenafil은 안면홍조가 26.8%, 두통이 8.9%, 소화불량이 6.5%였다 (Table 1).

PDE5I의 부작용 때문에 어떠한 PDE5I도 선택하지 않은 경우는 5명 (4.1%)으로, 1명은 sildenafil 복용 후 2시간 지속되는 중등도 안면홍조, tadalafil 복용 후 24시간 지속되는 중등도 두통, vardenafil 복용 후 2시간 지속되는 중등도 안면홍조, 1명은 sildenafil, tadalafil, vardenafil 복용 후 모두 약 1시간 지속되는 중등도 안면홍조, 1명은 sildenafil 복용 후 약 2시간 지속되는 중등도의 두통, tadalafil 복용 후 48시간 지속되는 중등도의 두통, vardenafil 복용 후 약 2시간 지속되는 중등도의 두통, 1명은 sildenafil 복용 후 1시간 지속되는 중등도의 안면홍조, tadalafil 복용 후 약 90분 지속되는 중등도의 안면홍조와 2시간 지속되는 경도의 두통, vardenafil 복용 후 약 1시간 지속되는 중등도의 안면홍조, 1명은 sildenafil 복용 후 2시간 지속되는 중등도의 현기증, tadalafil 복용 후 약 90분 지속되는 중등도의 안면홍조와 4시간 지속되는 중등도의 두통, vardenafil 복용 후 약 1시간 지속되는 중등도의 안면홍조였다.

부작용 때문에 다른 PDE5I를 선택한 경우는 총 15명 (12.2%)이 있었으며, sildenafil은 9명 (7.3%)으로, 2명이 중등도의 안면홍조로 지속시간은 각각 150분, 120분, 3명은 경도의 안면홍조로 지속시간이 각각 60분, 30분, 15분이었다. 2명은 중등도의 두통으로 지속시간은 각각 800분, 60분이었고, 2명은 중등도의 시야장애로 지속시간은 모두 30분이었으며, 1명은 중등도의 소화불량으로 지속시간은 120분, 1명은 경도의 코막힘으로 지속시간은 30분이었다. 이들 9명 중 1명은 중등도의 안면홍조 (지속시간이 150분)와 중등도의 두통 (지속시간이 800분)이 함께 있었으며, 다른 1명은 중등도의 안면홍조 (지속시간이 120분)와 중등도의 두통

(지속시간이 60분)이 함께 발생했다. Tadalafil은 총 3명 (2.4%)으로, 2명은 중등도의 두통으로 지속시간은 각각 300 분, 150분, 1명은 중등도의 현기증으로 약 일주일간 지속되

었다. Vardenafil은 총 3명 (2.4%)으로, 1명은 중등도의 안면 홍조로 지속시간은 60분, 1명은 중증의 두통으로 지속시간은 60분, 다른 1명은 경증 두통으로 720분 지속되었다 (Table 2).

Table 2. Severity and duration (minutes) of the adverse reactions that had an influenced on the selection of the PDE5I

	Sildenafil		Vardenafil		Tadalafil	
	Severity (n)	Duration	Severity (n)	Duration	Severity (n)	Duration
Flushing	++ (2) + (3)	150, 120 60, 30, 15	++ (1)	60		
Headache	+++ (2)	800, 60	+ (1) +++ (1)	720 60	++ (2)	300, 150
Dyspepsia	++ (1)	120				
Altered vision	++ (2)	30, 30				
Nasal obstruction	+ (1)	30				
Dizziness					++ (1)	7 days
Total	9		3		3	

+: mild, ++: moderate, +++: severe

Table 3-1. Severity of the treatment-emergent adverse reactions according to the drug dose

	Group A (n=39)			Group B (n=84)		
	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
	n=17 (43.6%)	n=14 (35.9%)	n=8 (20.5%)	n=44 (52.4%)	n=46 (54.8%)	n=26 (31.0%)
	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)
Flushing	+ (13) ++ (3)	+ (6) ++ (2)	+ (7) ++ (1)	+ (34) ++ (8) +++ (1)	+ (15) ++ (4) +++ (1)	+ (20) ++ (4) +++ (1)
Headache	+ (4) ++ (2)	+ (4) ++ (1)	+ (3)	+ (8) ++ (3) +++ (2)	+ (9) ++ (2)	+ (6) ++ (2)
Altered vision	+ (3) ++ (1)	—	—	+ (7) ++ (5)	+ (1)	++ (1)
Dyspepsia	+ (3)	+ (1) ++ (1)	+ (1) ++ (1)	+ (7) ++ (3)	+ (3) ++ (2)	+ (5) ++ (1)
Dizziness	+ (2)	+ (1)	+ (1)	+ (5) ++ (1)	+ (2) ++ (1)	++ (2) ++ (1)
Nasal congestion	+ (3)	+ (1)	+ (1)	+ (7) ++ (3)	+ (1) ++ (1)	+ (2)
Myalgia	—	—	—	—	+++ (1)	—

+: mild, ++: moderate, +++: severe, Group A: sildenafil 50mg, tadalafil 10mg, vardenafil 10mg, Group B: sildenafil 100mg, tadalafil 20mg, vardenafil 20mg

타 약제에 비해 발기력은 떨어지지만 부작용이 적어서 (4.9%)으로 sildenafil 2명, vardenafil 1명, tadalafil 3명이었으며, 발기력도 더 좋고 부작용도 적어서 약물을 선택한 경우는 8명으로 sildenafil 5명, vardenafil 2명, tadalafil 1명이었다.

Table 3-2. Duration (minutes) of the treatment-emergent adverse reactions according to the drug dose

	Group A (n=39)			Group B (n=84)		
	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
	Duration (average)	Duration (average)				
Flushing	5-270 (122)*	10-2,160 (184)	10-1,440 (184)	30-360 (158)*	30-2,880 (201)	60-1,440 (191)
Headache	40-1,440 (285)	90-2,880 (388)	120-2,880 (451)	60-1,440 (386)	120-3,600 (443)	90-4,320 (490)
Altered vision	20-240 (78)	—	—	60-7,200 (277)	240 (240)	120 (120)
Dyspepsia	60-720 (329)	150-1,440 (795)	10-4,320 (2,261)	60-5,040 (325)	180-4,320 (570)	60-4,320 (1,692)
Dizziness	2-1,440 (771)	1,440 (1,440)	20 (20)	120-5,040 (1,380)	1440-10,080 (4,747)	60-120 (109)
Nasal congestion	10-120 (83)	90 (90)	60 (60)	30-120 (60)	90-150 (120)	120 (120)
Myalgia	—	—	—	—	1,440 (1,440)	—

Group A: sildenafil 50mg, tadalafil 10mg, vardenafil 10mg, Group B: sildenafil 100mg, tadalafil 20mg, vardenafil 20mg, *: p < 0.05

Table 4-1. Severity of the treatment-emergent adverse reactions according to the patient's age

	Age < 60 (n=63)			Age ≥ 60 (n=60)		
	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
	n=28 (44.4%)	n=18 (28.6%)	n=15 (23.8%)	n=33 (55%)	n=40 (66.7%)	n=19 (31.7%)
	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)	Severity (n)
Flushing	+	+	+	+	+	+
	++	++	++	++	++	++
	+++	—	—	+++	+++	+++
Headache	+	—	+	+	+	+
	++	+	+	++	+	+
	+++	—	++	+++	++	++
Altered vision	+	—	—	+	+	++
	++	—	—	++	—	—
Dyspepsia	+	—	+	+	+	+
	++	++	+	++	++	++
	+++	—	—	+++	+++	—
Dizziness	+	+	+	+	++	+
	++	—	++	++	—	—
Nasal congestion	+	+	+	+	+	+
	++	—	—	++	++	—
Myalgia	—	—	—	—	+++	—

+: mild, ++: moderate, +++: severe

Table 4-2. Duration (minutes) of the treatment-emergent adverse reactions according to the patient's age

	Age < 60 (n=63)			Age ≥ 60 (n=60)		
	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
	Duration (average)	Duration (average)				
Flushing	5-300 (108)*	10-2,880 (194)	10-1,440 (176)	30-360 (182)*	30-2,880 (197)	30-1,440 (199)
Headache	40-1,440 (321)	90-1,440 (360)	90-2,880 (1,137)	60-1,440 (373)	90-3,600 (546)	120-4,320 (233)
Altered vision	20-240 (107)	—	—	60-7,200 (299)	240 (240)	120 (120)
Dyspepsia	120-1,880 (747)	150-1,440 (795)	10-2,880 (1,445)	60-5,040 (200)	180-4,320 (570)	60-4,320 (2341)
Dizziness	2-360 (181)	1,440 (1,440)	90 (90)	30-5,040 (1,851)	1,440-10,080 (7,360)	45-120 (79)
Nasal congestion	10-60 (43)	60 (60)	60 (60)	30-120 (80)	120-150 (135)	120 (120)
Myalgia	—	—	—	—	1,440 (1,440)	—

*: p < 0.05

용량에 따른 부작용 발생 총 빈도는 A군 18명 (46.1%), B군 50명 (59.5%)이었다. A군과 B군에서 약제별 부작용 발생 빈도를 보면, sildenafil은 17명 (43.6%)과 44명 (52.4%), tadalafil은 14명 (35.9%)과 46명 (54.8%), vardenafil은 8명 (20.5%)과 26명 (30.9%)로 A군보다 B군에서 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다. 부작용의 지속시간은 sildenafil에서, 안면홍조가 통계적으로 유의하게 (p < 0.05) B군이 A군보다 길었다. 전반적으로 두통, 소화불량, 현기증, 코막힘의 지속 시간도 B군에서 길었으나 통계적 유의성은 없었다. 부작용의 정도는 전반적으로 B군에서 심하였으나 증례수가 부족하여 통계적 유의성은 알 수 없었다 (Table 3-1, 3-2).

60세 미만군 (63명)과 60세 이상군 (60명)의 부작용 발생 총 빈도는 각각 28명 (44.4%)과 40명 (66.7%)이었고, 약제별로 보면 sildenafil은 28명 (44.4%)과 33명 (55.0%), tadalafil은 18명 (28.6%)과 40명 (66.7%), vardenafil은 15명 (23.8%), 19명 (31.7%) (19명)이었다. 부작용의 지속시간은 sildenafil의 안면홍조가 통계적으로 유의하게 (p < 0.05) 이상군에서 미만군보다 길었다. 또한, 중증의 부작용은 미만군은 1례에서만 나타났으나, 나머지는 모두 이상군에서 나타났다. 전반적으로 부작용의 정도는 이상군에서 심하였으나 증례 수가 부족하여 통계적 유의성은 알 수 없었다 (Table 4-1, 4-2).

고 찰

PDE5는 음경해면체에 주로 분포하고 있으나 혈관평활근에도 있으므로 PDE5I 사용자 말초혈관확장에 의해 안면홍조, 두통, 코막힘, 소화장애 등의 부작용이 일어날 수 있다.

Tadalafil은 망막에 분포하는 PDE6에 비해 PDE5에 780배,

sildenafil은 6-8배, vardenafil은 2-9배 더 선택적이다.¹⁷ 그러므로 시각장애는 tadalafil에서 상대적으로 적다. 한편 tadalafil은 너하수체, 전립선, 고환, 골격근에 있는 PDE11에 비해 PDE5에 14배, sildenafil은 1,500배, vardenafil은 12,000배 더 선택적이다.¹⁷ 그러므로 골격 근육통의 발생빈도가 tadalafil에서 상대적으로 많이 발생한다. 본 연구에서도 시각장애는 sildenafil 13.0%, tadalafil 0.8%, vardenafil 0.8%로 sildenafil 투여시 상대적으로 많이 나타났으며, 근육통은 tadalafil 투여군에서만 1례에서 나타났다.

PDE5I 복용 후 안면홍조가 서양인보다 동양인에 더 많이 발생하는 반면, tadalafil 복용 후 근육통은 동양인에서 적게 발생하는 것^{1,5,23,27,28}으로 보아 동일 약제라도 PDEs의 인종에 따른 분포차이 때문에 부작용 발생에 차이가 나타날 수 있다. 문헌보고에 의하면 부작용 발생빈도는 sildenafil의 경우, 두통 8-27%, 안면홍조가 9-33%로 일반적으로 두통이 가장 낮은 것으로 보고되었으나, 본 연구에서는 안면홍조가 47.9%로 가장 많았으며, 두통이 15.4%였다. Tadalafil은 Eardley 등²⁵과 Fonseca 등²⁶의 연구에서 두통은 17.9%와 16.1%, 소화불량이 13.1%와 8.4%, 안면홍조가 4.8%와 3.5%, 요통이 3.6%와 5.2%, 근육통은 2.4%와 3.1%였다. 본 연구에서는 안면홍조가 22.8%로 가장 많았으며, 두통이 13.0%이었고, 근육통은 1례 (0.8%)에서만 나타났다. Vardenafil의 경우, Markou 등²⁷의 연구에 의하면 두통은 7.0%, 안면홍조가 1.9%로 두통이 가장 많았으며, 일본의 Nago 등²⁸의 연구에 의하면 안면홍조 28.8%, 두통 10.1%로 안면홍조가 가장 많았다. 본 연구에서도 안면홍조 26.8%, 두통 8.9%로 안면홍조가 월등히 많았다. Tadalafil은 반감기가 17.5시간으로 sildenafil 4시간보다 월등히 길며 약제의 유효시간은 24-36시간으로 알

려져 있다. 그러므로 부작용의 지속시간도 tadalafil은 다른 PDE5I보다 더 길 것으로 예상되나 3가지 PDE5I 사이에 부작용의 강도와 함께 지속시간의 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

어떤 PDE5I든지 그 효과와 부작용 발생은 PDE5 활동을 차단하는 강도에 의해 결정되므로 용량 의존적으로 부작용의 가능성이 높아진다. 본 연구에서도 A군과 B군 분석상, 중증의 부작용은 모두 B군에서 나타나는 등 전반적으로 B군에서 부작용의 정도가 심했으나, 부작용의 지속시간은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Sildenafil, vardenafil은 90% 이상이 간에서 효소에 의해 파괴되며,^{29,30} tadalafil은 60% 이상이 간에서 효소에 의해 파괴되고, 40% 정도는 신장에서 대사 되므로 연령증가에 따라 간과 신장기능의 감소로 인하여 동일한 약을 복용하더라도 고령자에서 부작용의 발생 가능성은 높아질 것으로 예상된다. 본 연구에서도 60세 미만군과 60세 이상군 분석상 중증의 부작용은 1례만 제외하고, 모두 60세 이상군에서 나타났으며 전반적으로 부작용의 정도가 심했으나 증례수가 부족하여 유의성은 확인 할 수 없었다. 지속시간은 두 군 간에 의미 있는 차이가 없었다.

결 론

PDE5 억제제의 부작용은 약물 선택에 중요한 요인 (16.3%)으로 작용하고 있으나 그 영향은 전체 부작용 발생률 (55.3%)에 비하면 훨씬 적었다. PDE5 억제제 선택에 영향을 미치는 부작용은 부작용의 정도 및/또는 지속시간에 의해 결정되었지만 환자에 따라 너무나 다르게 나타나 어느 약제가 부작용이 많아서 또는 적어서 다른 약제보다 우선적으로 배제 또는 선택될 수 있다고 단정할 수 없었다.

REFERENCES

- Lee U, Lee MH, Kim SY, Ji YH, Hong JH, Ahn TY. Clinical efficacy and safety of sildenafil in the men with erectile dysfunction in Korea. *Korean J Urol* 2001;42:435-40
- Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10:69-73
- 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
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11
- Oh SY, Jun HJ, Kim SC. Changin trends in the treatment of erectile dysfunction in the era of oral sildenafil. *Korean J Urol* 2002;43:69-74
- Moreira SGJr, Brannigan RE, Spitz A, Orejuela FJ, Lipshultz LI, Kim ED. Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology* 2000;56:474-6
- McMahon CG, Samali R, Johnson H. Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1192-6
- Marks LS, Duda C, Dorey FJ, Macairan ML, Santos PB. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil. *Urology* 1999;53:19-24
- Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM. Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. *J Urol* 1999;162:722-5
- Saenz de Tejada I, Glina S, Becher E, Ulbrich E, Vardenafil Study Group. Long-term efficacy and safety of vardenafil: a 12 month double-blind study. *Int J Impot Res* 2002;14 (Supp 13): S35
- Giuliano F, Porst H, Shen W, Chan S. Safety and efficacy of Cialis taken daily for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14 (Suppl 4):PS4-6
- Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. *Int J Clin Pract* 1998;52:375-9
- 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
- Porst H, Giuliano F, Liyanage N. 6 month study shows sustained efficacy of vardenafil in treating ED. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 4):PS4-5
- 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
- Padma-Nathan H, Brock G, McMahon C, Chen KK, Anglin G, Costigan T, et al. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction with and without hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15(Suppl 1):A143-4
- Giuliano F. Phosphodiesterase type 5 inhibition in erectile dysfunction: an overview. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl):H7-12
- Virag R. Indications and early results of sildenafil (Viagra) in erectile dysfunction. *Urology* 1999;54:1073-7
- 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
- Lowentritt BH, Scardino PT, Miles BJ, Orejuela FJ, Schatte

- EC, Slawin KM, et al. Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1999;162:1614-7
21. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A, et al. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:241-5
22. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. Sildenafil Diabetes Study Group. *JAMA* 1999;281:421-6
23. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10:69-73
24. Dinsmore WW, Hodges M, Hargreaves C, Osterloh IH, Smith MD, Rosen RC. Sildenafil citrate (Viagra) in erectile dysfunction: near normalization in men with broad-spectrum erectile dysfunction compared with age-matched healthy control subjects. *Urology* 1999;53:800-5
25. Eardley I, Gentile V, Austoni E, Hackett G, Lembo D, Wang C, et al. Efficacy and safety of tadalafil in a Western European population of men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2004;94:871-7
26. Fonseca V, Seftel A, Denna J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004;47:1914-23
27. Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbaliás G. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. *Int J Impot Res* 2004;16:470-8
28. Nagao K, Ishii N, Kamidono S, Osada T. Safety and efficacy of vardenafil in patients with erectile dysfunction: result of a bridging study in Japan. *Int J Urol* 2004;11:515-24
29. Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:321-34
30. Nichols DJ, Muirhead G, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(Suppl 1):S5-12
-