

تأثیر مصرف دراز مدت سیلدنافیل سیترات بر روی شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در موش صحرائی

عرفان زرینی^۱، بهرام عمواغلی تبریزی^{۲*}، مجید فرناش‌وند^۲، رسول صادقی^۱

چکیده

امروزه افزایش بیماری‌های قلبی و به دنبال آن ایجاد ناتوانی جنسی، منجر به افزایش مصرف داروهای افزایش دهنده قوای جنسی شده است. در نارسایی‌های قلبی به علت کاهش خونرسانی به عروق جسم غاری، نعوظ کامل اتفاق نمی‌افتد که این امر می‌تواند منجر به نارضایتی جنسی گردد. یکی از مهمترین داروهایی که برای درمان این بیماری مصرف می‌شود، سیلدنافیل سیترات به عنوان مهار کننده انتخابی برای cGMP نوع ۵ است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات جانبی مصرف دراز مدت این دارو بر روی شاخص‌های سرمی آسیب قلبی در موش صحرائی بود. بدین منظور تعداد ۲۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار انتخاب و به دو گروه شاهد و تیمار تقسیم شدند. سپس به گروه تیمار داروی سیلدنافیل سیترات با دوز ۱۰۰ mg/kg به صورت خوراکی به مدت ۳۰ روز متوالی و به گروه شاهد فقط آب مقطر تجویز شد. در پایان، مقادیر سرمی تروپونین I قلبی، کراتین کیناز MB، لاکتات دهیدروژناز و آسپارات آمینوترانسفراز مورد سنجش قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که سیلدنافیل سیترات دارای اثر محافظتی بر آنزیم‌های قلبی است که می‌تواند ناشی از آزاد سازی نیتریک اکساید (NO) باشد.

واژگان کلیدی: سیلدنافیل سیترات، تروپونین I قلبی، آسیب قلبی، موش صحرائی

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۳/۲۸

مقدمه

نارسایی قلبی، سندرمی بالینی است که در نتیجه ناتوانی قلب در پمپ کردن مقادیر ضروری خون اکسیژن‌دار برای برآورده کردن نیازهای متابولیک بدن به وجود می‌آید (۲۵). در ایران نیز طبق آماری که مرکز مدیریت بیماری‌ها در سال ۱۳۸۰ منتشر کرده است، تعداد مبتلایان به نارسایی قلبی در ۱۸ استان ایران ۳۳۳۷ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت گزارش شده است. طی یک بررسی در شهریور ماه سال ۱۳۷۷ در ایران،

۲۵٪ از بیماران بستری در بخش‌های قلب دچار نارسایی قلب بوده‌اند (۱۸). عدم تحمل فعالیت بدنی، خستگی زودرس و تنگی نفس اختلال قابل توجهی در کیفیت زندگی و توانایی عملکردی این بیماران ایجاد می‌کند که اختلال در ایجاد رابطه جنسی مطلوب یکی از جنبه‌های مهم این بیماری است. لذا متعاقب آن کاهش میل جنسی، کاهش دفعات مقاربت و نارضایتی از عملکرد جنسی گریبان‌گیر بیماران می‌شود. نارسایی قلبی به دلیل ایجاد اختلال در نعوظ شامل ناتوانی در دستیابی و حفظ نعوظ آلت جهت دستیابی به فعالیت جنسی رضایت بخش با شریک جنسی منجر به نارضایتی بیماران می‌گردد. در بررسی‌های انجام شده ۷۴ تا ۸۴ درصد بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، اختلال نعوظ داشتند. عوامل متعددی با اختلال نعوظ در مردان مبتلا به نارسایی قلبی ارتباط دارد که از آن جمله می‌توان به مواردی چون افزایش سن، مصرف سیگار، شاخص توده بدنی، ابتلا همزمان به بیماری‌های مزمن دیگر مانند افزایش فشار خون، دیابت، بیماری‌های مزمن انسدادی ریه، بیماری‌های ایسکمیک قلبی، هایپرلیپیدمی، کم‌خونی و عوارض جانبی داروهایی مانند دیگوکسین، بتابلوکرها، مدرها و اسپرورونولاکتون اشاره نمود (۲۵).

سیلدنافیل سیترات اولین داروی خوراکی تایید شده برای درمان اختلالات نعوظ، در اکثر مردانی که مشکل قلبی-عروقی دارند، محسوب می‌گردد که با مهار انتخابی کاتابولیسیم cGMP در سلول‌های عضلانی صاف جسم غاری، می‌تواند نعوظ طبیعی را در پاسخ به تحریکات جنسی بازگرداند ولی در صورت عدم تحریک جنسی، نعوظ اتفاق نمی‌افتد (۱).

۱- دانش‌آموخته گروه علوم درمانگاهی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

* گروه علوم درمانگاهی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران b_tabrizi@iaut.ac.ir

۴ میلی‌لیتر آب مقطر هموژنیزه شده و روزانه یک نوبت به صورت خوراکی به موش‌های صحرایی گاوآژ شد (۲۲). در گروه شاهد تنها آب مقطر تجویز شد. بعد از ۳۰ روز، موش‌های صحرایی توسط اتر بیهوش شده و خونگیری از ورید دمی بعد از قطع دم انجام شده و پس از تشکیل لخته، نمونه‌ها با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ و سرم آنها جدا شد. در نمونه‌های سرمی، مقادیر تروپونین I قلبی به روش کمی-لومینسانس (LIASON[®], Diasorin, Italy) و میزان فعالیت سرمی LDH، CK-MB و AST به روش بیوشیمیایی و با استفاده از کیت‌های اختصاصی زیست شیمی و دستگاه اتوآنالایزر ارزیابی شدند.

در نهایت داده‌های بدست آمده با استفاده از روش آماری t test و [p] نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. سطح معنی‌داری در این تحقیق $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

موش‌های صحرایی تحت مطالعه در طول تحقیق از سلامت کامل برخوردار بودند و هیچ نوع تغییر در رفتار ظاهری حیوانات به وجود نیامد. نتایج حاصل از اندازه‌گیری میزان فعالیت سرمی آنزیم‌های AST، LDH و CK-MB در جدول ۱ آورده شده است. میزان سرمی تروپونین I قلبی هم در گروه شاهد و هم در گروه تیمار کمتر از محدوده تشخیصی (0.005 ng/ml) و در حد طبیعی بودند و هیچ نوع تغییر معنی‌داری در این خصوص رویت نشد.

جدول ۱- سطوح سرمی آنزیم‌های شاخص آسیب قلبی در موش‌های صحرایی تحت مطالعه (Mean \pm SD)

CK-MB(IU/Lit)	LDH(IU/Lit)	AST(IU/Lit)	
۱۲۱۲ \pm ۶۲/۰	۱۰۸۸۳ \pm ۶۵/۵	۱۵ \pm ۵/۳	شاهد
۱۰۵۲۲ \pm ۱۱۰/۵	۱۱۵۰۱ \pm ۱۳۲/۷	۱۸/۴ \pm ۷/۰	تیمار
۰/۰۲۴	۰/۰۰۴	۰/۳۰۵	P value

سیلدنافیل بعد از مصرف خوراکی سریعاً جذب شده و در عرض یک ساعت بعد از مصرف به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد و نیمه عمر متوسط آن ۳ تا ۵ ساعت است (۱۱). این دارو در کبد و توسط آنزیم‌های سیتوکروم P450 و CYP3A4 (راه اصلی) و CYP2C9 (راه فرعی)، دمتیله شده و به متابولیت فعال با خواص مشابه داروی اولیه تبدیل می‌شود (۱). در ۲٪ افرادی که سابقه مصرف سیلدنافیل داشته‌اند عوارض جانبی قلبی - عروقی همچون آنژین صدری، بلوک AV، میگرن، سنکوب، تکیکاردی و تپش قلب، هیپوتانسیون، هیپوتانسیون وضعیتی، ایسکمی میوکاردیال، ترومبوز مغزی، ایست قلبی، نارسایی قلبی، ECG غیر طبیعی، کاردیومیوپاتی گزارش شده است. هرچند وجود ارتباط سببی با مصرف سیلدنافیل قطعی نیست (۱). لذا هدف از این مطالعه بررسی تاثیر مصرف دراز مدت سیلدنافیل سیترات بر روی سیستم قلبی - عروقی موش صحرایی سالم از طریق اندازه‌گیری مقادیر تروپونین I قلبی (cTnI) سرم و نیز فعالیت آنزیم‌های سرمی مربوط به آسیب قلبی همچون کراتین کیناز قلبی - مغزی (CK-MB)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) می‌باشد.

مواد و روش کار

در این تحقیق تجربه‌ای - مداخله‌ای، تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن 250 ± 20 گرم انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه مساوی تقسیم شدند. موش‌ها در شرایط یکسان و در دمای ۲۰ - ۱۸ درجه سانتیگراد و به صورت سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در این بررسی موازین و منشور اخلاقی استفاده از حیوانات در تحقیقات علمی رعایت شد.

به موش‌های صحرایی تحت مطالعه به مدت ۳۰ روز داروی سیلدنافیل سیترات (پورسینا، تهران، ایران) با دوز 100 mg/kg تجویز شد. بدین منظور هر قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی سیلدنافیل در

بحث

در این بررسی افزایش معنی‌دار LDH با کاهش معنی‌دار CK-MB هم راستا نبوده و همخوانی نداشت. لذا تفسیر چنین مواردی به سادگی امکان پذیر نیست. چون این آنزیم‌ها صرفاً مختص عضله قلب نیستند و میزان فعالیت سرمی آنها در موارد دیگری نیز دچار تغییر می‌شود. در چنین مواقعی استفاده از شاخص‌های اختصاصی‌تر همچون تروپونین‌های قلبی می‌تواند مفید باشد. برتری اندازه‌گیری تروپونین‌های قلبی نسبت به سایر شاخص‌های رایج مورد استفاده، باعث شده که به عنوان استاندارد طلائی جهت تشخیص انفارکتوس میوکارد مطرح شوند. تروپونین‌ها شاخص‌های حساس و ویژه‌ای حتی در مورد مقادیر کوچک نکرور میوکارد هستند. بر خلاف باور اولیه، تغییرات CK-MB اختصاصی آسیب میوکارد نیست و باید توجه نمود که برخی آسیب‌های غیرقلبی نیز می‌توانند منجر به افزایش CK-MB در خون محیطی شوند (۷). سطوح CK-MB در خلال ۳ تا ۶ ساعت پس از انفارکتوس قلبی افزایش می‌یابند، در ۱۲ تا ۲۴ ساعت به اوج رسیده و طی ۱۲ تا ۴۸ ساعت به حد طبیعی بر می‌گردند. سطح AST به عنوان آنزیمی که در بافت‌های مختلف بدن وجود دارد، ۸ ساعت پس از آسیب سلول‌ی بالا می‌رود و در مدت ۲۴ تا ۳۶ ساعت به اوج می‌رسد و در عرض ۳ تا ۷ روز به حد طبیعی بر می‌گردد. LDH نیز تقریباً در کلیه سلول‌های دارای متابولیسم وجود دارد و در عرض ۳ تا ۴ روز به حد طبیعی بر می‌گردد. تروپونین‌های قلبی تا چهار ساعت پس از وقوع حادثه حاد کرونری قابل شناسایی نیستند (۲۱). ولی افزایش سطح سرمی تروپونین I قلبی به دنبال آسیب میوکارد پایدار است و محدوده تشخیصی متعاقب انفارکتوس میوکارد در انسان حداقل ۹ روز است که طولانی‌تر از CK-MB می‌باشد (۱۶). شواهد جدیدتر از مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که متعاقب بروز ایسکمی، تروپونین به سرعت و در عرض ۲۰ دقیقه از سلول‌های عضلانی قلب آزاد می‌شود (۱۷).

یافته‌ها نشان می‌دهد که در ۴۸ ساعت اول، CK-MB و cTnI از حساسیت و ویژگی مشابهی در تشخیص آسیب میوکارد برخوردار هستند. اما cTnI در بیماری حاد و مزمن عضلات اسکلتی افزایش نمی‌یابد در حالیکه CK-MB این افزایش را نشان می‌دهد که این امر حاکی از ویژگی بالای cTnI برای عضله قلبی است (۲). بنابراین حضور مقادیر بیشتر از حد طبیعی تروپونین I قلبی در جریان خون بسیار اختصاصی برای آسیب میوکارد است و در بیماران دچار آسیب حاد یا مزمن اسکلتی یا در بیماران دچار نارسایی کلیه، تا زمانی که آسیب قلبی رخ نداده باشد، افزایش نمی‌یابد (۷). در حقیقت مزیت اصلی استفاده از تروپونین‌های قلبی به جای سایر شاخص‌های مرسوم همچون CK-MB این است که بسیار اختصاصی قلب است و مقدار تروپونین قلبی در جریان خون تا زمان‌های طولانی قابل تشخیص باقی می‌ماند (۳).

برخی معتقدند تجویز سیلدنافیل به تنهایی، عوارض جانبی قلبی-عروقی به همراه ندارد. ولی علیرغم عوارض جانبی غیرمهم سیلدنافیل، در عرض ۸ ماه پس از توزیع آن در طی شش میلیون نسخه تجویزی، ۱۳۰ گزارش تأیید شده و ۱۱۲ گزارش تأیید نشده از مرگ و میر در بیمارانی که سیلدنافیل دریافت کرده بودند، به سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) ارسال شده است. طبق این گزارش از ۱۳۰ مرگ، ۷۰ مورد به علت حوادث قلبی-عروقی (۴۱ مورد انفارکتوس میوکارد و ۲۷ مورد ایست قلبی) بود؛ در حالی که فقط ۶ نفر سابقه بروز علائم قلبی را داشتند. در چندین گزارش به ارتباط بین سیلدنافیل و انفارکتوس حاد میوکارد اشاره شده است. هیجان عاطفی و جنسی و اعمال فیزیکی در طول مقاربت جنسی متعاقب مصرف سیلدنافیل، می‌تواند وقوع انفارکتوس حاد میوکارد در مردان با سابقه بیماری شریان کرونر را سرعت بخشد (۲۳).

اگرچه اثر درمانی سیلدنافیل در درمان (Erectile Dysfunction) ثابت شده است اما اطلاعات کمی در مورد

(۱۰ و ۹، ۶). Das و همکاران گزارش کردند که نقش حافظتی سیلدنافیل در قلب خرگوش ناشی از پروتئین کیناز C می‌باشد (۸). از طرف دیگر شاید کاهش تجزیه نیتريت اکساید توسط cGMP و در نتیجه، طولانی‌تر شدن گشاد شدگی عروق، دلیل دیگر برای نقش حافظتی سیلدنافیل باشد (۴). حتی در مطالعه‌ای تجربی بر روی موش صحرایی، اثرات مفید سیلدنافیل در بهبودی قلب پس از ایست قلبی و ایسکمی نشان داده شده است (۱۴).

نتیجه نهایی اینکه بر خلاف گزارشات مبنی بر اثرات زیانبار سیلدنافیل سیترات بر روی سیستم قلبی-عروقی، بررسی اخیر و مطالعات مشابه، عکس این قضیه را نشان می‌دهد و امروزه تحقیقات بر روی استفاده از این دارو برای کاهش عوارض بیماری‌های قلبی متمرکز شده است.

فهرست منابع

۱. شهرآز، س.، غازیانی، ط. (۱۳۸۴): ایران فارما (درسنامه جامع داروهای رسمی ایران)، چاپ سوم، انتشارات مؤسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده (نشرطبیب)، تهران، ایران، ۱۳۹-۱۳۷، ۲۲۰، ۲۳۳-۲۳۴.
۲. Adams, J.E., Schechtman, K.B., Landt, Y., Ladenson, J.H., Jaffe, A.S. (1994): Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. Clin. Chem. 40(7): 1291-1295.
۳. Adin, D.B., Oyama, M.A., Sleeper, M.M., Milner, R.J. (2005): Comparison of canine cardiac troponin I concentrations as determined by 3 analyzers. J. Vet. Med. 20: 1136-1142.
۴. Cheitlin, MD., Hutter, Jr.A.M., Brindis, RG., Ganz, P., Kaul, S., Russell, Jr., RO., Zusman, RM. (1999): ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Am. College of Cardiology/Am Heart Association. J. Am. Coll. Cardiol. 33: 273-282.

اثرات بالقوه مفید سیلدنافیل در بیماری‌های دیگر وجود دارد. عدم تغییر معنی‌دار سطح سرمی تروپونین I قلبی در گروه تیمار این نکته را روشن می‌سازد که سیلدنافیل اثرات زیانبار قلبی همچون ایسکمی و نکروز قلب را ندارد. از سویی دیگر کاهش معنی‌دار CK-MB سرم که به عنوان دومین شاخص آسیب قلبی مطرح است، احتمال اثرات محافظت قلبی برای این دارو را تداعی می‌سازد. اگرچه گزارشات بسیاری از اثرات آریتمی‌زایی سیلدنافیل وجود دارد برخی دیگر از محققان نظر مخالف دارند (۲۳). Vardi و همکاران نشان دادند که در مردان مبتلا به ED و بیماری قلبی-عروقی، سیلدنافیل پاسخ همودینامیک به ورزش را مختل نمی‌کند. همچنین در میزان بروز آریتمی‌های بطنی تغییر ایجاد نمی‌کند (۲۴). نشان داده شده است که سیلدنافیل زمان رپولاریزاسیون قلب را طولانی نمی‌کند، در عوض در غلظت‌های بیش از دوز درمانی رپولاریزاسیون قلبی را احتمالاً از طریق مسدود کردن پمپ کلسیم تسریع می‌کند (۵). در مطالعه‌ای که Hermann و همکاران بر روی بیماران مبتلا به نارسایبی شدید عروق کرونری انجام دادند، تأیید کردند که اثرات همودینامیک سیلدنافیل سیترات (هنگامیکه به تنهایی مصرف می‌شود) از نظر بالینی با افت قابل توجه فشار خون همراه نیست (۱۲). در هشت بیمار مبتلا به آنژین صدری پایدار، تزریق سیلدنافیل داخل وریدی باعث کاهش فشار خون عمومی، ریوی و برون ده قلبی به ترتیب به ۰.۸٪، ۲۵٪ و ۷٪ شد که تأیید کننده اثرات گشادکنندگی عروقی آن، هم در شریان و هم در ورید می‌باشد (۱۹). مطالعات اخیر نشان می‌دهد تجویز خوراکی ۵۰ml سیلدنافیل بر روی خصوصیات دینامیکی QT تأثیری ندارد (۱۳). علاوه بر این کاهش شدت آریتمی ۲۴ ساعت بعد از تجویز خوراکی سیلدنافیل در سگ گزارش شده است (۱۵). اطلاعات منتشر شده نشان می‌دهد که سیلدنافیل دارای اثر محافظتی در عضله قلبی موش است (۲۰). همچنین سیلدنافیل در دوز خیلی پایین (۰/۰۵ mg/kg) باعث محافظت قلب متعاقب ایسکمی-ریپرفیوژن در موش صحرایی می‌شود

5. Chiang, C.E., Luk, H.N., Wang, T.M., Ding, P.Y. (2002): Effects of sildenafil on cardiac repolarization. *Cardiovasc. Res.* 55: 290-299.
6. Choi, D.E., Jeong, J.Y., Lim, B.J., Chung, S., Chang, Y.K., Lee, S.J., Na, K.R., Kim, S.Y., Shin, Y.T., Lee, K.W. (2009). Pretreatment of sildenafil attenuates ischemia-reperfusion renal injury in rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 297: F362-70.
7. Coudrey, L. (1998): The Troponins. *Arch Intern Med.* 158(8): 1173-1180
8. Das, A., Ockaili, R., Salloum, F., Kukreja, R.C. (2004): Protein kinase C plays an essential role in sildenafil-induced cardioprotection in rabbits. *Am. J. Physiol.* 286: H1455-H1460.
9. Das, S., Maulik, N., Das, D.K., Kadowitz, P.J., Bivalacqua, T.J. (2002): Cardioprotection with sildenafil, a selective inhibitor of cyclic 3', 5'-monophosphate-specific phosphodiesterase 5. *Drugs. Exp. Clin. Res.* 28: 213-219.
10. Das, A., Salloum, F.N., Xi, L., Rao, Y.J., Kukreja, R.C. (2009). ERK phosphorylation mediates sildenafil-induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 296: H1236-43.
11. Goldstein, I., Lue, T.F., Padma-Nathan, H., Rosen, R.C., Steers, W.D., Wicker, P.A. (1998): Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *Sildenafil Study Group. N Eng. J. Med.* 338: 1397-1404.
12. Herrmann, H.C., Chang, G., Klugherz, B.D., Mahoney, P.D. (2000): Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N. Eng. J. Med.* 342: 1622-1626.
13. Kaya, D., Guler, C., Esen, A.M., Barutcu, I., Dincel, C. (2004): Sildenafil citrate does not alter ventricular repolarization properties: novel evidence from dynamic QT analysis. (ANE) *Annals of Noninvasive Electrocardio.* 9(3): 228-233.
14. Mennander, A.A., Vuohelainen, V., Aanismaa, R.S., Narkilahti, S., Paavonen, T., Tarkka, M. (2013). Sildenafil after cardiac arrest and infarction; an experimental rat model. *Scand. Cardiovasc. J.* 47: 58-64.
15. Nagy, O., Hajnal, A., Parratt, J.R., Vegh, A. (2004): Sildenafil (Viagra) reduces arrhythmia severity during ischaemia 24 h after oral administration in dogs. *British. J. Pharm.* 141: 549-551.
16. O'Brien, P., J.Landt, Y., Ladenson, J.H. (1997): Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in a cardiac troponin I immunoassay. *Clin Chem.* 43(12): 2333-2338.
17. Peek, S.F., Apple, F.S., Murakami, M.A., Crump, P.M., Semrad, S.D. (2008): Cardiac isoenzymes in healthy Holstein calves and calves with experimentally induced endotoxemia. *Canadian J. Vet. Res.* 72: 356-361.
18. Rahnvard, Z., Zolfaghari, M., Kazemnejad, A., Hatamipour, Kh. (2006): An investigation of quality of life and factors affecting it in the patients with congestive heart failure. "Hayat" *J. Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran University .Med. Sciences.* 1(12): 77-86. (Persian).
19. Rajfer, J., Aronson, W.J., Bush, P.A., Dorey, F.J., Ignarro, L.J. (1992): Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N. Eng. J. Med.* 326: 90-94.
20. Salloum, F., Yin, C., Xi, L., Kukreja, R.C. (2003): Sildenafil induces delayed preconditioning through inducible nitric oxide synthase dependent pathway in mouse heart. *Circ. Res.* 92: 595- 597.
21. Sharma, S., Jackson, P.G., Makan, J. (2004): Cardiac troponins. *J. Clin. Pathol.* 57: 1025-1026.
22. Shin, H.S., Bae, S.K., Lee, M.G. (2006): Pharmacokinetics of sildenafil after intravenous and oral administration in rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *Int. J. Pharm.* 320(1-2):64-70
23. Shinlapawittayatorn, K., Chattipakorn, S., Chattipakorn, N. (2005): Effect of sildenafil citrate on the cardiovascular system. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 38: 1303-1311.

24. Vardi, Y., Bulus, M., Reisner, S., Nassar, S., Aboud, L., Sprecher, E., Gruenwald, I. (2003): Effects of sildenafil citrate (Viagra) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur. Urol.* 43: 544-551.
25. Zeighami Mohammadi, S.H., Asgharzadeh Hagighi, S., Nikbakht Nasrabadi, A. (2010): The Study of Electrolyte Abnormalities and Renal Dysfunction on Elderly Patients with Systolic Heart Failure. *Iran. J. Crit. Care. Nurs.* 3(4):153-64.