

Zaburzenia potencji jako nieklasyczny czynnik ryzyka, o którym należy pamiętać w codziennej praktyce

Sexual dysfunctions as a non-classical risk factor that we should have in mind in everyday clinical practice

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Zaburzenia funkcji seksualnych, na czele z występującymi u mężczyzn zaburzeniami erekcji, są jednym z powszechnie występujących w populacji ogólnej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Niestety, w codziennej praktyce klinicznej ciągle zbyt rzadko zwraca się uwagę na zaburzenia potencji, nie poświęcając dostatecznej uwagi ich diagnostyce i leczeniu. Zaburzenia funkcji seksualnych wiążą się z podwyższonym ryzykiem incydentów, takich jak zawał serca czy udar mózgu; są one także ściśle związane z występowaniem innych czynników ryzyka, w tym nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii czy cukrzycy. Dlatego kontrola i leczenie czynników ryzyka chorób serca pozwalają jednocześnie zminimalizować ryzyko sercowo-naczyniowe oraz poprawić funkcje seksualne.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (3), 133–138

Słowa kluczowe: walsartan, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Sexual dysfunctions, with erectile dysfunction occurring in men, they are one of the most common cardiovascular risk factors in the general population. Unfortunately, in daily clinical practice still sexual dysfunctions draw too little attention and not enough stress is put on their diagnosis and treatment. Sexual dysfunctions are associated with an increased risk of adverse events such as myocardial infarction or stroke. They are also closely associated with the presence of other risk factors, including hypertension, dyslipidemia or diabetes. Therefore, proper cardiovascular risk factors control and treatment helps reduce the risk of cardiovascular problems and improve sexual function at the same time.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (3), 133–138

Key words: valsartan, hypertension, cardiovascular risk

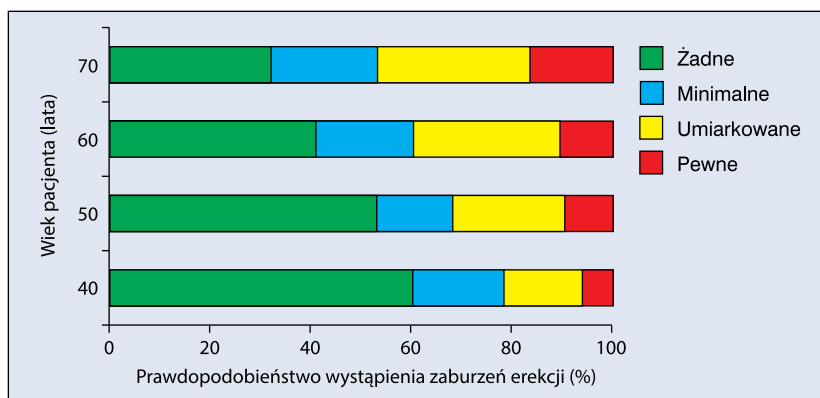
Zaburzenia funkcji seksualnych dotyczą zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Określenie to odnosi się do

różnego rodzaju zaburzeń dotyczących sfer fizycznej oraz emocjonalnej. Obejmują one zaburzenia libido, zaburzenia podniecenia, zaburzenia orgazmu, ale w codziennej praktyce klinicznej najczęściej kojarzą się z zaburzeniami erekcji (ED, *erectile dysfunction*), które definiuje się jako niemożność osiągnięcia lub utrzymania

erekcji wystarczającej do odbycia stosunku seksualnego. Zaburzenia te stanowią istotny problem w praktyce klinicznej, ponieważ są wyrazem zarówno zaburzeń psychologicznych wiążących się z dobrostanem emocjonalnym i partnerskim pojmowaniem związku, jak i stanu patofizjologicznego ustroju. U mężczyzn

Adres do korespondencji
dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. 22 599 19 58
faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Copyright © 2015 Via Medica, ISSN 1733–2346



Rycina 1. Częstość występowania zaburzeń potencji zależnie od wieku (opracowano na podstawie [5])

występuje tendencja w kierunku pogłębienia się dysfunkcji seksualnych z wiekiem. Po 5. dekadzie życia dochodzi u nich do rozwoju zaburzeń dotyczących wszystkich domen życia seksualnego — pożądania, podniecenia, erekcji, ejakulacji oraz orgazmu [1–3].

Erekcja jest złożonym procesem obejmującym zmiany i procesy hormonalne, naczyniowe, neuronalne oraz psychologiczne. Aby nastąpiła i trwała na tyle długo, by mężczyzna mógł odbyć stosunek seksualny, konieczne jest prawidłowe funkcjonowanie wszystkich powyższych mechanizmów, a przede wszystkim prawidłowy stan łożyska naczyniowego oraz wyścielającego go śródbłonka. W populacji ogólnej częstość występowania ED szacuje się na około 5% u mężczyzn młodych (< 40. rż.), 44% w grupie mężczyzn w wieku 60–69 lat oraz do 70% u mężczyzn w wieku 70 lat i starszych [4]. Rozkład częstości występowania i nasilenia ED zależnie od wieku badanych pacjentów przedstawiono na rycinie 1 [5]. Istnieje wiele czynników ryzyka wystąpienia tych zaburzeń, co podsumowano w tabeli 1. Jak można zauważyć, wiele z nich jest związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Potwierdzono związek między występowaniem ED a chorobami układu krążenia, takimi jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, choroba wieńcowa. Wzrost częstości występowania ED z wiekiem jest częściowo pochodną zwiększonego występowania tych czynników ryzyka, a częściowo — stopniowego rozwoju zmian miażdżycowych w drzewie naczyniowym [6]. Większość mężczyzn z naczyniopochodnymi ED jest obciążona co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [7], co pozwala uznać te zaburzenia za manifestację kliniczną funkcjonalnych lub strukturalnych zaburzeń krążenia systemowego [8], a same ED powinny być traktowane jako wczesny marker ryzyka sercowo-naczyniowego, bezpośrednio związany między innymi z podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym czy obturacyjnym bezdechem sennym [9–11].

Jednym z ważnych czynników ryzyka wystąpienia ED jest nadciśnienie tętnicze. To nie tylko jeden z najistotniejszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego — potwierdzono związek nadciśnienia z występowaniem ED [12]. Jednym z istotnych badań, które przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat zależności między ED

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji

Wiek
Choroba wieńcowa lub choroba naczyń obwodowych
Nadciśnienie tętnicze
Otyłość, siedzący tryb życia
Hiperlipidemia
Urazy lub zabiegi w obrębie miednicy mniejszej i kręgosłupa
Cukrzyca
Łagodny przerost prostaty
Objawy ze strony dolnych partii układu moczowego
Hipogonadyzm
Zaburzenia endokrynologiczne
Nikotynizm
Depresja
Nadmierne spożywanie alkoholu
Przyjmowanie niektórych leków

a nadciśnieniem tętniczym, było badanie TOMHS (*The Treatment of Mild Hypertension Study*), które jednak dostarczyło niepełnych danych odnoszących się do występowania ED u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [13]. Do badania TOMHS włączono bowiem jedynie pacjentów bez cukrzycy i hiperlipidemii, a więc dwóch współistniejących chorób najczęściej wnikających przebieg nadciśnienia. Wspomniana analiza dowiodła, że ED w tej grupie pacjentów występują u 12,2% mężczyzn w momencie włączenia do badania, a czynnikami pozwalającymi zidentyfikować podwyższone ryzyko wystąpienia ED są przyjmowanie większej ilości leków hipotensyjnych oraz wartości skurczowego ciśnienia tętniczego przekraczające 140 mm Hg. Większość badań wskazuje jednak, że ED są znacznie bardziej rozpowszechnione u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i często są wyrazem spowodowanych przez chorobę zaburzeń w łożysku naczyniowym. Jensen i wsp. [14] zaobserwowali, że w grupie pacjentów z nadciśnieniem

tętnicznym to właśnie niewydolność krążenia w prąciu była główną przyczyną ED (89% pacjentów); w większości przypadków prawdopodobnie była ona spowodowana miażdżycą. Częstość występowania ED w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest wysoka. U osób w wieku 34–75 lat szacuje się ją na 68,3% [9], podkreślając jednocześnie, że ED są ściśle związane z tradycyjnymi czynnikami ryzyka, takimi jak nikotynizm, nadwaga czy dyslipidemia [5]. W innym podobnym badaniu, z którego z kolei wyłączono chorych na cukrzycę, częstość występowania ED określono na 67% [15].

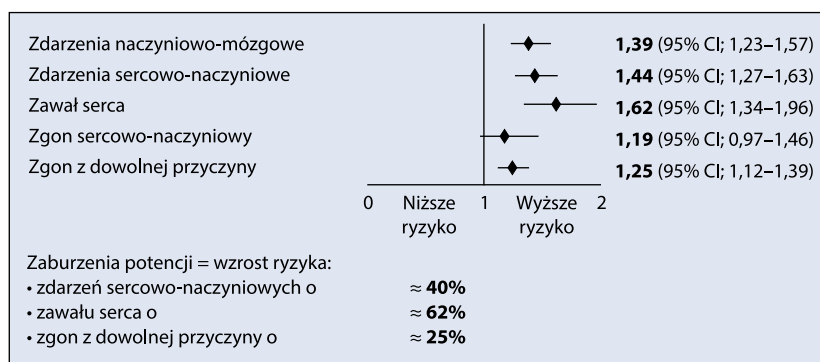
Badania z zakresu nauk podstawowych doprowadziły do opracowania kilku teorii dotyczących wpływu nadciśnienia tętniczego na wstępowanie ED. Pierwszą z nich jest związek obu chorób z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego oraz zmianami zakrzepowo-zatorowymi [9]. Śródbłonek pełni w organizmie człowieka wiele funkcji, między innymi odpowiada za utrzymanie homeostazy oraz za funkcje naczyniorozszerzające. Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego przez nadciśnienie tętnicze w istotny sposób przyczynia się do rozwoju ED, a leczenie zapobiegające tym uszkodzeniom może wywierać pożądany wpływ na ED [16, 17]. Występowanie ED jest spowodowane między innymi upośledzeniem produkcji tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) w śródbłonku oraz występowaniem innych markerów jego uszkodzenia. W modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego wykazano, że mediowana przez śródbłonek relaksacja ciał jamistych w odpowiedzi na acetylocholinę jest istotnie upośledzona, co łączy się z niższym stężeniem NO w preparatach [18].

Inne ogniwo łączące oba schorzenia to miażdżycy, która pośrednio jest także późną konsekwencją upośledzenia funkcji śródbłonna naczyniowego, natomiast nadciśnienie pozostaje jednym z jej najistotniejszych czynników ryzyka. Pierwszym etapem rozwoju miażdżycy jest bowiem uszkodzenie śródbłonna prowadzące w późniejszych etapach do akumulacji lipidów oraz wytworzenia blaszki miażdżycowej. Uszkodzenie śródbłonna poprzedza angiograficzne, ultrasonograficzne oraz kliniczne dowody obecności miażdżycy [19]. Objawy chromania (manifestacja kliniczna miażdżycy) czy to z zakresu unaczynienia tętnic wieńcowych, tętnic kończyn dolnych, tętnic mózgowych, tętnic nerkowych, tętnic prącia czy innych w większości przypadków rzadko występują u pacjentów jednocześnie ze względu na różny kaliber naczyń oraz różną wrażliwość zaopatrywanych tkanek na niedokrwienie [20]. Według tak zwanej hipotezy wielkości naczyń miażdżycy jako proces ogólnoustrojowy rozwija się równocześnie, z równą szybkością we wszystkich łóżyskach naczyniowych. Jednak, zważywszy na fakt, że w naczyniach małego kalibru zmiany miażdżycowe wcześniej zajmują znaczącą część światła naczynia, objawy prędzej ujawniają się właśnie w tych łóżyskach. Dlatego małe tętnice prącia są bardziej podatne na objawy miażdżycy niż większe tętnice wieńcowe czy tętnice kończyn dolnych u pacjentów z rozlaną waskulopatią [20, 21]. Co więcej, do wystąpienia erekcji konieczne jest znaczne powiększenie obwodu naczynia — o około 80%, natomiast w innych łóżyskach naczyniowych do pełnienia ich prawidłowej funkcji wystarcza dylatacja o 10–20%.

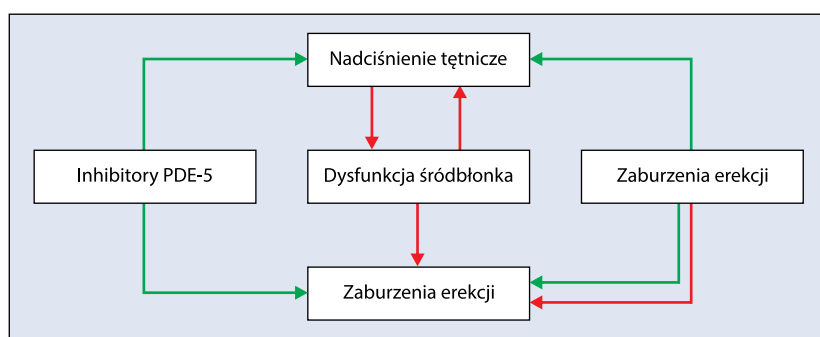
Obecność miażdżycy, upośledzenie produkcji NO oraz dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, a także zwiększona sztywność tętnic powodowane przez nadciśnienie tętnicze sprawiają, że u pacjentów rozwijają się ED.

Opisywane zależności przekładają się także na podwyższone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu Montorsiego i wsp. [22] ocenie poddano 285 pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, wykazując, że kliniczna manifestacja objawów ED poprzedzała o 2–3 lata wystąpienie objawów choroby wieńcowej. Powyższe zależności zaowocowały badaniami służącymi ocenie wartości ED jako predyktora/czynnika ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w populacji mężczyzn. Dowiedziono, że występowanie ED jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca oraz niewydolności serca [23]. Co więcej, występowanie ED łączy się także z większym nasileniem zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym [24]. Na rycinie 2 przedstawiono, w jaki sposób obecność ED wpływa na ryzyko wystąpienia poszczególnych punktów końcowych. Można zauważyć, że pacjenci z ED są obciążeniu wyższym o 62% ryzykiem zawału serca niż osoby, u których takie zaburzenia nie występują. Także ryzyko wystąpienia najistotniejszego punktu końcowego — śmiertelności całkowitej — jest w tym przypadku wyższe o 25% [25] (ryc. 2).

Związek nadciśnienia tętniczego z ED jest zatem istotny i skomplikowany. Niestety, wyróżnia się jeszcze jedną komponentę dodatkowo modyfikującą tę relację. Jest nią farmakoterapia, której wpływ jest dwukierunkowy. Z jednej strony jest to wpływ wynikający ze stosowania



Rycina 2. Wpływ występowania zaburzeń erekcji na ryzyko poszczególnych chorób układu sercowo-naczyniowego [25]; CI (*confidence interval*) — przedział ufności



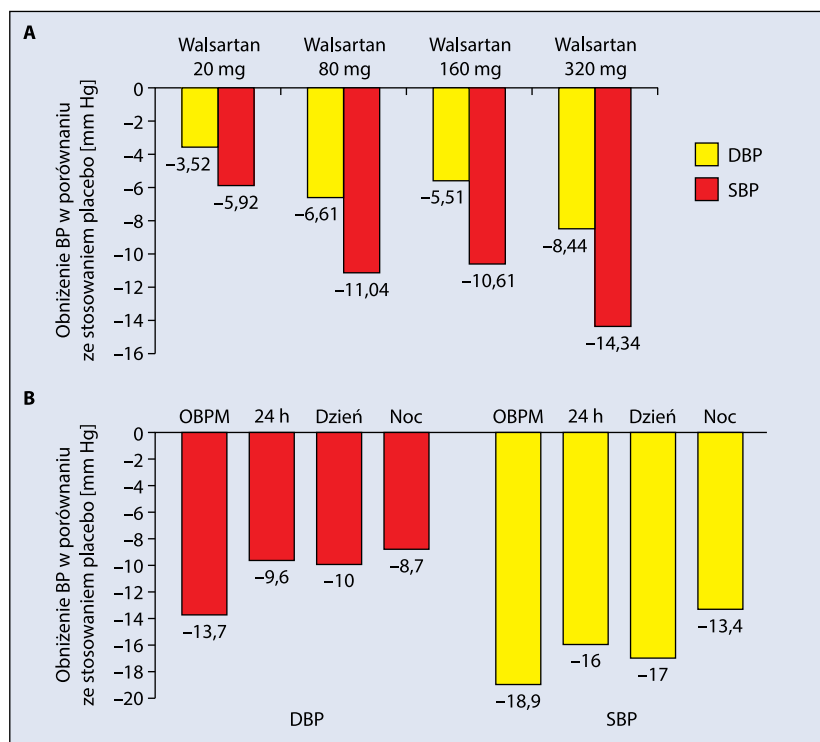
Rycina 3. Schemat zależności między nadciśnieniem tętniczym a zaburzeniami erekcji; PDE-5 (*phosphodiesterase 5*) — fosfodiesteraza 5

leczenia hipotensyjnego, z drugiej strony — oddziaływanie najczęściej stosowanych leków w ED, tj. inhibitorów fosfodiesterazy 5 (PDE-5, *phosphodiesterase 5*). Na rycinie 3 przedstawiono wzajemny wpływ wszystkich komponent zależności między nadciśnieniem tętniczym a ED. Można zauważyć, że choć leki hipotensyjne skutecznie obniżają wartości ciśnienia tętniczego, a część z nich (m.in. inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron) w sposób korzystny wpływa na funkcję śródbłonnka naczyniowego, to na rycinie wpływ farmakoterapii nadciśnienia na ED oznaczono jako ambiwalentny. Wynika to z faktu, że część leków hipotensyjnych, takich jak na przykład niektóre β -adrenolityki czy diuretyki, powoduje nasilenie zaburzeń potencji. Analiza negatywnego wpływu poszczególnych

substancji czy grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego przekracza ramy niniejszego opracowania. Zamiast tego warto i należy się zastanowić nad tym, który ze stosowanych obecnie leków hipotensyjnych będzie korzystny u pacjentów z ED i wykaże potencjał powstrzymania rozwoju choroby bądź nawet częściowego cofnięcia jej negatywnych skutków. Taką grupą leków są inhibitory receptora dla angiotensyny II (popularnie nazywane sartanami), na czele z ich przedstawicielem — walsartanem. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 oraz ich aktualizacji z roku 2014 sartany są lekami pierwszego wyboru u pacjentów z nadciśnieniem, dlatego powinny być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi ED [26].

Walsartan jest lekiem o potwierdzonej skuteczności hipotensyjnej. Już w jednym ze starszych badań dotyczących pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym poddawanych 24-godzinnej monitorowaniu wartości ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wykazano skuteczność tego leku [27]. W badaniu tym dowiedzono, że walsartan zapewnia zależne od dawki obniżenie ciśnienia tętniczego, które utrzymuje się przez całą dobę, zapewniając tym samym dobrą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego między kolejnymi dawkami leku oraz chroniąc przed rozwojem powikłań nadciśnienia tętniczego, w tym opisywanego wyżej uszkodzenia śródbłonnka naczyniowego. Wyniki tej analizy przedstawiono na rycinie 4. W kontekście pacjentów z ED ważne są jeszcze dodatkowe, pozahipotensyjne działania, polegające między innymi na zmniejszeniu objętości oraz stabilizacji blaszki miażdżycowej. W jednym z badań dotyczących struktury blaszki miażdżycowej zaobserwowano, że zastosowanie walsartanu łączy się nie tylko z redukcją średniego rozmiaru blaszki miażdżycowej, jej objętości, ale także prowadzi do zmniejszenia zawartości lipidów, włókniaka i zwapnień w blaszce, co powoduje jej stabilizację i zapobiega incydentom sercowo-naczyniowym [28] (ryc. 5).

Powyższe obserwacje znajdują także przełożenie na badania *in vivo*. Jednym z badań poświęconych wpływowi walsartanu na ED była praca Chena i wsp. [29] dotycząca modelu ED u osobników z indukowaną cukrzycą. Wykazano, że po 8 tygodniach podawania walsartanu obserwowano większą częstość erekcji. Podobne obserwacje odnoszą



Rycina 4A, B. Skuteczność hipotensyjna walsartanu; BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze, SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; OBPM (office blood pressure monitoring) — gabinetowe pomiary wartości ciśnienia tętniczego (opracowano na podstawie [27])

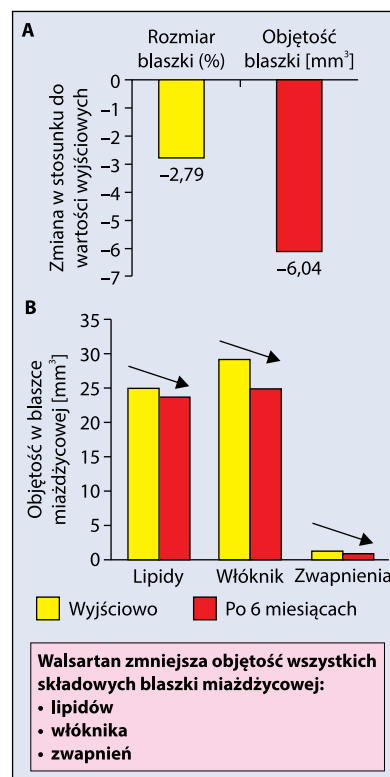
się również do osób z nadciśnieniem. Dowiedzono, że młodzi mężczyźni (w wieku 40–49 lat) z nadciśnieniem tętniczym poddani randomizacji do grup leczonych przez 16 tygodni walsartanem lub karwedilolem istotnie rzadziej doświadczają zaburzeń potencji (0,9%) niż pacjenci, którzy otrzymywali karwedilol (13,5%), a częstość występowania ED w grupie leczonej walsartanem jest porównywalna z częstością ED w grupie przyjmującej placebo [30]. Co więcej, w kolejnym z badań udowodniono, że podawanie walsartanu wpływa korzystnie na wszystkie sfery seksualności mężczyzn, poczynając od ED, poprzez zaburzenia pożądania, na libido czy orgazmie kończąc [31].

Podsumowując, ED stanowią istotny problem w codziennej praktyce klinicznej, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-

-naczyniowego, w tym z nadciśnieniem tętniczym. Mogą być nie tylko pochodną toczącego się w naczyniach krwionośnych procesu miażdżycowego, ale także wczesnym rewelatorem podwyższonego ryzyka rozwoju chorób serca. Prawidłowe leczenie hipotensyjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ED, na przykład walsartanem, może nie tylko „ustrzec” ich przed powikłaniem choroby, jakim są ED oraz łączącym się z nimi podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale także przynajmniej częściowo zahamować zmiany u mężczyzn, u których ED już występują.

PIŚMIENNICTWO

- Hyde Z., Flicker L., Hankey G.J. i wsp. Prevalence of sexual activity and associated factors in men aged 75 to 95 years: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153: 693–702.
- Braun M., Wassmer G., Klotz T. i wsp. Epidemiology of erectile dysfunction: results



Rycina 5A, B. Wpływ walsartanu na blaszkę miażdżycową (opracowano na podstawie [28]): **A.** Zmniejszenie blaszki miażdżycowej po 6 miesiącach stosowania walsartanu; **B.** Zmiana składu blaszki miażdżycowej pod wpływem stosowania walsartanu

of the 'Cologne Male Survey'. *Int. J. Impot. Res.* 2000; 12: 305–311.

- Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann E.O. i wsp. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 762–774.
- Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am. J. Med.* 2007; 120: 151–157.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994; 151: 54–61.
- Moreira E.D. Jr, Abdo C.H.N., Torres E.B., Lôbo C.F.L., Fittipaldi J.A.S. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology* 2001; 58: 583–588.
- Kim S.W., Paick J.S., Park W.D., Chae I.H., Oh B.H. Potential predictors of asymptomatic ischemic heart disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. *Urology* 2001; 58: 441–445.
- Montorsi P., Montorsi F., Schulman C.C. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur. Urology* 2003; 44: 352–354.

9. Szymański F.M., Filipiak K.J., Płatek A.E., Kotkowski M., Opolski G. Can thromboembolic risk be associated with erectile dysfunction in atrial fibrillation patients? *Cardiol. J.* 2015 Mar 3. doi: 10.5603/CJ.a2015.0010 [złożono do druku].
10. Szymański F.M., Filipiak K.J., Hrynkiewicz-Szymańska A. i wsp. The high risk of obstructive sleep apnea — an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J. Sex. Med.* 2011; 8: 1434–1438.
11. Szymański F.M., Puchalski B., Filipiak K.J. Obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and erectile dysfunction: are they only co-existing conditions or a new clinical syndrome? The concept of the OSAFED syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123: 701–707.
12. Burchardt M., Burchardt T., Baer L. i wsp. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J. Urol.* 2000; 164: 1188–1191.
13. Grimm R.H. Jr, Grandits G.A., Prineas R.J. i wsp. Longterm effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29: 8–14.
14. Jensen J., Lendorf A., Stimpel H. i wsp. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 271–275.
15. Giuliano F.A., Leriche A., Jaudinot E.O., De Gendre A.S. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 2004; 64: 1196–1201.
16. Jeremy J.Y., Angelini G.D., Khan M. i wsp. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46: 50–54.
17. Agarwal A., Nandipati K.C., Sharma R.K., Zippe C.D., Raina R. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J. Androl.* 2006; 27: 335–347.
18. Behr-Roussel D., Bernabe J., Compagnie S. i wsp. Distinct mechanisms implicated in atherosclerosis-induced erectile dysfunction in rabbits. *Atherosclerosis* 2002; 162: 355–362.
19. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: II3–II10.
20. Kaiser D.R., Billups K., Mason C. i wsp. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 179–184.
21. Montorsi P., Montorsi F., Schulman C.C. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *Eur. Urol.* 2003; 44: 352–354.
22. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S. i wsp. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2632–2639.
23. Bohm M., Baumhakel M., Teo K. i wsp. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial/telmisartan randomized assessment study in ace intolerant subjects with cardiovascular disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010; 121: 1439–1446.
24. Chung S.D., Chen Y.K., Lin H.C., Lin H.C. Increased risk of stroke among men with erectile dysfunction: a nationwide population-based study. *J. Sex. Med.* 2011; 8: 240–246.
25. Vlachopoulos C.V., Terentes-Printzios D.G., Ioakeimidis N.K., Aznaouridis K.A., Stefanadis C.I. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2013; 6: 99–109.
26. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
27. Neutel J., Weber M., Pool J. i wsp. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin. Ther.* 1997; 19: 447–458.
28. Ishii H., Kobayashi M., Kurebayashi N. i wsp. Impact of angiotensin II receptor blocker therapy (olmesartan or valsartan) on coronary atherosclerotic plaque volume measured by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 363–368.
29. Chen Y., Li S.X., Yao L.S., Wang R., Dai Y.T. Valsartan treatment reverses erectile dysfunction in diabetic rats. *Int. J. Impot. Res.* 2007; 19: 366–370.
30. Fogari R., Zoppi A., Poletti L. i wsp. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 27–31.
31. Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press. Suppl.* 2003; 2: 29–34.