

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Zaburzenia erekcji w cukrzycy

Erectile dysfunction in diabetes

STRESZCZENIE

Cukrzyca nie jest jedyną ani najczęstszą przyczyną zaburzeń erekcji. Zaburzenia wzdrodu w cukrzycy występują w 28–59% przypadków. Ich przyczynami są: neuropatia cukrzycowa, mikroangiopatia i makroangiopatia, stany zapalne i czynniki psychogenne. Najskuteczniejszym postępowaniem jest zapobieganie zaburzeniom wzdrodu poprzez idealne wyrównanie cukrzycy. Mniej skuteczne i bardziej uciążliwe metody, takie jak: iniekcje do prącia, czopki docewkowe czy protezy, zastąpiono ostatnio w dużym stopniu stosowaniem sildenafilu. Preparat ten, poprzez blokadę 5. fosfodiesterazy, powoduje lepsze wykorzystanie produkcji tlenu azotu w naczyniach prącia. Skuteczność sildenafilu w cukrzycy wynosi około 70%. Wprowadzenie tego leku niewątpliwie poprawia jakość życia chorych na cukrzycę.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji, neuropatia cukrzycowa, sildenafil, tlenek azotu, jakość życia

ABSTRACT

Diabetes is neither the unique nor the most frequent cause of erectile impotence. Erectile dysfunction in diabetes develops in 28-59% of patients. The causes of erectile dysfunction in diabetes are: diabetic neuropathy, micro- and macroangiopathy, inflammatory status or psychogenic factors. The most effective management is prophylaxis of erectile disturbances achieving the ideal diabetes compensation.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 2, 93-98
Copyright©2001 Via Medica

Nadesłano: 2001.01.08 Przyjęto do druku: 2001.02.08

Less effective and more difficult methods of treatment of impotence like injections, intraurethral suppositories or prosthesis were replaced mostly by sildenafil. This drug acting by 5-phosphodiesterase blockade induces better utilize of nitric oxide in penile vessels. The efficacy of sildenafil in diabetes is about 70%. Introducing of sildenafil improves undoubtedly the quality of life of diabetic patients.

Key words: erectile disturbances, diabetic neuropathy, sildenafil, nitric oxide, quality of life

Dyskusja dotycząca zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę, podobnie jak wszystkich zaburzeń wzdrodu, jest o tyle uzasadniona, że obecnie istnieje w medycynie wiele możliwości leczenia tego powikłania — dawniej były one po prostu niewielkie i to chyba powodowało pewną powściągliwość lekarzy w podejmowaniu tej kwestii. Do niedawna bowiem możliwości leczenia były bardzo skomplikowane, a skuteczność dostępnych środków niepewna; dzisiaj stosowanie zalecanych przez lekarza środków nie jest kłopotliwe, wymaga tylko fachowej porady.

Definicja i dane statystyczne

Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, *National Institute of Health*) określa zaburzenia erekcji jako utrzymującą się niezdolność do osiągnięcia lub utrzymania erekcji, czyli wzdrodu, potrzebnej do prowadzenia satysfakcjonującego współżycia płciowego. Według raportu specjalnej komisji NIH, zaburzenia erekcji są poważnym problemem społecznym. Przyjmuje się, że w Stanach Zjednoczonych cierpi na tę dolegliwość około 30 milionów dorosłych mężczyzn [1]. Częstość tych zaburzeń wzrasta z wiekiem, ale nie jest to nieunikniony objaw procesu starzenia. Według badań

Feldmana i wsp. wśród mężczyzn w wieku 40–70 lat średnio 52% cierpiało na zaburzenia erekcji (w wieku lat 40 — 39%, a w wieku 70 lat — 67%) [2].

Cukrzyca nie jest jedynym ani najczęstszym powodem powstania zaburzeń erekcji. Z innych chorób przewlekłych, które mogą stanowić ich przyczynę, należy wymienić: miażdżycę naczyń (może ona zresztą współdziałać w cukrzycowych zaburzeniach erekcji, ponieważ w cukrzycy jest szczególnie nasilona), niewydolność serca, niewydolność oddechową, choroby nerek i znaczne uszkodzenie wątroby [3, 4]. Uważa się, że miażdżycę naczyń odpowiada za około 40% przypadków impotencji [5]. Ważnym powodem zaburzeń erekcji są choroby układu nerwowego, na przykład choroba Alzheimera lub stwardnienie rozsiane oraz urazowe uszkodzenia centralnego systemu nerwowego, a także niektóre choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego, jak: nadczynność i niedoczynność tarczycy, gruczolaki przysadki (na przykład *prolactinoma*) czy niedorozwój jąder. Oczywiście jest, że przyczyną zaburzeń wzwodu mogą być miejscowe choroby prącia, jak stany zapalne lub zwłóknienie naczyń prącia. Zaburzenia te mogą być też wywoływane przez schorzenia psychiczne, na przykład depresję czy stany lękowe. Czynniki psychogenne mogą wywoływać zaburzenia erekcji samodzielnie lub w połączeniu z czynnikami organicznymi. Czynniki organiczne z komponentą psychogenną lub bez niej dotyczą jednak ponad 75% zaburzeń erekcji [6]. Należy dodać, że około 90% mężczyzn z ciężką i 60% z umiarkowaną depresją skarży się na umiarkowaną lub całkowitą impotencję [2].

Na podstawie danych statystycznych ocenia się, że zaburzenia erekcji w cukrzycy dotyczą 28–59% chorych. Według Price i wsp. częstość tych zaburzeń wynosi ponad 30%, wahając się od 15% w wieku 30–34 lat do 56% w wieku 60 lat. Dysfunkcja erekcyjna w cukrzycy rozpoczyna się u pacjentów w młodszym wieku niż w ogólnej populacji [5, 7]. Dla porównania, w stwardnieniu rozsianym zaburzenia erekcji występują u ponad 70% pacjentów, podobnie jest w przypadku osób po operacji gruczołu krokowego, po urazach kręgosłupa dotyczą one około 50% pacjentów, w chorobach serca — 39%, a w nadciśnieniu tętniczym — 15% chorych.

W specjalnych badaniach ankietowych przeprowadzonych w Klinice Chorób Metabolicznych w Krakowie [8] stwierdzono zaburzenia erekcji u 28% chorych na cukrzycę typu 1 i u 50% chorych na cukrzycę typu 2. Według tych badań pojawiały się one średnio w 11. roku trwania cukrzycy typu 1 i w 10. roku trwania cukrzycy typu 2. Średni wiek występowania zaburzeń erekcji wynosił około 52 lat. Według da-

nych amerykańskich u chorych na cukrzycę w wieku 20–30 lat zaburzenia występowały u około 5%, w wieku 30–40 lat u 12%, w wieku 40–50 lat u 25%, w wieku 50–60 lat u 55%, a w wieku 60–70 lat u 65% pacjentów.

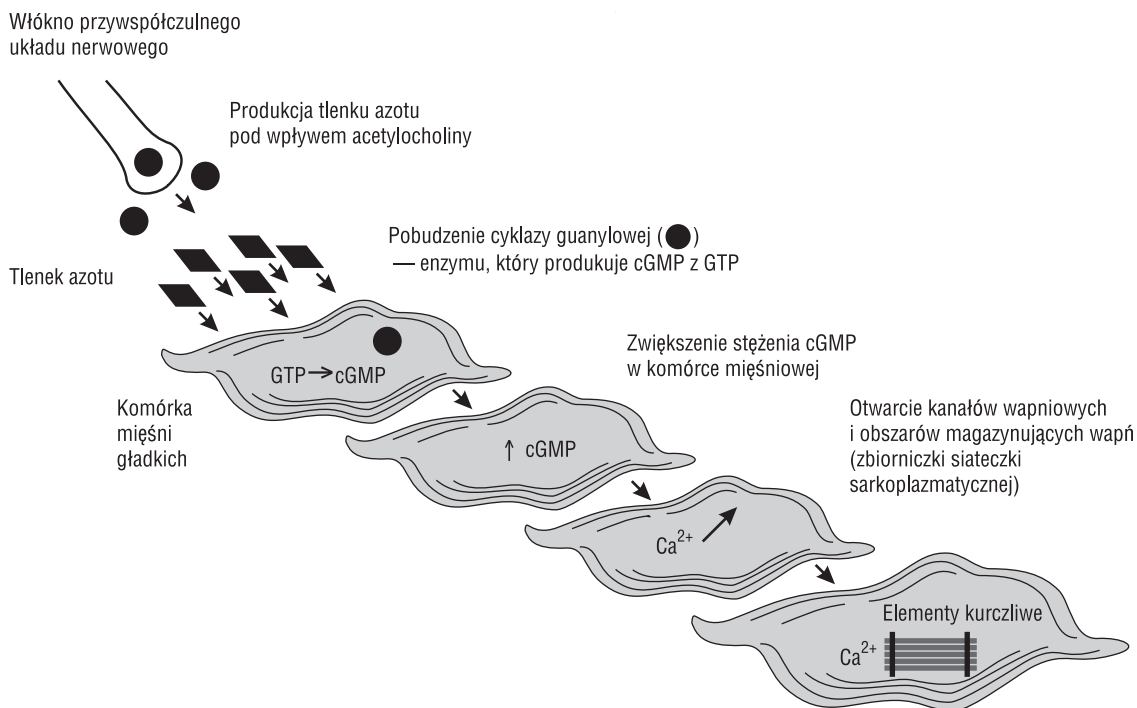
Przytoczone wyżej dane jednoznacznie wskazują na istotną rolę problemów z erekcją u chorych na cukrzycę i na fakt, że w świetle tych liczb uwaga, czas i wysiłek poświęcony zwalczaniu tych zaburzeń są zdecydowanie niewystarczające.

Przyczyny zaburzeń erekcji w cukrzycy

Niewątpliwie bardzo ważną przyczyną zaburzeń erekcji w cukrzycy jest uszkodzenie układu nerwowego, czyli neuropatia cukrzycowa. Szczególnie znaczenie ma tutaj neuropatia autonomiczna. Za zaburzenia erekcji odpowiedzialny jest układ przywspółczulny, którego zakończenia wydzielające acetylocholinę inicjują produkcję tlenu azotu. Tlenek azotu pobudza cyklazę guanylową stymulującą produkcję cyklicznego guanylomono fosforanu (cGMP). Podwyższone stężenie cGMP umożliwia wypływ jonów wapniowych przez otwarte kanały wapniowe, co powoduje znikanie poprzecznych mostków w elementach kurczliwych i, w konsekwencji, rozluźnienie tkanki mięśniowej gładkiej. To zjawisko wywołuje przekrwienie i wzwód prącia (ryc. 1) [9, 10]. Aby zilustrować złożoność problemu, warto powiedzieć, że już za wytrysk nasienia odpowiada inna część układu autonomicznego — układ współczulny. Można sobie wyobrazić problemy, gdy występują zaburzenia erekcji sterowane przez jeden układ, a nie ma zaburzeń wytrysku nasienia zależnych od innego układu. Może wtedy dochodzić do ejakulacji wstecznej.

Należy jednak zdawać sobie sprawę, że zaburzenia układu nerwowego w cukrzycy nie są jedyną przyczyną nieprawidłowości erekcji w przebiegu tej choroby. Ważną rolę może odgrywać na przykład choroba małych naczyń (czyli mikroangiopatia) — przyczyna powikłań ocznych czy nerkowych. Wszystkie te sytuacje bowiem prowadzą do upośledzenia syntezy tlenu azotu, głównego mediatora rozluźnienia naczyń prącia. Również choroba dużych naczyń, czyli na przykład miażdżycę naczyń miednicy, może mieć istotne znaczenie w zaburzeniach erekcji. Choroby naczyń powodują po prostu niedokrwienie prącia i w ten sposób — upośledzenie wzwodu.

Trzeba również podkreślić, że wszelkiego rodzaju stany zapalne, tak częste w źle wyrównanej cukrzycy, a także towarzyszące schorzenia endokrynologiczne (choroby tarczycy, przysadki lub nadnerczy) są częstymi przyczynami tych zaburzeń. Niektóre leki, wcale niezwiązane z leczeniem cukrzycy, jak na przykład



Rycina 1. Fizjologiczny mechanizm erekcji

leki uspokajające, mogą również wywoływać zaburzenia wzdru. Czynniki pogarszającymi już występujące zmiany są palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu. Wreszcie bardzo istotnym czynnikiem są zaburzenia psychiczne i stany lękowe. U chorego na cukrzycę często sama obawa przed wystąpieniem zaburzeń erekcji powoduje silne zahamowanie i ograniczenie możliwości wzdru, mimo że nie istnieją żadne z wymienionych poprzednio czynników. Dlatego bardzo ważne są dokładne badanie, diagnostyka i poszukiwanie przyczyn zaburzeń wzdru, tak niejednorodnych u chorych na cukrzycę. Dopiero szczegółowa analiza przyczyn, czasem — jak wspomniano — wyłącznie psychogennych, umożliwia właściwe postępowanie lekarskie lub psycho-terapeutyczne [11].

Chociaż zaburzenia erekcji w cukrzycy wiążą się z czasem trwania choroby, jednak w niektórych przypadkach (zwłaszcza w cukrzycy typu 2) ich występowanie może nawet poprzedzać rozpoznanie choroby. Dlatego też w każdym przypadku niedawno wykrytej cukrzycy typu 2 powinno się uzyskać informację o aktywności seksualnej [11].

Zapobieganie i postępowanie lecznicze

Niewątpliwie najskuteczniejszym sposobem zapobiegania zaburzeniom erekcji, tak jak wszystkim przewlekłym powikłaniami cukrzycy, jest idealne

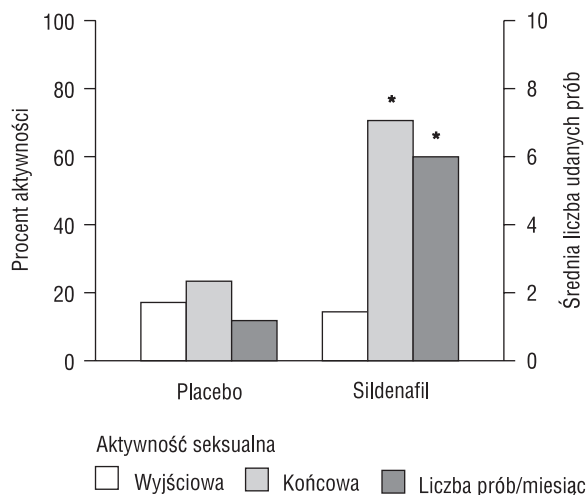
wyrównanie gospodarki węglowodanowej i długotrwałe utrzymywanie niskiego odsetka hemoglobiny glikowanej. Badanie amerykańskie DCCT w części dotyczącej neuropatii autonomicznej, w dużym stopniu odpowiedzialnej za występowanie zaburzeń wzdru, wykazało, że intensywna terapia prowadząca do lepszego wyrównania cukrzycy skutecznie chroni przed tymi powikłaniami. Trudno w chwili obecnej odpowiedzieć na pytanie, czy długotrwałe wyrównanie cukrzycy może zmniejszyć już istniejące zaburzenia. Badania, w których wykazano, że w warunkach długotrwałego (ponad rok) idealnego wyrównania cukrzycy [12] może się zmniejszyć stopień neuropatii autonomicznej, sugerują, że takie możliwości dotyczą także zaburzeń erekcji.

Bardzo istotne jest zwrócenie uwagi na problem zaburzeń wzdru oraz pełne porozumienie pacjenta i lekarza, często wskazana jest współpraca partnerki chorego na cukrzycę. Rozmowa o sprawach intymnych musi się odbywać „w cztery oczy”. W warunkach edukacji grupowej trudno jest oczekiwać szczegółowych pytań. Dlatego w klinice autora w ramach edukacji omawia się i sygnalizuje problem, a osobom zainteresowanym pozostawia się możliwość zwrócenia się do desygnowanego do tego celu, doświadczanego w tej problematyce lekarza — mężczyzny. Rozpoznanie zaburzeń erekcji, omówienie ich i wprowadzenie leczenia jest o tyle ważne, że dzisiaj

istnieją możliwości skutecznej i niezbyt uciążliwej terapii. Do niedawna metody lecznicze sprowadzały się do stosowania specjalnych urządzeń próżniowych, aplikowania iniekcji lub przeprowadzania zabiegów operacyjnych, a w ostateczności — stosowania protez [13, 14]. Obecnie zaczynają dominować metody farmakoterapeutyczne, przy czym w wielu wypadkach leki można stosować doustnie. Dopiero w sytuacjach, w których jest to niemożliwe, celowe jest przeprowadzenie zabiegów rewaskularyzacyjnych.

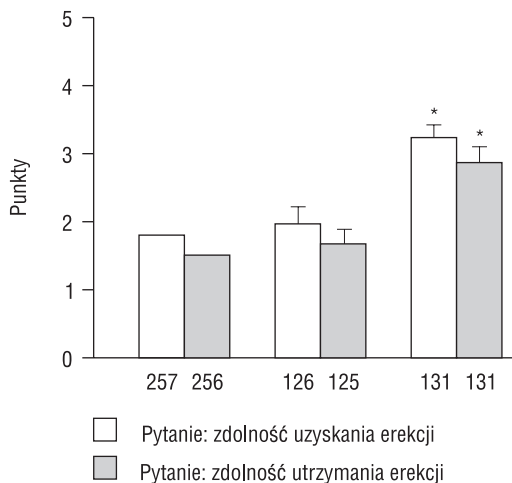
Do niedawna stosowano docerkowe czopki z prostaglandyny E (alprostadil) lub jej iniekcje do ciał jamistych, podobnie jak i innych leków rozszerzających naczynia [15]. Jak wspomniano, głównym mechanizmem odpowiedzialnym za prawidłową erekcję jest napływ krwi do zatok naczyniowych w prąciu. Napływ krwi i zatrzymanie jej w obrębie ciał jamistych prącia zapewnia prawidłowy wzwód i możliwość prawidłowego stosunku płciowego. Wprowadzony 2 lata temu sildenafil (Viagra) umożliwia właśnie takie przedłużenie napływu i zatrzymanie krwi w ciałach jamistych prącia. Preparat wykorzystuje naczyniorozszerzające działanie tlenu azotu, którego rozpad zmniejsza się poprzez wpływ hamujący na fosfodiesterazę 5, główny enzym powodujący metabolizm cGMP [16]. Dzięki temu nawet mniejsza ilość tlenu azotu, jaka powstaje wskutek na przykład wspomnianej neuropatii, jest bardzo skutecznie wykorzystywana do rozszerzenia ciał jamistych prącia. Warunkiem jest jednak wytwarzanie tlenu azotu. Do jego produkcji, choćby zmniejszonej, dochodzi tylko w wypadku prawidłowego pobudzenia seksualnego. Bez tego pobudzenia sildenafil nie działa. Nie może on więc zastąpić w działaniu afrodyzjaku. Sildenafil jest wchłaniany stosunkowo szybko i w ciągu godziny po podaniu doustnym osiąga maksymalne stężenie. Czas półtrwania w krążeniu wynosi 3 godziny [16].

Sildenafil jest skuteczny w leczeniu zaburzeń erekcji, nie tylko zresztą w przypadku cukrzycy. Badania wykazały 50–90-procentową skuteczność sildenafilu w leczeniu zaburzeń wzwodu występujących w innych schorzeniach. W badaniach Goldsteina i wsp. [17] dotyczących 861 mężczyzn z zaburzeniami erekcji trwającymi dłużej niż 6 miesięcy leczenie sildenafiliem było skuteczne u 69% pacjentów w porównaniu z 22-procentową skutecznością przy stosowaniu placebo. Lek był dobrze tolerowany, a najczęstszymi objawami ubocznymi, o niedużym zresztą nasileniu, były bóle głowy, zaczerwienienie i zaburzenia dyspeptyczne występujące w 6–18%



Rycina 2. Skuteczność sildenafilu w leczeniu erekcji (na podstawie [17])

przypadków. Na rycinie 2 przedstawiono procentowe i liczbowe dane uzyskane w badaniu Goldsteina i wsp. [17]. W badaniu tym nie wydzielono grupy chorych na cukrzycę (47 osób), podobnie jak w badaniu Padma-Nathana i wsp. [6], gdzie wśród 329 badanych było 19 chorych na cukrzycę obu typów. Również i tutaj wykazano dobrą skuteczność sildenafilu po 4 tygodniach leczenia, wynoszącą 65% (placebo — 20%) przy 6–18% objawów ubocznych zależnie od ich rodzaju. W cukrzycy wykazano skuteczność sildenafilu u 76% chorych w wieku do 65 roku życia i u 66% chorych powyżej 65 roku życia [18]. Badanie to obejmowało jednak zaledwie 21 pacjentów i to chorujących na cukrzycę obu typów (typ 1 — 7 osób i typ 2 — 14 osób). W badaniu tym chorzy na cukrzycę dobrze tolerowali preparat i nikt nie przerwał leczenia z powodu objawów ubocznych. Badaniem obejmującym już 268 chorych na cukrzycę (typ 1 — 50 osób i typ 2 — 218 osób) było opracowanie Rendella i wsp. [19]. Leczenie stosowano przez 12 tygodni, podając sildenafil godzinę przed aktywnością seksualną. Pacjentów charakteryzował ustabilizowany przebieg cukrzycy, choć nie można powiedzieć, że była ona wyrównana (glikemia nie przekraczała 300 mg/dl). Należy dodać, że badanie obejmowało dużą grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca. Skuteczność sildenafilu wykazano u 76% chorych w wieku do 65 roku życia i u 66% pacjentów powyżej 65 roku życia. Na rycinie 3 porównano wykazaną w tym badaniu skuteczność sildenafilu ze skutecznością placebo u chorych na cukrzycę pod względem możliwości uzyskania i utrzymania erekcji. Również i tutaj głównymi objawami niepożądanymi były bóle głowy i za-



Ryc. 3. Skuteczność sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji w cukrzycy (na podstawie [19])

burzenia gastryczne. Niekorzystne objawy sercowo-naczyniowe nie były częstsze po zastosowaniu sildenafilu niż po placebo (3 vs 5%). Należy też wspomnieć, że w badaniach porównawczych różnych grup chorych z zaburzeniami erekcji wykazano odpowiednio 70-, 76- i 59-procentową skuteczność sildenafilu w nadciśnieniu tętniczym, w depresji i w cukrzycy [20]. Nieco mniejszą efektywność leku w przypadku cukrzycy można tłumaczyć nakładaniem się elementów organicznych i czynnościowych, a także łącznym wpływem neuropatii, makroangiopatii i mikroangiopatii cukrzycowej. Można więc stwierdzić, że otrzymaliśmy do dyspozycji wygodny i skuteczny preparat leczący zaburzenia erekcji w cukrzycy. Oczywiście konieczne jest stosowanie leku zgodnie ze wskazaniami. Przeciwwskazaniem stanowi niestabilna choroba niedokrwienna serca, zwłaszcza leczona nitrataми. W badaniach hemodynamicznych układowych, płucnych i wieńcowych w zaawansowanej chorobie wieńcowej nie wykazano niekorzystnych działań sildenafilu. Niemniej jednak badania te dotyczyły małej grupy chorych i nie uwzględniały równocześnie stosowanych leków, takich jak: blokery kanału wapniowego, blokery konwertazy, leki β -adrenolityczne, a przede wszystkim nitraty [21, 22]. W badaniach obejmujących osoby z niewydolnością krążenia wykazano rozszerzenie naczyń obwodowych również poza obszarem prącia, na przykład w obszarze tętnicy ramieniowej [23]. Czynnikiem ryzyka niepowodzenia stosowania sildenafilu u chorych na cukrzycę są: wiek powyżej 60 lat, czas trwania cukrzycy powyżej 10 lat oraz brak skutecznej kontroli metabolicznej [24]. Dlatego też, choć w badaniach nie stwierdza się większej śmiertelności chorych na serce sto-

sujących sildenafil [21], konieczna jest ostrożność, a wprowadzenie leku jest możliwe po wnikliwej analizie. Badania dotyczące stosowania sildenafilu u chorych z zaburzeniami erekcji w cukrzycy rodzą dalsze pytania wymagające opracowania, na przykład problem skuteczności leku w różnych typach cukrzycy. W dotychczasowych badaniach traktowano je jako jedną jednostkę chorobową, a tylko w jednej pracy wykazano zbliżoną skuteczność leku w obu typach cukrzycy [25]. Innym problemem jest kwestia skuteczności leku w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy, podobnie jak wspomniane znaczenie samego długotrwałego wyrównania cukrzycy.

Stosowanie sildenafilu z pewnością otworzyło nowe możliwości leczenia farmakologicznego zaburzeń wzwodu i przeniosło ciężar działalności w tym zakresie z urologii do medycyny wewnętrznej. Stworzyło ono również realne perspektywy pomocy dla chorych na cukrzycę w przypadku zaburzeń erekcji. Trwają oczywiście poszukiwania nowych leków, a badania dotyczą między innymi pochodnych apomorfiny czy fentolaminy. Niektórzy przypisują pewne znaczenie johimbinie i trazodonowi oraz lekiem przeciwdepresyjnym [11].

Podsumowanie

Zaburzenia erekcji są istotnym problemem należącym do grupy przewlekłych powikłań cukrzycy, stanowiącym o jakości życia chorych. Kwestii zaburzeń wzwodu nie można pomijać w edukacji pacjentów, wymaga to jednak specjalnych warunków i predyspozycji [26, 27]. Jest to problem wart uwagi, ponieważ dotyczy on dużej grupy pacjentów, a dzisiaj istnieją skuteczne nieinwazyjne metody farmakologiczne, które mogą pomóc więcej niż połowie chorych na cukrzycę z zaburzeniami erekcji.

PIŚMIENNICTWO

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83.
2. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichriston D.G., Krane J., Mc Kinlay J.B.: Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994; 151: 54.
3. Fletcher E.C., Martin R.J.: Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81: 413.
4. Cornely C.M., Schade R.R., Van Thiel D.H., Gavalier J.S.: Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984; 4: 1227.
5. Mc Culloch D.H., Campbell I.W., Wu F.C., Prescott R.J., Clarke B.F.: The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980; 18: 279.
6. Padma-Nathan H., Steers W.D., Wicher P.A.: Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction.

- tion: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. *Intern. J. Clin. Pract.* 1998; : 213.
7. Price D.E., O'Malley B.P., Roskan M., James M., Hearnshaw J.R.: Why are impotent diabetic men not being treated? *Pract. Diabetes* 1991; 8: 10.
 8. Bień A.I., Sieradzki J.: Ocena zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę w badaniu ankietowym. *Diabetol. Pol.* 1997; 4 (supl. 1): 87.
 9. Rajfer J., Aronson W.J., Bush P.A., Dorey F.J., Ignarro L.J.: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 90.
 10. Andersson K.E., Wagner: Physiology of penile erection. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 191.
 11. Spollett G.R.: Assessment and management of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Educ.* 1999; 255: 65.
 12. Witek P., Sieradzki J.: Metabolic control of diabetes and cardiovascular neuropathy. *Diabetologia* 2000; 43 (supl. 1): 959.
 13. Price D.E., Cooksey G., Jehn D., Bentley S., Hearnshaw J., Osborn D.E.: The megament of impotence in diabetic men by vacuum tumescence therapy. *Diabetic Med.* 1991; 8: 964.
 14. Price D.E.: Managing impotence in diabetes. *Br. Med. J.* 1993; 307: 295.
 15. Linet O.I., Ogrine F.: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334: 873.
 16. Boolell M., Allen M.J., Ballard S.A.: Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int. J. Impotence Res.* 1996; 8: 47.
 17. Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H., Rosen R.C., Steers W.D., Wicker P.A.: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1397.
 18. Price D.E., Gingell J.C., Gepi-Attee S., Wareham K., Yates P., Boolell M.: Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabetic. Med.* 1998; 15: 821.
 19. Rendell M.S., Rajfer J., Wicker P.A., Smith M.D.: Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999; 281: 421.
 20. Price D.: Sildenafil citrate (Viagra) efficacy in the treatment of erectile dysfunction in patients with common concomitant conditions. *Int. J. Clin. Pract.* 1999 (supl. 1): S84.
 21. Herrman H.C., Chang G., Klugherz B.D., Mahoney P.D.: Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1622.
 22. Malozowski S., Sahlroot J.T.: Hemodynamic effects of sildenafil. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 967.
 23. Katz S.D., Balidenraj K., Homma S., Wu H., Wang J., Maybaum S.: Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 845.
 24. Hotaling J., Parker M., Slovick R., Aviv N., Valanzuela R., Mulhall J.P.: An analysis of predictors of successful response to sildenafil citrate (Viagra) in diabetic men with erectile dysfunction. *Int. J. Impotent. Res.* 1999; 11 (supl. 1): S 84.
 25. Blonde L., Koenman S.G., Siegel R.L., Orazem J.: Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction is similarly effective in men in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2000; 49 (supl. 1): A88.
 26. Erectile Dysfunction Alliance guidelines. *Pract. Diabetes Int.* 2000; 5: 139.
 27. Morales A., Collins M., Wicker P.A., Osterloh I.H.: Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Intern. J. Impotence Res.* 1998; 10: 69.