

Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 u pacjentów przyjmujących azotany

Phosphodiesterase-5 inhibitors therapy in patients treated with nitrates

Józef Haczyński^{1*}, Robert Gil²

¹II Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA w Warszawie

Streszczenie

W Polsce na zaburzenia erekcji cierpi ponad 1,5 miliona mężczyzn, a 60% z nich jest w wieku 40–60 lat. Leczeniem pierwszego rzutu u tych chorych są doustne leki z grupy selektywnych i odwracalnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5, phosphodiesterase-5). Obecnie na rynku dostępne są 3 leki z tej grupy: inhibitory I generacji — sildenafil (Viagra) i wardenafil (Levitra), o krótkim czasie działania wynoszącym 4–6 godzin, i jedyny przedstawiciel II generacji — tadalafil (Cialis), różniący się od pozostałych wysoką skutecznością utrzymującą się przez minimum 24 godziny. Mechanizm działania wszystkich leków z tej grupy jest identyczny. Łączne zastosowanie inhibitorów PDE-5 i azotanów jest bezwzględnie przeciwwskazane, ponieważ ich skojarzenie może powodować znaczne spadki ciśnienia tętniczego z odruchowym przyspieszeniem częstości akcji serca. Synergistyczne działanie azotanów i leków z grupy selektywnych i odwracalnych inhibitorów PDE-5 polega na kumulacji tak zwanego drugiego przekaźnika — cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, cyclic guanosine monophosphate). Azotany powodują wzrost stężenia egzogenego tlenku azotu (NO, nitric oxide), a tym samym — pobudzenie produkcji drugiego przekaźnika, czyli cGMP. Natomiast inhibitory PDE-5 przez selektywne i odwracalne blokowanie PDE-5, enzymu rozkładającego cGMP, powodują utrzymywanie się jego wysokiego stężenia. W wyniku synergistycznego działania obu leków znacznie wzrasta stężenie cGMP w ścianie naczyń krwionośnych, doprowadzając do spadku oporu naczyniowego, a w konsekwencji — ciśnienia tętniczego. Azotany można zastosować dopiero po upływie co najmniej 24 godzin od przyjęcia tabletki inhibitora PDE-5. Również inhibitorów PDE-5 nie powinno się przyjmować wcześniej niż po upływie 24 godzin od ostatniej dawki azotanu. W wypadku azotanów działających przez całą dobę należy odczekać kolejne 24 godziny.

Słowa kluczowe: inhibitory PDE-5, sildenafil, tadalafil, wardenafil, azotany

Abstract

More than 1.5 million men in Poland suffer from erectile dysfunction and 60% of them are aged between 40–60 years. Orally administered selective and reversible phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5) are the first choice treatment of erectile dysfunction. Currently, there are three drugs in this class: sildenafil (Viagra) and vardenafil (Levitra) — the first generation, short acting PDE-5 inhibitors with 4–6 hours efficacy; and one representative of second generation: tadalafil (Cialis), differentiated from others by high efficacy maintained throughout minimum 24 hours. The mode of action of all the drugs is identical. Selective PDE 5 inhibitors are contraindicated in patients treated with nitrates, as combination of these treatments results in significant decreases of blood pressure and reflex tachycardia. The synergistic action of combined nitrates — PDE-5 inhibitors therapy results from the accumulation of second messenger — cGMP.

*Konsultant naukowy firmy Eli Lilly Polska

Adres do korespondencji:

Józef Haczyński

e-mail: jhaczyński@yahoo.com

Nadesłano: 12.11.2003

Przyjęto do druku: 8.12.2003

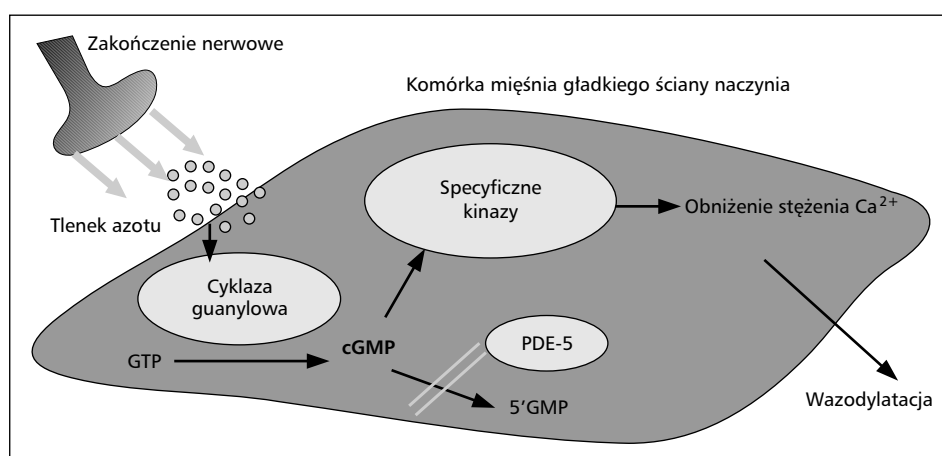
Nitrates increase the concentration of egzogenic nitric oxide (NO) and stimulate the production of the second messenger — cGMP. Selective PDE-5 inhibitors inhibit action of PDE-5 enzyme and increase the concentration of cGMP in vessel walls and decreased vessel resistance and blood pressure. Nitrates may be administered not earlier than at least 24 hours post PDE-5 inhibitor tablet usage. Also PDE-5 inhibitors should not be used earlier than 24 hours following last dose of nitrates. In case of long acting nitrates the usage should be postponed for further 24 hours.

Key words: PDE-5 inhibitors, sildenafil, tadalafil, vardenafil, nitrates

Zaburzenia erekcji definiuje się jako utrzymującą się w czasie niezdolność do uzyskania i/lub utrzymania erekcji umożliwiającej odbycie satysfakcjonującego stosunku płciowego. W Polsce na zaburzenia te cierpi ponad 1,5 miliona mężczyzn, a 60% z nich jest w wieku 40–60 lat. U 8 na 10 mężczyzn zaburzenia erekcji są często pierwszym — i znacznie wyprzedzającym inne — objawem takich chorób, jak: cukrzyca, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, schorzenia neurologiczne oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, lub też wynikają z działań niepożądanych niektórych leków. Odsetek zaburzeń erekcji zwiększa się wraz z wiekiem mężczyzny w wyniku pojawiania się chorób przewlekłych, wpływając niekorzystnie na jakość życia oraz związku chorego. Z tego względu wdrożenie odpowiedniego leczenia ma oczywisty wpływ zarówno na zdrowie, jak i na ogólne samopoczucie mężczyzny i jego partnerki/partnera.

W terapii zaburzeń erekcji lekami pierwszego rzutu są doustne leki z grupy selektywnych i odwracalnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5, *phosphodiesterase-5*). Obecnie na rynku dostępne są 3 leki z tej grupy. Dwa z nich, sildenafil (Viagra) i vardenafil (Levitra), to inhibitory I generacji, cechujące się krótkim czasem działania wynoszącym 4–6 godzin od

przyjęcia tabletki. Najnowszym lekiem dostępnym na polskim rynku jest tadalafil (Cialis) — jedyny przedstawiciel inhibitorów PDE-5 II generacji, różniący się od pozostałych wysoką skutecznością, utrzymującą się przez minimum 24 godziny. Mechanizm działania wszystkich leków z tej grupy jest identyczny (ryc. 1). Po zaistnieniu pobudzenia nerwowego w wyniku stymulacji seksualnej dochodzi do wydzielania tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) w zakończeniach nerwowych oraz w śródbłonku naczyń tętniczych doprowadzających i zatok ciał jamistych prącia [1–6]. Endogenny tlenek azotu pobudza cyklazę guanylową, enzymem powodujący przejście guanozynotrifosforanu (GTP, *guanosine triphosphate*) w drugi przekaźnik — cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), który jest silnym aktywatorem kinazy białkowej oraz kanałów wapniowych, doprowadzając do rozkurczu naczyń krwionośnych, w tym również wieńcowych. Cykliczny guanozynomonofosforan silnie aktywuje również enzym rozkładający cGMP do formy nieaktywnej, a tym samym — kończący proces erekcji. Enzymem tym jest fosfodiesteraza typu 5 (PDE-5) występująca głównie w obrębie mięśni gładkich naczyń ciał jamistych prącia oraz w obrębie mięśni gładkich naczyń krwionośnych tętniczych i żylnych.



Rycina 1. Mechanizm działania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5

Zablokowanie tego enzymu przez leki opóźnia rozkład cGMP, powodując dłuższe utrzymywanie się erekcji.

Każdy z 3 wyżej wymienionych preparatów stosowany samodzielnie wywołuje niewielkie, często nieistotne zmiany ciśnienia tętniczego i innych parametrów hemodynamicznych, zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Nie wpływają one niekorzystnie na przepływ wieńcowy, opór naczyń wieńcowych ani na rezerwę wieńcową [7].

Jednym z bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania wszystkich leków z grupy selektywnych i odwracalnych inhibitorów PDE-5 jest równoczesne stosowanie azotanów. Przeciwwskazanie to jest powodem wielu obaw, nieporozumień i wątpliwości wśród niektórych lekarzy praktyków.

Co to są azotany?

Azotany stosowane w kardiologii są estrami kwasu azotowego. Obok leków β -adrenolitycznych (β -blokerów) i antagonistów wapnia są one jedną z częściej stosowanych grup leków w terapii choroby niedokrwiennej serca — zarówno w celu przerwania bólu dławicowego, jak i zapobiegania jego wystąpieniu. Obecnie uważa się, że azotany są nadużywane w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Ich długotrwałe stosowanie wiąże się z pojawieniem się tolerancji na te leki, w wyniku której ich efekt działania maleje lub nawet całkowicie zanika.

Pierwszy azotan — nitroglicerynę — zsyntetyzowano w 1846 roku, a od 1879 roku datuje się jej szerokie zastosowanie w przerywaniu bólu dławicowego. Azotany wchłaniają się z błony śluzowej jamy ustnej i ze śluzówki przewodu pokarmowego, mogą być również podawane w formie plastrów albo maści na skórę, lub też w postaci wziewnej (mogą być wchłaniane przez płuca). Nie praktykuje się już wziewnej drogi podawania tych leków w celach terapeutycznych. Należy jednak podkreślić, że azotyn amylu, składnik tak zwanego *poppersa*, jest często stosowanym afrodyzjakiem, zwłaszcza przez młodych mężczyzn, do osiągnięcia podniecenia i poprawy jakości erekcji. Najpopularniejszym azotanem stosowanym doraźnie w celu przerwania bólu dławicowego jest nitrogliceryna podawana podjęzykowo. Po podaniu tą drogą lek zaczyna działać już po około 1–2 minutach, a jego okres półtrwania wynosi około 7 minut. Mimo tak krótkiego okresu półtrwania biologiczne działanie nitrogliceryny utrzymuje się przez około 1 godzinę. Pełną listę wszystkich dostępnych w Polsce preparatów azotanów zamieszczono w tabeli 1. Podkreślenia wymaga fakt, że stosowana w leczeniu choroby niedokrwiennej serca molsydolina, niebędąca azotanem, jest również donorem tlenu

Tabela 1. Lista azotanów oraz innych leków i substancji będących donorami tlenu azotu, zarejestrowanych w Polsce

Nazwa handlowa	Postać leku
Aerosonit	Aerozol
APO-ISDN 5, 10	Tabletki podjęzykowe, tabletki
Cardiosorbid	Kapsułki
Cardonit prolongatum 40, 60, 80	Tabletki
Corangin	Tabletki
Corvaton	Roztwór do iniekcji, tabletki
Effox 10, 20, 40	Tabletki
Effox long 50, 70	Kapsułki, tabletki
Etimonis	Kapsułki
Isodinit	Tabletki
Isodinit retard	Tabletki
Isoket	Aerozol, roztwór do iniekcji
Isoket 5	Tabletki
Isoket retard 20, 40, 120	Kapsułki, tabletki
Isoket salbe	Maść
Iso-Mack Retard, 20, 40, 60	Kapsułki
Isomonit 20, 40	Tabletki
Isoratio 20, 40, retard	Tabletki, kapsułki
Izonit 10, 20	Tabletki
Izonit prolongatum 40	Tabletki
Molsidolina	Tabletki
Molsidolina prolongatum	Tabletki
Mono Mack Depot	Tabletki
Monocard 10, 20	Kapsułki
Mononit 10, 20, 40, 60, 80, 100 retard	Tabletki powlekane
Nitracor	Roztwór do iniekcji
Nitrocard	Maść
Nitroderm TTS 5, 10	Plastry
Nitro-dur	Plastry
Nitroglycerin retard-ratiopharm	Kapsułki
Nitroglycerinum 0,5, 1	Tabletki podjęzykowe
Nitroglycerinum prolongatum	Tabletki
Nitro-Mack	Roztwór do iniekcji
Nitromint	Aerozol
Olicard 40, 60 retard	Kapsułki
Pentaerythritol 100	Tabletki
Pentaerythritol compositum	Tabletki
Pentaerythritol forte	Tabletki
Perlinganit	Roztwór do iniekcji
Perlinganit loesung	Roztwór do iniekcji
Polnitrin	Tabletki dopoliczkowe
Propranitat	Tabletki
Sorbonit	Tabletki
Sorbonit prolongatum 20, 40, 80	Tabletki
Sustonit	Tabletki
Trimonit	Aerozol
Poppers*	Płyn do wdychania

*Substancja niebędąca lekiem, używana w celu wywołania podniecenia

azotu i przeciwwskazane jest jej łączenie z lekami z grupy inhibitorów PDE-5.

Mechanizm działania azotanów

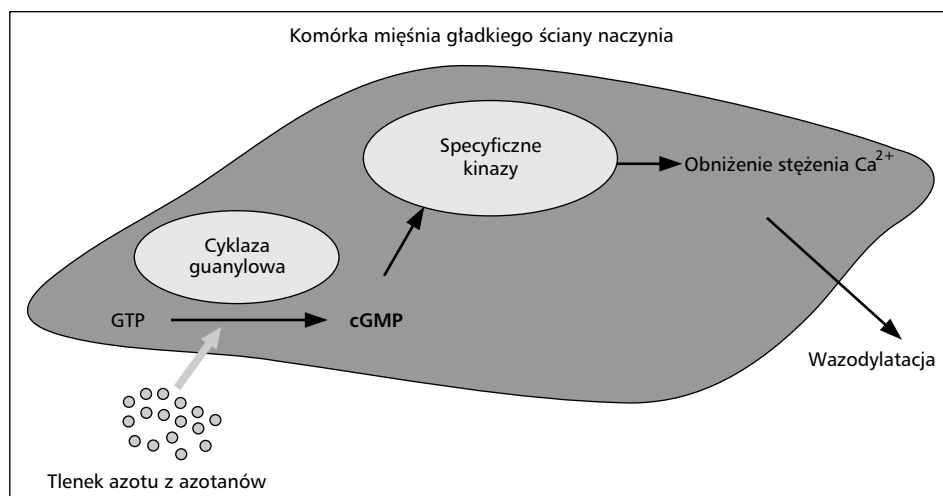
Mimo ponad 100-letniej historii stosowania azotanów w przerywaniu i w profilaktyce bólu dławicowego, nie poznano jeszcze w pełni mechanizmu działania tych leków. Powodują one rozkurcz żył i tętnic, w tym również tętnic wieńcowych, przez dostarczenie tlenku azotu (ryc. 2). Dalszy szlak metaboliczny z użyciem drugiego przekaznika, jakim jest cGMP, jest podobny w wypadku azotanów do mechanizmu powstawania erekcji. Zarówno endogenny NO, wydzielany przez zakończenia nerwowe w czasie pobudzenia seksualnego, jak i egzogeny NO, dostarczony przez azotany, są silnymi stymulatorami cykazy guanylowej — enzymu powodującego przejście GTP w cGMP. Cykliczny guanozynomonofosforan, przez aktywację kinazy białkowej oraz zmniejszenie napływu jonów wapnia do komórki mięśni przez kanały wapniowe, powoduje rozkurcz naczyń krwionośnych i tętnic wieńcowych. W konsekwencji spada opór naczyniowy. Rozszerzenie naczyń żylnych prowadzi do zmniejszenia dopływu krwi do serca, a tym samym — obciążenia wstępnego (*preload*), zaś rozszerzenie tętnic zmniejsza obciążenie następcze (*afterload*). W wyniku takiego mechanizmu maleje również obciążenie mięśnia sercowego, a zatem spada zużycie tlenu. Jednak bezpośrednim mechanizmem przerywającym ból dławicowy jest rozszerzenie naczyń wieńcowych poprawiające ukrwienie mięśnia sercowego. Istotnymi przeciwwskazaniami do stosowania azotanów są: niskie ciśnienie tętnicze krwi, kardiomiopatia

przerostowa ze zmniejszeniem drogi odpływu oraz jaszkra. Częste działania niepożądane wywołane lekami z tej grupy wynikają z wazodylatacji i są to przede wszystkim bóle i zawroty głowy oraz spadki ciśnienia tętniczego. Działania te są potęgowane przez alkohol.

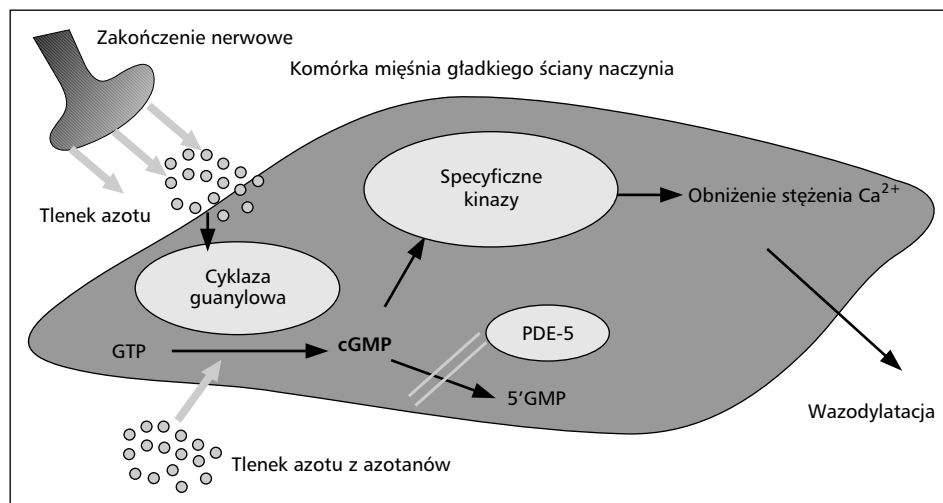
Dlaczego azotanów nie powinno się stosować łącznie z inhibitorami fosfodiesterazy typu 5?

Synergistyczne działanie azotanów i leków z grupy selektywnych i odwracalnych inhibitorów PDE-5 polega na kumulacji drugiego przekaznika cGMP (ryc. 3). Azotany wywołują wzrost stężenia egzogenego NO, a tym samym pobudzenie produkcji drugiego przekaznika, czyli cGMP. Natomiast inhibitory PDE-5, przez selektywne i odwracalne blokowanie fosfodiesterazy typu 5 — enzymu rozkładającego cGMP, powodują utrzymywanie się wysokiego stężenia tego przekaznika. W wyniku synergistycznego działania obu leków znacznie wzrasta stężenie cGMP w ścianie naczyń krwionośnych, doprowadzając do spadku oporu naczyniowego, a tym samym ciśnienia tętniczego. U niektórych mężczyzn obniżenie ciśnienia tętniczego może być znaczne i powodować istotne klinicznie pogorszenie ukrwienia, zwłaszcza w obszarze unaczynionym, przez zmienione miażdżycowo tętnice wieńcowe.

Kolejnym niekorzystnym zjawiskiem powstałym w wyniku synergistycznego działania 2 silnych wazodylatorów może być „podkradanie” krwi ze zmienionej miażdżycowo, a zatem mało podatnej na wazodylatację, tętnicy wieńcowej do obszaru o niskim oporze, unaczynianego przez zdrowe, rozszerzone tętnice.



Rycina 2. Mechanizm działania azotanów



Rycina 3. Mechanizm synergistycznego działania azotanów i inhibitorów fosfodiesterazy typu 5

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego równoczesnego stosowania dostępnych obecnie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 i azotanów

Sildenafil (Viagra)

Stosowanie sildenafilu w dawce 25 mg przez 4 dni, a następnie podanie 0,5 mg nitrogliceryny podjęzykowo 5. dnia po przyjęciu kolejnej dawki sildenafilu u 12 zdrowych mężczyzn powodowało istotne obniżenie ciśnienia tętniczego o 26–51 mm Hg oraz wystąpienie objawów związanych z wazodylatacją, takich jak zawroty i bóle głowy lub wymioty [8]. Podobne spadki ciśnienia do 52 mm Hg stwierdzono w badaniu przeprowadzonym u 31 mężczyzn ze stabilną dławicą piersiową, przyjmujących 50 mg sildenafilu oraz albo 20 mg długodziałających azotanów doustnie, albo pojedynczą dawkę 0,5 mg nitrogliceryny podawanej podjęzykowo godzinę przed przyjęciem sildenafilu [9]. Na podstawie powyższych doniesień Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (*American Heart Association*) zaleca, aby azotanów nie stosować przed upływem 24 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sildenafilu i na odwrót — również sildenafilu nie należy stosować przed upływem 24 godzin od przyjęcia azotanów [10, 11]. Podobne jest stanowisko Kanadyjskiego Towarzystwa Sercowo-Naczyniowego (*Canadian Cardiovascular Society*) [12].

Wardenafil (Levitra)

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu typu *cross study* u 18 zdrowych mężczyzn po podaniu 0,4 mg nitrogliceryny podjęzykowo w ciągu 1–24 godzin od przyjęcia 10 mg wardenafilu nie stwier-

dzono istotnie statystycznego spadku ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej w porównaniu z osobami z grupy otrzymującej placebo i nitroglicerynę [13]. Jednak ze względu na małą grupę badanych oraz brak badań w populacji osób z chorobą niedokrwienną serca nie można jednoznacznie ocenić bezpieczeństwa stosowania wardenafilu u pacjentów przyjmujących azotany. Dlatego z uwagi na podobną budowę strukturalną i właściwości farmakokinetyczne, podobnie jak w wypadku drugiego inhibitora pierwszej generacji — sildenafilu, osobom stosującym wardenafil azotany można podać dopiero po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Tadalafil (Cialis)

Interakcje między tadalafilami podawanym w dawce 10 mg, sildenafilami w dawce 50 mg lub placebo a azotanami oceniano u 49 zdrowych mężczyzn powyżej 55 roku życia w badaniu randomizowanym, typu *cross study*, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [14]. Średnia maksymalna zmiana wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej była istotnie większa w grupie stosującej sildenafil niż w grupie przyjmującej placebo i wynosiła 3 mm Hg. W grupie otrzymującej tadalafil nie stwierdzono różnic w wysokości ciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami stosującymi placebo. Po podaniu nitrogliceryny u 23 chorych leczonych tadalafilami i u 23 pacjentów przyjmujących sildenafil stwierdzono krytyczny spadek ciśnienia tętniczego poniżej 85 mm Hg w porównaniu z 12 osobami, którym, po przyjęciu przez nie placebo, podano nitroglicerynę. W 2 innych randomizowanych i kontrolowanych placebo badaniach u mężczyzn ze stabilną chorobą niedokrwienną serca stosowano tadalafil w dawce 5 mg lub 10 mg i nitroglicerynę w dawce 0,4 mg

(u 51 mężczyzn) lub długodziałający azotan izosorbidu w dawce 30 mg lub 60 mg (u 45 mężczyzn). W obu przypadkach tadalafil podawany łącznie z azotanami powodował nieznacznie większy spadek ciśnienia tętniczego niż podany samodzielnie [15]. Badano również działanie tadalafilu w dawce 20 mg, powszechnie stosowanej w praktyce klinicznej. W randomizowanym i kontrolowanym placebo badaniu typu *cross study* 150 mężczyznom w średnim wieku 57 lat podawano tadalafil przez 7 dni, a następnie podjętkowo nitroglicerynę, mierząc ciśnienie tętnicze do 96 godzin od jej podania. Wykazano, że istotne obniżenie ciśnienia tętniczego występuje do 24 godzin od podania nitrogliceryny, natomiast nie obserwuje się go między 24. a 48. godziną [16].

Sytuacje kliniczne

Lekarz zalecający lek z grupy selektywnych i odwracalnych inhibitorów PDE-5 w ramach terapii zaburzeń erekcji może się spotkać z różnymi sytuacjami klinicznymi. Poniżej przedstawiono 3 najczęściej występujące oraz sposoby postępowania:

1. Długotrwałe przyjmowanie azotanów z powodu stabilnej choroby niedokrwiennej serca.
2. Wystąpienie bólów dławicowych podczas aktywności seksualnej.
3. Pojawienie się kilka godzin po zażyciu tabletki inhibitora PDE-5 bólu dławicowego, który przechodzi w niestabilną chorobę niedokrwinną serca.

Lekarz przepisujący preparat stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji zawsze musi ocenić ryzyko kardiologiczne związane z aktywnością seksualną oraz z proponowaną terapią. Wszystkie inhibitory PDE-5 są przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących azotany oraz u osób z bólami dławicowymi podczas aktywności seksualnej. W 2 pierwszych sytuacjach chorożo należy skierować do kardiologa — w celu zmiany terapii uwzględniającej inne leki stosowane w przypadku choroby niedokrwiennej serca albo dalszej diagnostyki i leczenia inwazyjnego. Obecnie w farmakoterapii choroby niedokrwiennej serca stosuje się następujące grupy leków: azotany, które są często nadużywane, leki β -adrenolityczne (β -bloker) i antagonistów wapnia.

Każdego pacjenta z grupy ryzyka lekarz powinien poinstruować o całkowitym zakazie stosowania azotanów w jakiegokolwiek postaci przez co najmniej 24 godziny od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora PDE-5. Niestabilna choroba wieńcowa jest stanem zagrożenia życia i wymaga natychmiastowej hospitalizacji oraz wdrożenia odpowiedniego leczenia. Optymalnym postępowaniem jest obecnie koronarografia oraz ewentualnie terapia interwencyjna (angioplastyka

balonowa, implantacja stentu). Należy pamiętać, że stosowanie u takich chorych azotanów, bez względu na wcześniej użyty inhibitor (krótko- lub długodziałający), jest przeciwwskazane przez co najmniej 24 godziny od jego przyjęcia. Jednak u pacjenta z niestabilną chorobą wieńcową systematycznie kontroluje się ciśnienie tętnicze oraz czynność akcji serca, a ponadto posiada on zabezpieczone dojście żyłne. Dzięki temu, w wypadku, gdyby chory nie poinformował o wcześniejszym zażyciu jednego z preparatów inhibitora PDE-5, spadek ciśnienia tętniczego występujący po zastosowaniu wlewu nitrogliceryny nie jest tak niebezpieczny, jak u w pełni uruchomionego pacjenta.

Podsumowanie

Łączne zastosowanie inhibitorów PDE-5 i azotanów jest bezwzględnie przeciwwskazane. Leki te mogą powodować znaczne obniżenia ciśnienia tętniczego z odruchowym przyspieszeniem akcji serca.

Piśmiennictwo

1. Young J.M. Vardenafil. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2002; 11: 1487–1496.
2. Gresser U., Gleiter C.H. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil — review of the literature. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7: 435–446.
3. Kloner R.A., Mullin S.H., Shook T. i wsp. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J. Urol.* 2003; 170 (Pt 2): S46–S50, dyskusja S50.
4. European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). *Viagra*. Summary of product characteristics. 4 Wersja, 28.11.2002.
5. European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). *Levitra*. Summary of product characteristics. First Published 19.03.2003.
6. European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). *Cialis*. Summary of product characteristics. First Published 06.12.2002.
7. Herrmann 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: 1622–1626.
8. Webb D.J., Freestone S., Allen M.J., Muirhead G.J. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 21C–28C.
9. Webb D.J., Muirhead G.J., Wulff M., Sutton J.A., Levi R., Dinsmore W.W. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 25–31.
10. Tran D. Cardiovascular safety of sildenafil. *Drug Saf.* 2003; 26: 453–460.
11. Cheitlin M.D., Hutter A.M. Jr., Brindis R.G. i wsp. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 273–282.
12. A statement on the use of sildenafil in the management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease. Heart and Stroke Foundation of Canada. Canadian Cardiovascular Society. *Can. J. Cardiol.* 1999; 15: 396–399.
13. Mazza A.L., Nicholls A.J., Zinny M. Vardenafil, a new selective PDE-5 inhibitor, interacts minimally with nitroglycerin in health middle-aged male subjects. *Int. J. Imp. Res.* 2001; 13 (supl. 5): S64.
14. Herschorn S. Cardiovascular safety of PDE-5 inhibitors. *Can. J. Urol.* 2003; 10 (supl. 1): 23–28.
15. Emmick J.T., Stuewe S.R., Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur. Heart J.* 2002; 4 (supl. H): H32–H47.
16. Kloner R.A., Hutter R.M., Emmick J.T., Mitchell M.I., Denne J., Jackson G. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: w druku.