

Interakcje leków stosowanych w leczeniu zaburzeń wzrodu z pożywieniem i alkoholem

Interactions of erectile dysfunction medicines with food and alcohol

PAWEŁ PAŚKO

Zakład Bromatologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Podstawową grupą leków stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji są inhibitory fosfodiesterazy 5 (awanafil, sildenafil, tadalafil i wardenafil). Różnią się one głównie właściwościami farmakokinetycznymi, m.in. początkiem i czasem działania. W związku ze wzrastającym zastosowaniem tej grupy leków wynikającym zarówno ze zwiększającego się odsetka pacjentów wymagających ich użycia, należy rozważyć potencjalny wpływ pożywienia oraz soków owocowych, jak również alkoholu na farmakokinetykę inhibitorów fosfodiesterazy 5 oraz na ich efekt terapeutyczny. Awanafil i tadalafil może być stosowany niezależnie od posiłku, jednak w przypadku przyjmowania tadalafilu z posiłkiem wysokotłuszczowym działanie tego leku może ulec opóźnieniu. Pożywienie może opóźnić działanie sildenafilu. W przypadku wardenafilu (tabletki powlekane) należy go stosować wraz z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu, zaś tabletki ulegające rozkładowi w jamie ustnej należy przyjmować bez płynów. Stosowanie soków cytrusowych może powodować, w zależności od rodzaju owoców, wzrost lub spadek stężenia leku we krwi. Należy szczególnie pamiętać o ostrożnym stosowaniu sildenafilu wraz z sokiem z granatów, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia długotrwałego bolesnego wzrodu. W przypadku wszystkich inhibitorów fosfodiesterazy 5 należy unikać alkoholu. Znajomość powyższych interakcji jest istotna z punktu widzenia bezpieczeństwa i optymalizacji farmakoterapii inhibitorami PDE5.

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji, inhibitory fosfodiesterazy 5, pożywienie, alkohol, interakcje

The main group of medicines used for treatment of erectile dysfunctions includes the phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors (avanafile, sildenafil, tadalafil and vardenafil). These drugs differ primarily in their pharmacokinetic properties (i.e. the onset and duration of action). Due to an increasing use of this group of drugs, resulting from an increasing percentage of patients requiring their use, a potential effect of food and fruit juices, as well as alcohol on the pharmacokinetics of PDE5 inhibitors and their therapeutic effect should be considered. Avanafile and tadalafil can be used independently of meals; however, in the case of taking tadalafil with high-fat foods its action may be postponed. Food may postpone the action of sildenafil as well. Vardenafil (film-coated tablets) should be taken with food of moderate-fat content, whereas orodispersible tablets should be taken without liquids. The use of citrus juices may cause, depending on the fruit type, a decrease or increase of the medicine concentration in blood. Please note to use sildenafil with particular caution with the pomegranate juice, due to the risk of occurrence of prolonged, painful erection. Alcohol should be avoided while taking any PDE5 inhibitor. The knowledge of the above interactions is significant for safety issues and the optimization of PDE5 inhibitor therapy.

Key words: erectile dysfunctions, phosphodiesterase-5 inhibitors, food, alcohol, interaction

© Hygeia Public Health 2016, 51(3): 269-274

www.h-ph.pl

Nadesłano: 24.01.2016

Zakwalifikowano do druku: 20.08.2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr farm. Paweł Paśko

Zakład Bromatologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Medyczna 9, 31-688 Kraków

tel. 12 620 56 70, e-mail: paskopaw@poczta.fm

Problem dysfunkcji seksualnych dotyka coraz większej liczby mężczyzn, może dotyczyć nawet 40% mężczyzn w wieku 40 lat, zaś w grupie osób w wieku powyżej 70 lat odsetek ten znacząco wzrasta (70%), co jest dodatkowo wynikiem zmian fizjologicznych [1]. Czynnikiem ryzyka, które są odpowiedzialne za problemy z erekcją są m.in. schorzenia układu krążenia, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia psychiczne, schorzenia układu moczowo-płciowego, zaburzenia hormonalne, jak również szeroko pojęty nieodpowiedni styl życia oraz stosowane leki [1-4]. Ponad

połowa mężczyzn powyżej 40 r.ż. doświadcza zaburzeń erekcji, przy czym problemy te osiągają poziom umiarkowany, zwłaszcza dotyczy to pacjentów z cukrzycą (nawet do 59%), pacjentów ze schorzeniami układu nerwowego (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, urazy kręgosłupa) [5]. U mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego problem zaburzeń erekcji może obejmować ok. 60% chorych [6]. Leki, jak również stosowanie niektórych substancji chemicznych (np. substancje stosowane w dopingowaniu – sterydy anaboliczne), nadużywanie alkoholu oraz palenie papierosów

może zwiększać ryzyko zaburzeń erekcji [7-10]. Dodatkowo obniża się również granica wieku mężczyzn, u których diagnozuje się problemy z erekcją [6].

Podstawową grupą leków stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji są inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5 – *phosphodiesterase 5*). Ich działanie polega na hamowaniu rozkładania cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP – *cyclic guanosine monophosphate*) [11]. W normalnych warunkach fizjologicznych tlenek azotu (NO) dociera do przylegających mięśni gładkich i wiąże się z cykloazą guanylową katalizując przekształcenie guanozynotrifosforanu (GTP) w cykliczny guanozylomonofosforan (cGMP) i poprzez działanie kinazy białkowej powoduje relaksację mięśni gładkich ciał jamistych. Inhibitory PDE5 hamują rozpad cGMP nasilając i przedłużając jego działanie, które polega na uwalnianiu jonów wapnia z cytoplazmy komórek mięśni gładkich i w konsekwencji relaksację komórek mięśni gładkich naczyń doprowadzających krew do prącia, a także beleczek ciał jamistych. Wzrost stężenia cGMP uruchamia enzymy hydrolizujące, czyli fosfodiesterazy (PDE). W ten sposób dochodzi do samoregulacji rozkurczu, a więc regulacji czasu i natężenia erekcji [6].

Na polskim rynku farmaceutycznym dostępne są cztery leki, które hamują fosfodiesterazę 5 (awanafile, sildenafil, tadalafil i wardenafil). Różnią się one głównie właściwościami farmakokinetycznymi, m.in. początkiem i czasem działania. Nie są one stosowane wyłącznie w leczeniu zaburzeń erekcji, ale również w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [12]. W związku ze wzrastającym zastosowaniem tej grupy leków wynikającym zarówno ze zwiększającego się odsetka pacjentów wymagających ich użycia, jak również obniżenia cen sprzedaży tych leków, co jest wynikiem wprowadzenia do obrotu leków generycznych, należy rozważyć jaki jest potencjalny wpływ pożywienia oraz soków owocowych, jak również alkoholu na farmakokinetykę inhibitorów fosfodiesteraz 5 oraz na ich efekt terapeutyczny – co jest celem tej pracy. Zagadnienie to jest również istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa i optymalizacji farmakoterapii inhibitorami PDE5.

Interakcje inhibitorów PDE5 z posiłkiem

W zależności od zastosowanego leku pożywienie w najbardziej znaczący sposób wpływa na T_{max} inhibitorów PDE5, powodując wydłużenie czasu niezbędnego do otrzymania maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{max}). Wartość C_{max} we wszystkich czterech przypadkach leków z tej grupy została obniżona, jednak nie zawsze istotnie, zaś całkowita biodostępność leków (AUC) pozostawała parametrem farmakokinetycznym w najmniejszym stopniu modyfikowalnym przez posiłek, zarówno przez jego kaloryczność, jak i skład jakościowy.

Awanafile podany doustnie szybko się wchłania, jego T_{max} wynosi średnio 30-45 min. po podaniu na czczo [13], zaś posiłek wysokotłuszczowy powoduje wydłużenie T_{max} średnio o 1,25 h oraz zmniejszenie C_{max} średnio o 39% [14].

W przypadku sildenafilu wpływ posiłku był najbardziej znaczący wśród czterech analizowanych inhibitorów PDE5. Nichols i wsp. [15] zbadali wpływ pokarmu wysokotłuszczowego na farmakokinetykę sildenafilu podanego w dawce 100 mg 34 zdrowym mężczyznom w wieku 18-45 lat. Posiłek stanowiło śniadanie (4092 kJ) składające się z 67,9 g tłuszczu, 44,8 g węglowodanów i 49,9 g białka. Posiłek spowodował nieznaczne obniżenie AUC leku oraz istotne obniżenie C_{max} z 514 ng/ml (na czczo) do 364 ng/ml (po posiłku) oraz dodatkowo wydłużenie T_{max} z 0,95 h do 2,04 h po posiłku. Autorzy sugerują, że efekt ten był wywołany tym, że pożywienie spowodowało opóźnienie opróżniania żołądka.

Pokarm, ani pora przyjmowania leku nie wpływały na szybkość wchłaniania i ilość wchłoniętego tadalafilu [16]. Fargue i wsp. [17] podawali tadalafil w dawce 20 mg 18 pacjentom po posiłku wysokotłuszczowym i nie zaobserwowali, istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Posiłek spowodował wzrost AUC o 8%, C_{max} o 16% i T_{max} o 30 min.

Wpływ posiłku na farmakokinetykę wardenafilu jest zależny od postaci leku. Rajagopalan i wsp. [18] przebadali wpływ posiłku bogatotłuszczowego oraz o umiarkowanej zawartości tłuszczu na farmakokinetykę wardenafilu (tabletki powlekane 20 mg) i jego metabolitu. Lek podano w dawce pojedynczej 25 zdrowym mężczyznom. Posiłek wysokotłuszczowy spowodował spadek C_{max} z 17,14 $\mu\text{g/l}$ (na czczo) do 14,0 $\mu\text{g/l}$ (po posiłku). AUC leku pozostało bez zmian (66,78 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ vs. 67,09 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$), zaś T_{max} wzrosło pod wpływem posiłku o ok. 1 godz. W przypadku posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu badane parametry farmakokinetyczne nie uległy znaczącej zmianie. Jeżeli zaś lek podany w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (przykładowo preparat Staxyn) zostanie popity wodą, AUC ulega zmniejszeniu, nie zmienia się natomiast C_{max} , dlatego wardenafil w tej postaci należy przyjmować bez płynów [19].

Interakcje inhibitorów PDE5 z sokami owocowymi

Soki owocowe, a szczególnie te pozyskiwane z owoców cytrusowych, takich jak grejpfrut (*Citrus paradisi* Macfad) czy pomarańcza olbrzymia (*Citrus maxima* (Burm. f.) Merr) zwana pomelo, zawierają w swym składzie związki aktywne biologiczne, które posiadają potencjał hamujący różne białka odpowiedzialne za wchłanianie i dystrybucję, jak również metabolizm i wydalanie leków. Do substancji tych

zalicza się głównie związki chemiczne z grupy flawonoidów (m.in. narynginę, naryngeninę, kwercetynę, kemferol), furanokumaryn (m.in. bergamotyne, 6,7-dihydroksybergamotyne), czy limonoidów (m.in. obakunon, limonina). Związki te mogą powodować zahamowanie m.in. aktywności glikoproteiny P. Pod wpływem substancji obecnych w owocach dochodzi również do hamowania aktywności białek OATP (*organic anion-transporting polypeptide*) [20], czy też izoenzymów CYP450.

Interakcje z sokami cytrusowymi

Pomimo braku badań dotyczących wpływu soku grejpfrutowego na farmakokinetykę awanafilu, znając jego metabolizm, który zachodzi głównie przy udziale izoenzymu CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP2C9, składniki soku grejpfrutowego – inhibitora pierwszego z tych izoenzymów mogą powodować zwiększenie stężenia awanafilu we krwi. Dlatego też dalsze obserwacje w tym obszarze są niezbędne, jak również zalecana jest ostrożność podczas łącznego podawania leku wraz z sokami cytrusowymi [21].

Sildenafil jest metabolizowany w wątrobie, przede wszystkim z udziałem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9, a jego główny metabolit N-demetylosildenafil jest aktywny farmakologicznie. Z tego powodu istnieje duże ryzyko wystąpienia interakcji ze składnikami owoców, które mają działanie hamujące ich aktywność. W literaturze opisano kilka przypadków takich interakcji, na podstawie których opracowano zalecenie, że należy unikać równoległego stosowania sildenafilu wraz z sokiem grejpfrutowym [22]. Jetter i wsp. [23] zbadali wpływ soku grejpfrutowego na farmakokinetykę sildenafilu (50 mg) i jego aktywnego metabolitu N-demetylosildenafilu. W badaniu uczestniczyło 24 zdrowych mężczyzn, którzy otrzymali sok grejpfrutowy (250 ml) na godzinę przed i równocześnie z podanym lekiem. Autorzy wykazali, że sok spowodował wzrost AUC sildenafilu o 23%, a jego metabolitu o 24%, nie zanotowano zaś zmian w C_{max} tych substancji. Zaobserwowano tendencję w wydłużeniu T_{max} o ok. 0,25 godz. na skutek podania leku wraz z sokiem. W innym badaniu Lee i wsp. [24] wykazali u jednego pacjenta, że sok grejpfrutowy spowodował wzrost C_{max} o 42% przy braku zmian w AUC, zaś w badaniu Sheu i wsp. [25] przeprowadzonym również z udziałem jednego mężczyzny stwierdzono, że sok grejpfrutowy powodował wzrost AUC sildenafilu o 168% i C_{max} o 35%. Obserwowano również trend we wzroście wartości T_{max} z 0,5 do 0,75 h. Na podstawie powyższych wyników zaleca się ostrożne stosowanie leku wraz z tym sokiem, aby uniknąć ewentualnych działań niepożądanych wynikających ze zwiększonego stężenia leku w organizmie, jednak brak jest danych w literaturze, które by potwierdzały te efekty.

Interesujące badania przedstawili Al-Ghazawi i wsp. [26], którzy badali wpływ soku z pomelo na kinetykę sildenafilu (50 mg) u 6 Jordańczyków. Lek był podawany wraz z 250 ml świeżo wyciśniętego soku z pomelo. Otrzymane wyniki okazały się być odmienne od tych, jakie pokazali autorzy prac, w których podawano sok grejpfrutowy. Sok z pomelo spowodował istotny spadek C_{max} o 60% oraz AUC z 564,51 ng·h/ml do 336,87 ng·h/ml. T_{max} pozostało niezmienione. Pomimo podobieństwa w składzie substancji aktywnych w pomelo i grejpfrucie, zmiany w kinetyce leku były odwrotne. Autorzy postulują tu wpływ hamujący soku z pomelo na transportery organicznych anionów OATP. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane, jednak pacjenci powinni być informowani o potencjalnym ryzyku zmniejszenia działania leku pod wpływem soku z pomelo.

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450, zaś wardenafil przez izoenzym CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C [19, 27]. Na dzień dzisiejszy brak jest dostępnych badań nad wpływem soku grejpfrutowego na farmakokinetykę tadalafilu i wardenafilu, jednak producenci przewidują, że sok ten może powodować wzrost stężenia leku we krwi i dlatego należy ostrożnie stosować te leki wraz z produktami z grejpfruta, aby uniknąć działań niepożądanych leku [28].

Interakcje z sokiem z granatów

Senthilkumaran i wsp. [29] opublikowali opis trzech przypadków priapizmu, który wystąpił u pacjentów po zastosowaniu sildenafilu (50 mg) wraz z sokiem z granatów. Pierwszy przypadek dotyczył 46 letniego mężczyzny z zaburzeniami erekcji, który stosował sildenafil na zlecenie urologa, a osiągnięta erekcja ustępowała po stosunku. Jednak po konsultacji ze specjalistą medycyny alternatywnej zaczął spożywać 200 ml soku z granatów co dzień, w celu poprawy wigoru. Na szpitalny oddział ratunkowy zgłosił się on z erekcją trwającą od 5 godzin po stosunku, dodatkowo pacjent ten zaświadczył, że oprócz soku z granatów i sildenafilu nie stosował żadnych innych leków, jak również preparatów ziołowych. Po odstawieniu soku z granatów, przy dalszym stosowaniu sildenafilu erekcja u tego pacjenta ustępowała natychmiast po osiągnięciu orgazmu. Interesujący jest również przypadek dwóch braci (27 i 35 lat), którzy stosowali okazjonalnie sildenafil w celu spotęgowania orgazmu. Na skutek rady udzielonej im przez naturoterapeutę, zastosowali lek wraz ze świeżo wyciśniętym sokiem z granatów. Na szpitalny oddział ratunkowy zgłosili się z bolesnym wzrodem trwającym od 8 godzin, który ustąpił po zastosowaniu odpowiednich leków. Pacjenci ci, po ponownym zastosowaniu leku bez soku z granatów nie zaobserwowali u siebie objawów

priapizmu, a fakt że byli braćmi wskazuje, że mogą istnieć genetyczne predyspozycje do wystąpienia takiej interakcji. Wykazano, że składniki soku z granatów mogą powodować zahamowanie działania CYP 3A4, jak również CYP 2C9 [30], które uczestniczą w metabolizmie sildenafilu. Dodatkowo sok z granatów, prawdopodobnie na skutek wysokiej zawartości związków polifenolowych, a szczególnie antocyjanów, powoduje wzrost uwalniania tlenku azotu [31, 32], z tego powodu produkt ten jest często zalecany przez naturoterapeutów, jako środek poprawiający erekcję [33]. Interakcja opisana powyżej może być wynikiem złożonego mechanizmu spowodowanego zarówno zwiększonym stężeniem leku w organizmie na skutek zahamowania jego metabolizmu przez CYP450, jak również może wynikać z synergistycznego efektu leku i soku na poziom tlenku azotu i mechanizmu hamującego działanie fosfodiesterazy 5. Z powodów opisanych powyżej pacjenci stosujący lek, jak również lekarze go zlecający oraz farmaceuci powinni być świadomi możliwości wystąpienia tego typu interakcji, jak również producenci leku powinni rozważyć umieszczenie takiej informacji w ulotce leku.

Interakcje inhibitorów PDE5 herbatą

Hegazy [34] opublikowała wyniki badania nad wpływem zielonej herbaty na farmakokinetykę sildenafilu oraz wpływem tej interakcji na ciśnienie krwi oraz zapis EKG. Sildenafil podawano 10 zdrowym mężczyznom w dawce 50 mg po popiciu 250 ml wody lub zielonej herbaty świeżo sporządzonej z 2 gramów herbaty o określonej ilości katechin (3 g/100 g herbaty). Wykazano, że podanie leku wraz z zieloną herbatą spowodowało istotny statystycznie wzrost C_{max} (318 vs. 414 $\mu\text{g/ml}$) oraz biodostępności leku (484,2 vs. 731,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$). T_{max} zwiększyło się nieznacznie z 1,25 do 1,38 h. Pomimo znacznego wzrostu C_{max} oraz AUC nie zaobserwowano istotnych zmian w ciśnieniu krwi oraz w zapisie EKG. Mechanizm zaobserwowanej interakcji jest prawdopodobnie wynikiem wpływu hamującego katechin na aktywność CYP, co wykazano w odniesieniu do CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2C9, 2E1, 3A [35]. Zdania na temat znacznego wpływu katechin na metabolizm leków poprzez CYP, który miałby się przełożyć na interakcje kliniczne istotne są podzielone [36], a autor pracy sugeruje, że w powyższy mechanizm mogą być również zaangażowane transportery OATP, jednak wyjaśnienie dokładnego mechanizmu wymaga dalszych badań.

Interakcje z alkoholem

Stosowanie alkoholu w trakcie zażywania awanafilu może powodować spadek ciśnienia krwi. Przykładowo wypicie ponad trzech kieliszków wina wraz z awanofilem zwiększa ryzyko ortostatycznych

spadków ciśnienia, którym mogą towarzyszyć zaburzenia rytmu serca, bóle i zawroty głowy [21]. Leslie i wsp. [37] wykazali u 8 zdrowych ochotników brak negatywnego efektu łącznego stosowania sildenafilu i czerwonego wina na ciśnieniu krwi i akcję serca. Jednak w piśmiennictwie są informacje na temat niekorzystnego efektu takiego połączenia. Przykładowo u pacjenta zaobserwowano zaczerwienie twarzy, ból głowy, w sytuacji gdy lek był podany wraz z whisky, zaś gdy lek był zażyty bez alkoholu, negatywnych zmian nie obserwowano [38]. Alkohol w dawce 0,6 mg/kg m.c. podawany 48 zdrowym ochotnikom wraz z 20 mg tadalafilu nie powodował znaczących negatywnych efektów w porównaniu do podania leku wraz z placebo, jednak w pojedynczych wypadkach obserwowano, zaostrożenie efektów wynikających z zaburzeń ciśnienia krwi. Dlatego też zaleca się ostrożność w łącznym stosowaniu leku i alkoholu [39]. Alkohol w dawce 0,5 g/kg m.c. podawany 12 zdrowym ochotnikom wraz z 20 mg wardenafilu nie powodował znaczących negatywnych efektów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w porównaniu do podania leku wraz z placebo [40].

Podsumowanie

Podsumowując, awanafil i tadalafil może być stosowany niezależnie od posiłku, jednak w przypadku przyjmowania tadalafilu z posiłkiem wysokotłuszczowym działanie leku może ulec spowolnieniu. Pożywienie może opóźnić działanie sildenafilu [41] w przypadku terapii zaburzeń erekcji, jednak jeśli lek jest stosowany w przewlekłej terapii nadciśnienia płucnego, może być podawany niezależnie od posiłków [42]. W przypadku wardenafilu (tabletki powlekane) należy go stosować wraz z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu, zaś tabletki ulegające rozkładowi w jamie ustnej należy przyjmować bez płynów.

Stosowanie soków cytrusowych może powodować w zależności od rodzaju owoców wzrost lub spadek stężenia leku we krwi. Należy pamiętać o ostrożnym stosowaniu sildenafilu wraz z sokiem z granatów, gdyż istnieje ryzyko wystąpienia długotrwałego bolesnego wzdęcia. U pacjentów szczególnie narażonych na występowanie działań niepożądanych po zastosowaniu sildenafilu należy ostrożnie stosować zieloną herbatę.

W przypadku wszystkich inhibitorów fosfodiesterazy 5 należy unikać alkoholu.

Z racji, że problem interakcji leków z pożywieniem jest często bagatelizowany [43], wiedza o tych zagadnieniach powinna znaleźć się w kręgu zainteresowań zarówno lekarzy, farmaceutów, jak i dietetyków. O opisanych interakcjach należy również informować pacjentów.

Piśmiennictwo / References

1. Bossini L, Fortini V, Casolaro I i wsp. Dysfunkcje seksualne, choroby psychiczne a jakość życia – praca przeglądowa. *Psychiatr Pol* 2014, 48(4): 715-726.
2. Zdrojewicz Z, Biega P, Rychter J. Zaburzenia erekcji a choroby układu krążenia. *Seksuol Pol* 2013, 11(1): 29-39.
3. Woron J, Kostka-Trąbka E. Zaburzenia erekcji jako wynik niepożądanego działania leków. *Seksuol Pol* 2005, 3(1): 18-22.
4. Manolis AJ, Doumas M, Viigimaa M, Narkiewicz K. Nadciśnienie tętnicze a zaburzenia funkcji seksualnych. *Chor Serca Naczyń* 2007, 4(2): 65-69.
5. Sieradzki J. Zaburzenia erekcji w cukrzycy. *Diabetol Prakt* 2001, 2(2): 93-98.
6. Rabijewski M. Zaburzenia erekcji – etiologia i leczenie. *Prz Urol* 2006, 4(38):46-49.
7. Sullivan ME, Keoghane SR, Miller MAW. Vascular risk factors and erectile dysfunction. *BJU International* 2001, 87: 838-845.
8. Levy J. Impotence and its medical and psychosocial correlates: result of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994, 151, 54-61.
9. Harte CB, Meston CM. Acute effects of nicotine on physiological and subjective sexual arousal in nonsmoking men: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2008, 5(1): 110-121.
10. Dadej R. Ocena wyników i satysfakcji z leczenia cytrynianem Sildenafilu zaburzeń wzrodu prącia u mężczyzn stosujących steroidy anaboliczne w celach niemedycznych. *Urol Pol* 2006, 59(4): 306-311.
11. Lew-Starowicz Z. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 – podobieństwa i różnice. *Seksuol Pol* 2003, 1(2): 79-82.
12. Skoczylas I, Nowowiejska-Wiewióra A, Majnsnerowska A. Politerapia – optymalna odpowiedź na progresję tętniczego nadciśnienia płucnego, czyli ‘w drużynie siła’. *Folia Cardiol* 2010, 5(5): 305-309.
13. Jung J, Choi S, Cho SH, et al. Tolerability and pharmacokinetics of Avanafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor: a single- and multiple-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2010, 32(6): 1178-1187.
14. www.mp.pl (Awanafil, 2015) (03.11.2015).
15. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 53(Suppl 1): 5S-12S.
16. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, et al. The efficacy and safety of Tadalafil: an update. *BJU International* 2004, 93(9): 1276-1281.
17. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006, 61(3): 280-288.
18. Rajagopalan P, Mazzu A, Xia C, et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of Vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2003, 43(3): 260-267.
19. www.mp.pl (Wardenafil, 2015) (03.11.2015).
20. Stieger B, Hagenbuch B. Organic Anion Transporting Polypeptides. *Curr Top Membr* 2014, 73: 205-232.
21. www.drugs.com (Avanafil, 2015) (03.11.2015).
22. Vella V. Food-drug interactions: Do they really matter? *J Malta Coll Pharm Pract* 2009, 15: 16-22.
23. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 71(1): 21-29.
24. Lee M, Min DI. Determination of sildenafil citrate in plasma by high-performance liquid chromatography and a case for the potential interaction of grapefruit juice with sildenafil citrate. *Ther Drug Monit* 2001, 23(1): 21-26.
25. Sheu MT, Wu AB, Yeh GC, et al. Development of a liquid chromatographic method for bioanalytical applications with sildenafil. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003, 791(1-2): 255-262.
26. Al-Ghazawi MA, Tutunji MS, AbuRuz SM. The effects of pummelo juice on pharmacokinetics of sildenafil in healthy adult male Jordanian volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2010, 66(2): 159-163.
27. Ku HY, Ahn HJ, Seo KA, et al. The contributions of cytochromes P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, udenafil, and vardenafil. *Drug Metab Dispos* 2008, 36(6): 986-990.
28. Srinivas NR. Substrate-specific pharmacokinetic interaction between endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors – assembling the clues. *Br J Clin Pharmacol* 2009, 67(4): 475-477.
29. Senthilkumaran S, Balamurugan N, Suresh P, Thirumalaikolundusubramanian P. Priapism, pomegranate juice, and sildenafil: Is there a connection? *Urol Ann* 2012, 4(2): 108-110.
30. Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2007, 35(2) 302-305.
31. Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi D, et al. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide* 2006, 15(2): 93-102.
32. Jurenka JS. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum L*): a review. *Altern Med Rev* 2008, 13(2): 128-144.
33. Forest CP, Padma-Nathan H, Liker HR. Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Int J Impot Res* 2007, 19(6): 564-567.
34. Hegazy SK. The effect of green tea on sildenafil pharmacokinetics in Egyptian healthy volunteers. *Br J Pharm Res* 2014, 4(3): 289-300.
35. Misaka S, Kawabe K, Onoue S, et al. Effects of green tea catechins on cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C19, 2D6 and 3A activities in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013, 28(3): 244-249.
36. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, et al. Effects of repeated green tea catechin administration on human cytochrome P450 activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15(12): 2473-2476.
37. Leslie SJ, Atkins G, Oliver JJ, Webb DJ. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 76(4): 365-370.

38. Bhalla A. Is sildenafil safe with alcohol? *J Assoc Physicians India* 2003, 51: 1125-1126.
39. Stockley IH. *Stockley's drug interaction*. Pharmaceutical Press, London 2013.
40. Wensing G, Bauer R, Unger S, et al. Simultaneous administration of Vardenafil and alcohol does not result in a pharmacodynamic or pharmacokinetic interaction in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006, 44(5): 216-224.
41. von Keitz A, Rajfer J, Segal S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *Eur Urol* 2004, 45(4): 499-509.
42. Gao X, Ndongo MN, Checchio TM, et al. A randomized, open-label 3-way crossover study to investigate the relative bioavailability and bioequivalence of crushed sildenafil 20 mg tablets mixed with apple sauce, extemporaneously prepared suspension (EP), and intact sildenafil 20 mg tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015, 4(1): 74-80.
43. Paško P, Chłopicka J, Zagrodzki P. Nowe metody nauczania bromatologii – jako jednego z elementów medycyny prewencyjnej. *Hygeia Public Health* 2011, 46(4): 414-417.