

Bacheloroppgave

NTNU  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for naturvitenskap  
Institutt for kjemi

Tore-Andre Johan Øverby

## Hvorfor fungerer sildenafil på reseptorer i både penis og blodsirkulasjonssystemet, og vil en pasient på blodtrykksnedsettende legemidler og Viagra® oppleve en farlig forsterkning av effekten til blodtrykkslegemidlene?

Bacheloroppgave i kjemi

Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen

April 2020



Tore-Andre Johan Øverby

# **Hvorfor fungerer sildenafil på reseptorer i både penis og blodsirkulasjonssystemet, og vil en pasient på blodtrykksnedsettende legemidler og Viagra® oppleve en farlig forsterkning av effekten til blodtrykkslegemidlene?**

Bacheloroppgave i kjemi  
Veileder: Elisabeth Egholm Jacobsen  
April 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for naturvitenskap  
Institutt for kjemi



## Sammendrag

Virkestoffet i legemiddelet Viagra<sup>®</sup>, sildenafil, ble først utviklet for å kunne brukes i behandling av hjertekrampe. Under godkjenningen av legemiddelet viste det seg at menn opplevde en forbedret ereksjon etter inntak av virkestoffet. Lidelsene ereksjonssvikt og høyt blodtrykk har mange felles underliggende årsaker og flertallet av menn med ereksjonssvikt har også høyt blodtrykk. Siden Viagra<sup>®</sup> og blodtrykkslegemidler begge reduserer blodtrykket er det gjort mye forskning på om menn med ereksjonssvikt som går på blodtrykksnedsettende legemidler trygt kan benytte seg av sildenafil.

Studier presentert i denne studien viser at sildenafil senker blodtrykket ytterligere hos pasienter som inntar blodtrykkslegemidler, men at nedgangen er så liten at det ikke anses som en større risiko enn det å allerede gå på blodtrykkslegemidler. Studiene viser også at sildenafil ikke påvirker hjerterytmen eller slagvolum, og at brukere av begge typene legemidler tåler den fysiske anstrengelsen et samleie kan forårsake. Hvor trygt det er å kombinere Viagra<sup>®</sup> med blodtrykkslegemidler avhenger av hvilken kaskadereaksjon blodtrykkslegemidlene påvirker. Studiene viser at legemidler som betablokkere, angiotensin-converting-enzyme (ACE)-inhibitorer, tiazider og kalsiumantagonister er trygge, mens organiske nitrater som donerer nitrogenoksid (NO) ikke burde benyttes sammen med Viagra<sup>®</sup>.

Før en pasient benytter seg av Viagra<sup>®</sup> burde personen rådføre seg med lege som undersøker hjertet og blodsirkulasjonssystemets tilstand slik at brukeren ikke utsettes for risiko ved bruk av legemiddelet.



# Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon	1
1.1 Ereksjon og ereksjonssvikt	3
1.2 Sildenafil som PDE5-inhibitor	4
1.3 Syntese av sildenafilsitrat	8
1.4 Sildenafil, høyt blodtrykk og blodtrykslegemidler	9
1.5 Bruk av sildenafil av pasienter som tar blodtrykslegemidler	11
2. Diskusjon	12
3. Konklusjon	15
Referanser	17





## 1. Introduksjon

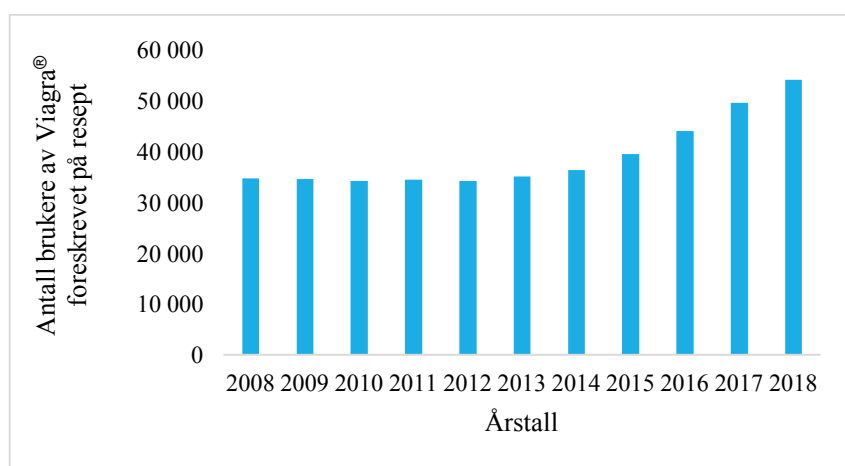
Det amerikanske legemiddelfirmaet Pfizer startet på 1980-tallet utviklingen av et legemiddel til behandling av hjertekrampe (*angina pectoris*), en lidelse forårsaket av blant annet høyt trykk i blodårene. Det var kjent at nitrater var effektive i behandling av akutt hjertekrampe, men at menneskekroppen ved lengre bruk utviklet en toleranse for disse nitratene slik at de ikke lenger ga ønsket effekt. Pfizer ønsket følgelig å utvikle et legemiddel som virket inn på den samme biokjemiske mekanismen, men som menneskekroppen ikke utviklet en slik toleranse for. Forskerne visste at nitratene donerte nitrogenoksid (NO) som blant annet indirekte øker konsentrasjonen av nukleotidet syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) som videre indirekte relakserer blodårene. På midten av 1980-tallet var det kjent at enzymet fosfodiesterase type 5 (PDE5) omdanner cGMP til guanosinmonofosfat (GMP) og at nedgangen av cGMP fører til at blodårene innsnevres. Forskerne ved Pfizer rettet derfor forskningen mot PDE5 og syntetiserte 1-[4-etoksy-3-(6,7-dihydro-1-metyl-7-okso-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)fenylsulfonfyl]-4-metylpiperazinsitrat, kommersielt og videre omtalt som sildenafilsitrat. Sildenafil er en selektiv PDE5-inhibitor og med sitronsyremonohydrat øker biotilgjengeligheten til Active Pharmaceutical Ingredient (API) sildenafil.<sup>1</sup>

For at et legemiddel skal godkjennes må det først testes på ulike dyr (preklinisk studie), og videre testes på mennesker gjennom fire faser (klinisk studie).<sup>2</sup> Den prekliniske studien av sildenafil ga gode resultater og forskerne kunne finne bevis på at PDE5 ble inhibert uten større bivirkninger. I den kliniske studiens første fase ble sildenafil testet på friske mennesker. Det er ikke funnet et tall på antall forsøkspersoner i den første fasen, men normalt er det omtrent 100 mennesker.<sup>2</sup> Da flere av mennene i studien rapporterte om ereksjon av penis etter inntak av legemiddelet, ble det konstatert at virkestoffet hadde flere egenskaper enn først forventet. For noen av forsøkspersonene var ereksjonen så forbedret at enkelte ikke ønsket å returnere legemiddelet da studien avsluttet. Denne ereksjonsfremmende effekten ledet til utviklingen av et av de mest omtalte legemidlene i verden, Viagra<sup>®</sup>. I 1998 godkjente Food and Drug Administration (FDA) Viagra<sup>®</sup> som det første legemiddelet for erektil dysfunksjon (ED), videre omtalt som ereksjonssvikt.<sup>1, 3</sup>

Norge ble den 1. januar 2020 det andre landet i verden (etter Storbritannia i 2018) som åpnet for salg av reseptfri Viagra<sup>®</sup>.<sup>4, 5</sup> I 2019 publiserte Nettavisen en artikkel hvor leder i Norsk forening for klinisk sexologi, Tore Follestad, uttrykket bekymring over at Viagra<sup>®</sup> blir

reseptfritt når bruken av legemiddelet blant unge øker. Mange unge vil bruke reseptfri Viagra® som prestasjonsmiddel uten å ha behov for det. Follestad mener at uten profesjonell veiledning kan bruken av legemiddelet gi komplikasjoner for pasienter som bruker andre legemidler, spesielt de pasientene som bruker legemidler for behandling av høyt blodtrykk.<sup>6</sup>

Ifølge Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) har antall brukere av Viagra® foreskrevet på resept økt fra 34 605 i 2008 til 54 001 i 2018. Dette tilsvarer en økning på 64 prosent. Forbruket holdt seg stabilt i årene 2008-2013, men økte bemerkelsesverdig de fem påfølgende årene (Figur 1).<sup>7</sup> Da det rapporteres at store mengder legemidler for behandling av ereksjonssvikt blir solgt ulovlig mellom privatpersoner, gir ikke statistikken fra Reseptregisteret den fulle oversikten over antall brukere av legemidlet. I 2018 beslagla norske tollere 24 485 tabletter av ulike legemidler hvor 37 % av disse var legemidler som brukes i behandling av ereksjonssvikt.<sup>8</sup>



**Figur 1:** Grafisk utvikling over antall brukere av Viagra® foreskrevet på resept fra 2008 til 2018.<sup>7</sup>

Det er ingen offisielle tall på om salget av Viagra® i Norge har økt etter at legemiddelet ble reseptfritt. Det finnes likevel noen tall som gir indikasjon på økt salg. Apotekkjeden Boots rapporterte at de allerede før februar 2020 hadde solgt mer Viagra® enn det de gjorde i hele 2019.<sup>9</sup> Farmasiet, et nettapotek, rapporterer at de har oppnådd salgsrekorder etter at legemiddelet ble reseptfritt, og de antar at de har mellom 40-50 % av markedsandelen av reseptfri Viagra® i Norge.<sup>10</sup> Det er heller ikke funnet noen offisielle data på om salget av Viagra® i Storbritannia har økt etter at det ble reseptfritt i 2018. Ifølge en artikkel publisert av The Sun har salget av legemiddelet økt med 60 prosent fra mars til juli i 2018.<sup>5</sup> Ved et besøk på Apotek 1 i Askim forteller farmasøyten at de anbefaler deres kunder å få Viagra® foreskrevet på resept da den reseptfri selges til omtrent 100 kroner tabletten (50 mg), mens den samme

tabletten selges for omtrent 25 kroner på resept. Farmasøyten forteller at de før salg av reseptfri Viagra® er pliktige til å spørre kunden om de har andre sykdommer eller lidelser som kan gi en større risiko for blodtryksfall.

Da Viagra® i utgangspunktet skulle være et legemiddel for behandling av høyt blodtrykk kan det stilles spørsmål om pasienter på blodtrykslegemidler trygt kan benytte seg dette legemiddelet for ereksjonssvikt. På bakgrunn av dette er følgende forskningsspørsmål utviklet for studien:

*Hvorfor fungerer sildenafil på reseptorer i både penis og blodsirkulasjonssystemet, og vil en pasient på blodtrykksnedsettende legemidler og Viagra® oppleve en farlig forsterkning av effekten til blodtrykslegemidlene?*

Det finnes mye forskningsdata på dette området, særlig etter at Viagra® kom på markedet i 1998. Følgelig er mye av litteraturen fra tidlig 2000-tallet. Siden legemiddelet nå har blitt reseptfritt i Norge er det viktig å igjen rette fokuset på dette slik at menn med hjerte- og karsykdommer kan vite om de trygt kan benytte seg av legemiddelet eller ikke. Det antas at livskvaliteten til mange menn vil øke dersom de vet at de trygt kan bruke Viagra®. For mange er seksuell aktivitet viktig for et parforhold, og når muligheten til dette forsvinner kan det gi psykiske belastninger for både mannen og partneren.

### **1.1 Ereksjon og ereksjonssvikt**

Ereksjon av penis defineres til oppsvulming og tilstivning av penis fremkalt ved relaxering av glatt muskulatur og økt blodtilførsel.<sup>11</sup> En ereksjon av penis fremmes oftest ved seksuell stimuli og hormonell respons.<sup>12</sup> Ereksjonssvikt, impotens i dagligspråket, defineres som manglende evne til å oppnå og/eller opprettholde en ereksjon tilstrekkelig for å gjennomføre et samleie.<sup>13</sup> Det finnes flere årsaker til ereksjonssvikt som for eksempel psykologiske, nevrologiske, hormonelle eller arterielle plager, eller en kombinasjon av disse.<sup>12</sup> I en studie av norske menn (eldre enn 40 år) svarte 20 % av de 1182 intervjuobjektene at de led av moderat ereksjonssvikt mens 13 % svarte at de opplevde fullstendig ereksjonssvikt.<sup>14</sup>

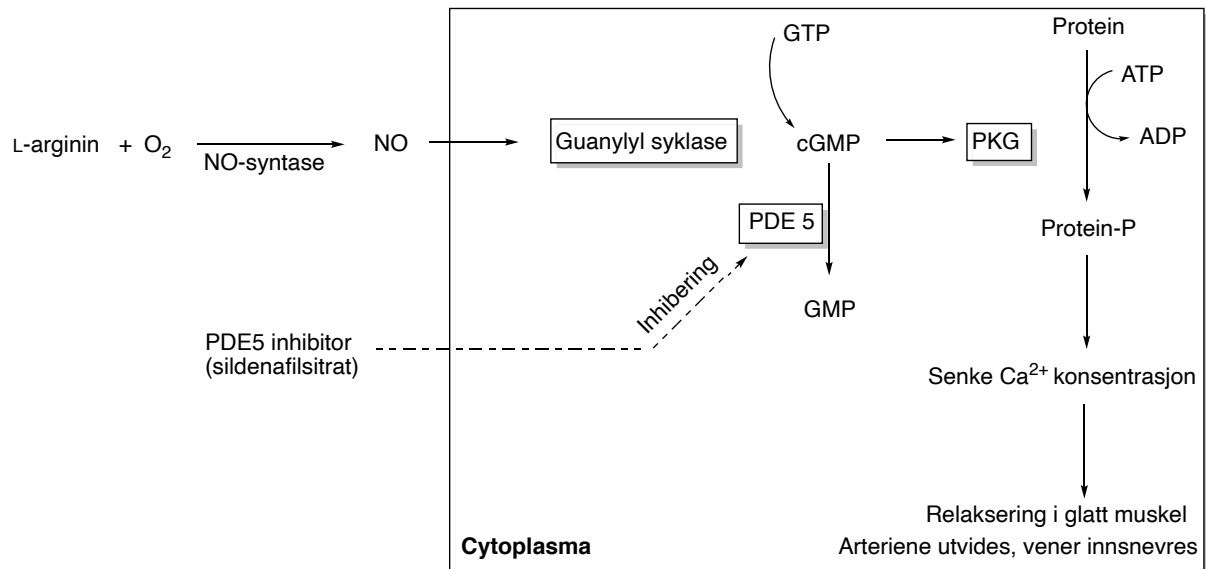
Siden ereksjonssvikt som nevnt er en lidelse som kan ha ulike årsaker finnes det ulike behandlingsmåter for å få penis erigert. For menn som opplever ereksjonssvikt på grunn av psykologiske plager kan terapi minske problemet.<sup>15</sup> Før Viagra® kom på markedet var det mer inngrepene tiltak mot denne lidelsen. Ved å operere inn et implantat i penis med tilhørende pumpe som erigerer penis vil en mann kunne gjennomføre et samleie.<sup>16</sup> En annen

behandlingsmetode kan være en operasjon som gir bedre blodgjennomstrømning slik at svampelegemet i penis enklere kan fylles med blod, såkalt revaskuleringsoperasjon.<sup>17</sup> For menn som ikke responderer på Viagra<sup>®</sup> eller andre lignende legemidler er disse behandlingsmetodene fortsatt aktuelle i dag. Behandlingsmetoder mot ereksjonssvikt er stadig i utvikling, og det er allerede observert store fremskritt innenfor forskningsfeltet. I dag forskes det på metoder for å kunne kurere ereksjonssvikt med gen- og stamcelleterapi.<sup>18</sup>

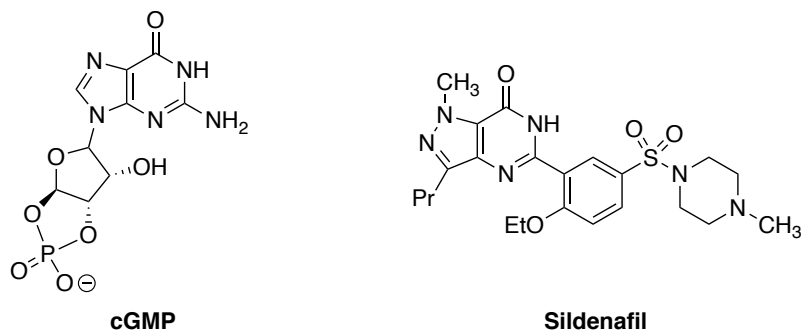
## 1.2 Sildenafil som PDE5-inhibitor

Fosfodiesterase type 5 (PDE5) er et enzym som finnes i svampelegemet i penis (*corpus cavernosum*), skjelettmuskulatur, blodplater, og i blodårene hos mennesker. Enzymets oppgave er som nevnt å katalysere reaksjonen hvor cGMP omgjøres til GMP. cGMP er en sentral forbindelse i den biokjemiske kaskadereaksjonen som fører til utvidelse av blodårene, hvor denne prosessen i svampelegemet i penis vil resultere i at den erigeres.<sup>11</sup>

Første ledd i kaskadereaksjonen som fører til utvidelse av blodårene (og ereksjon av penis) er at aminosyren L-arginin sammen med oksygen (O<sub>2</sub>) og enzymet nitrogenoksid syntase danner nitrogenoksid (NO). Det autonome nervesystemet gir ved seksuell stimuli signaler til endotelcellene slik at de sender ut NO i blodet. NO fraktes via blodet og diffunderer inn i målcellene og binder seg til jernatomet i guanylyl syklase. Guanylyl syklase blir aktivert og gir en konformasjonsendring av GMP til cGMP. cGMP aktiverer cGMP-avhengig protein kinase (PKG) som videre fosforylerer en rekke proteiner med adenosintrifosfat (ATP). Disse proteinkinaseinteraksjonene senker kalsiumkonsentrasjonen i cytosol. Siden kalsium er nødvendig for muskelsammentrekning vil nedgangen i kalsiumkonsentrasjon gi en konsekvent avslapning (relaksering) i muskulaturen. Samtidig vil blodgjennomstrømningen øke da arteriene utvides og venene trekkes sammen. PDE5 omgjør cGMP til GMP og motvirker denne effekten slik at blodgjennomstrømningen avtar.<sup>11</sup> Inhibitorer reduserer hyppigheten eller forhindrer at biokjemiske reaksjoner skjer. Det gjør inhibitorene ved at de istedenfor det naturlige substratet binder seg til det aktive hulrommet på enzymet.<sup>19</sup> Sildenafil, som har lignende struktur som cGMP (Figur 2), inhiberer PDE5 slik at nivået av cGMP i cytosol holdes vedlike.<sup>1</sup> Sildenafil virker kun ved seksuell stimuli da det er mye NO i cellenes cytoplasma. Kaskadereaksjonen med inhibering av PDE5 er vist i Skjema 1.<sup>11</sup>

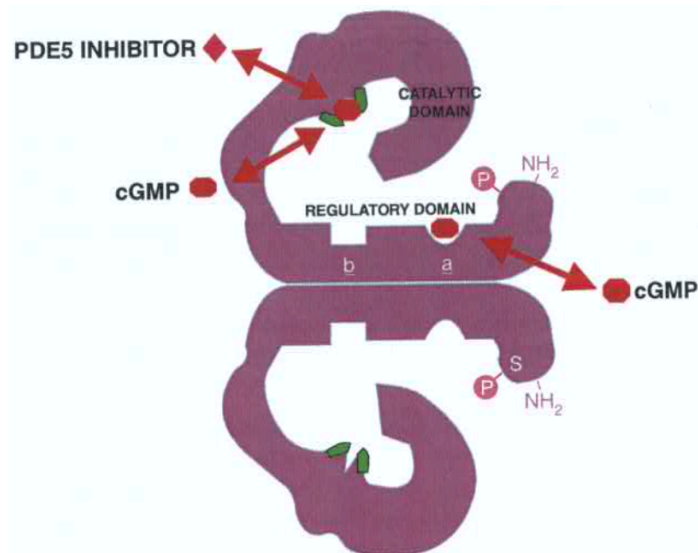


**Skjema 1:** Nitrogenoksid-cGMP forløp for relaksering av glatt muskulatur.<sup>11</sup>



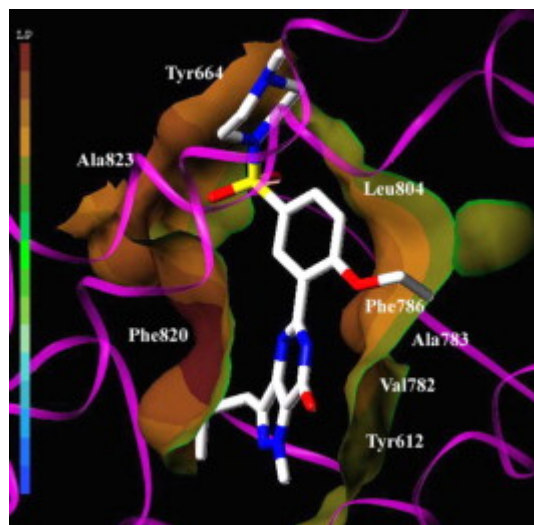
**Figur 2:** Sildenafil har tilnærmet lik struktur som det naturlige substratet cGMP til PDE5. Dette fører til at sildenafil kan binde seg til det aktive hulrommet i PDE5 istedenfor cGMP.<sup>1</sup>

PDE5 er en dimer av to identiske monomerer. Hver monomer har et katalytisk og et regulatorisk domene. Det aktive hulrommet som omdanner cGMP til GMP er i det katalytiske domenet. I det regulatoriske domenet er det et allosterisk hulrom som øker enzymets aktivitet når cGMP bindes til dette hulrommet. Sildenafil konkurrerer med cGMP om å binde seg til det aktive hulrommet. Sildenafil bindes sterkere til det aktive hulrommet enn cGMP slik at cGMP nivået i cytosol holdes vedlike. Når cGMP bindes til det allosteriske hulrommet blir ikke cGMP katalysert til GMP, men aktiviteten til PDE5 øker. En konsekvens av enzymets økte aktivitet er at affiniteten til substratet i det aktive hulrommet øker. Følgelig blir sildenafil bundet ekstra sterkt og cGMP nivået i cytoplasma øker eller holdes konstant (Figur 3).<sup>11, 19, 20</sup>



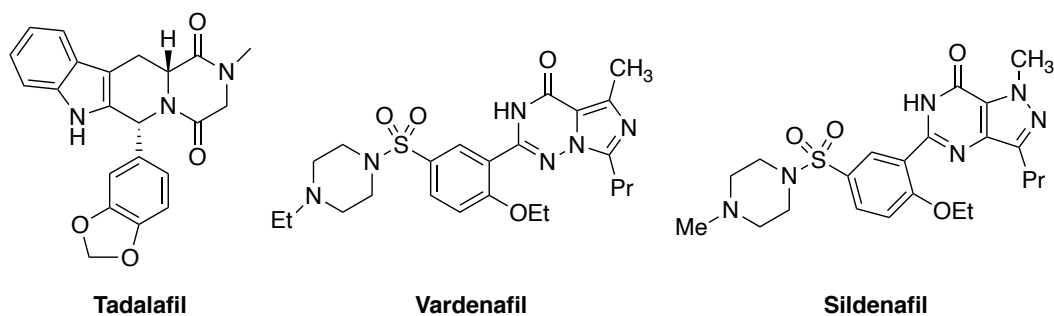
**Figur 3:** Sildenafil okkuperer det aktive hulrommet slik at cGMP ikke katalyseres til GMP av PDE5-enzymet.<sup>11</sup>

Sildenafil okkuperer det aktive hulrommet i det katalytiske domenet ved å danne svake bindinger med aminosyrene i enzymet (Figur 4). Sildenafil kan flere steder danne hydrogenbindinger med aminosyrene i enzymet da både cGMP og sildenafil har karbonyl- og nitroengrupper med partiell negativ ladning.<sup>21</sup>



**Figur 4:** Sildenafil okkuperer det aktive hulrommet i PDE5 ved å danne svake bindinger til aminosyrene i enzymet.<sup>21</sup>

Viagra<sup>®</sup> (sildenafil), Cialis<sup>®</sup> (tadalafil) og Levitra<sup>®</sup> (vardenafil) (Figur 5) er tre legemidler brukt i behandling av ereksjonssvikt. Alle tre legemidlene har PDE5-inhibitorer som virkestoff.<sup>22</sup>

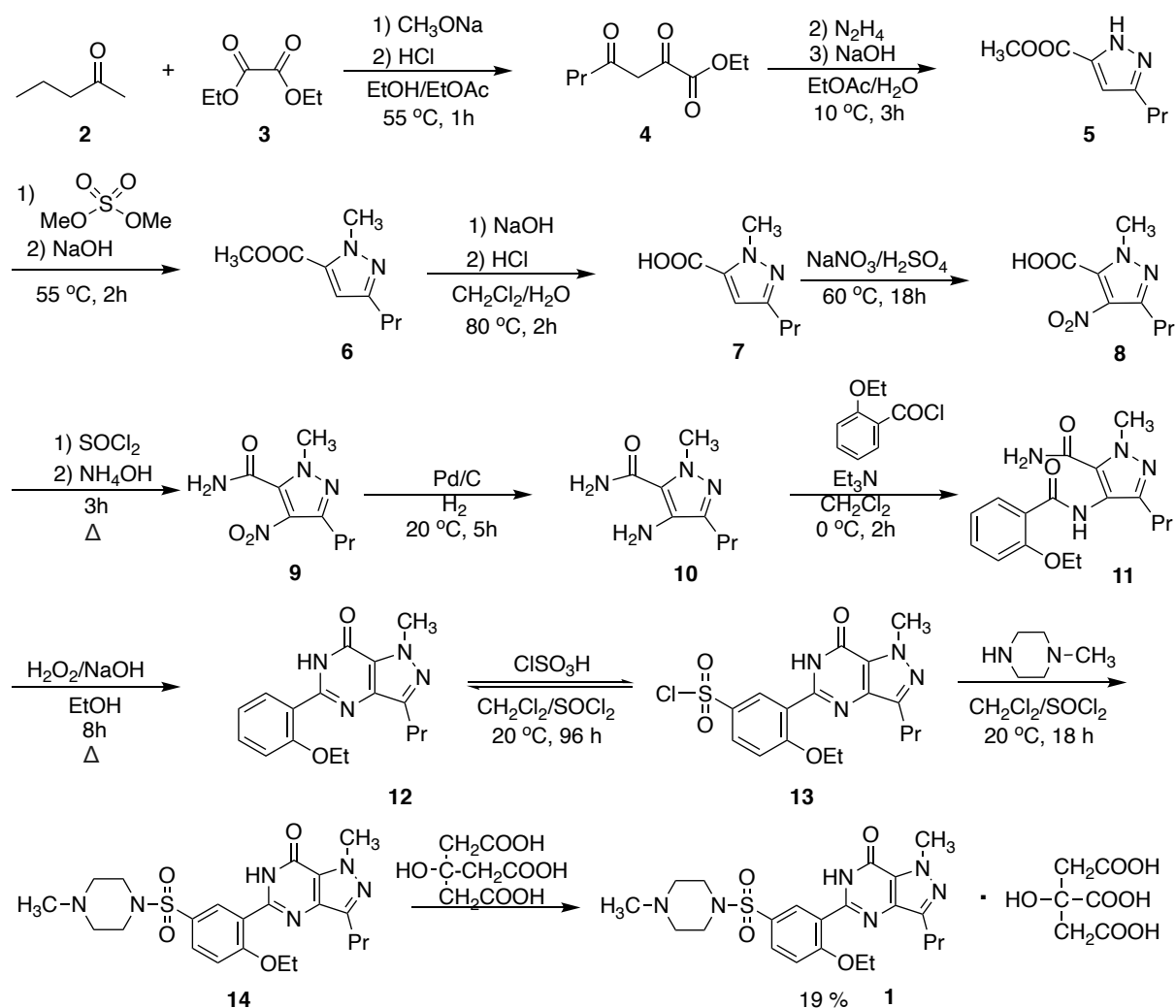


**Figur 5:** Kommersielt tilgjengelige PDE5-inhibitorer tadalafil, vardenafil og sildenafil.<sup>23</sup>

Effektiviteten og tryggheten til de tre inhibitorene er blitt sammenlignet opp mot hverandre og mot placebo. Sammenlignet med placebo gir alle inhibitorene en god effekt.<sup>24</sup> Inhibitorene virker på tvers av undergrupper av menn, som etnisitet, alder, kroppsmasseindeks (BMI), og andre underliggende sykdommer som kan gi ereksjonssvikt.<sup>25</sup> Brukeren av PDE5-inhibitorer opplever effekt omtrent 30 minutter etter inntak.<sup>22, 26</sup> Virkningstiden til sildenafil og vardenafil kan vare opptil 4 timer mens tadalafil kan vare opptil 36 timer etter dosering. Varigheten til tadalafil skyldes den mindre polare strukturen, som er med på å øke halveringstiden.<sup>24</sup> Blant menn med ereksjonssvikt rapporterer 95 % av brukerne av Viagra<sup>®</sup> at de er fornøyde med legemiddelet, særlig etter langtidsbehandling på 1-3 år.<sup>25</sup> De tre inhibitorene anses som trygge å bruke over lang tid, men det er vist at alle tre reduserer blodtrykket. Når disse legemidlene tas i tillegg til legemidler for behandling av høyt blodtrykk vil disse to typene legemidler sammen kunne føre til lavt blodtrykk.<sup>24</sup>

### 1.3 Syntese av sildenafilitrat

Syntesen av sildenafilitrat (**1**) består av 12 trinn (Skjema 2).<sup>27</sup>



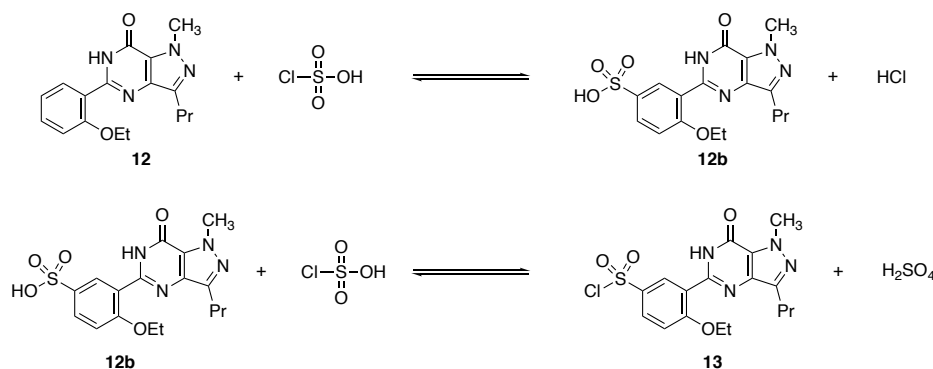
Skjema 2: Syntese av sildenafilitrat (**1**).<sup>27</sup>

Som utgangsstoff i syntesen av sildenafilitrat (**1**) brukes heksan-2-on (**2**) og dietyloksolat (**3**) som reagerer i en substitusjonsreaksjon til diketoesteren **4**. Denne ketoesteren **4** reagerer videre i en anuleringsreaksjon og danner pyrazolforbindelsen **5** som videre blir alkylert med dimetylsulfat og danner **6**. Deretter blir estersubstituenten i pyrazolforbindelsen substituert med en karboksylsyre og danner 4-propyl-2-metyl-pyrazolsyre (**7**). Denne blir så nitrert og danner **8** som reagerer med tionylklorid og vandig ammoniakk for å danne nitroamidet **9**. Nitrogruppen på nitroamidet **9** blir hydrogenert til amin som gir forbindelse **10**. I en ny substitusjonsreaksjon mellom **10** og 2-etoksy-benzosyreklorid dannes **11** som videre reagerer med hydrogenperoksid i basisk løsning og gir **12**. Klorsulfonering av **12** gir **13**. Sildenafil (**14**) fremstilles via en substitusjonsreaksjon mellom **13** og  $N$ -metylpiperazin.<sup>27</sup> Sildenafil (**14**) er forholdsvis upolar og dermed lite vannløselig. For å øke virkestoffets polaritet og biotilgjengelighet tilsettes **14**



sitronsyremonohydrat som danner sildenafilsitrat (**1**). Det rapporterte totale utbyttet av sildenafilsitrat (**1**) er 19 %.<sup>27</sup> Det er funnet ulike tall på utbyttet av sildenafil (**14**), noen rapporterer opp mot 36 %.<sup>28</sup>

Reaksjonstrinnet fra **12** til **13** i Skjema 2 er avgjørende for totalutbyttet. Klorsulfoneringen er en likevekt som forskyves mot høyre ved tilsetning av klorsulfonsyre i overskudd (Skjema 3).<sup>27</sup>



**Skjema 3:** For å bedre utbyttet av sildenafilsitrat (**1**) (Skjema 2) forskyves likevekten mellom forbindelse **12** og **13** i Skjema 2 ved tilsats av overskudd av klorsulfonsyre (ClSO<sub>3</sub>H).<sup>27</sup>

#### 1.4 Sildenafil, høyt blodtrykk og blodtrykkslegemidler

Viagra<sup>®</sup> tas i form av tabletter gjennom munnen (peroralt) og virkestoffet tas opp i tarmen og fraktes via blodet til målcellene. Som nevnt finnes PDE5 ikke bare i svampelegemet i penis, men også i blodårer andre steder i menneskekroppen. Som en konsekvens av at sildenafil transporteres gjennom blodet kan det inhibere PDE5-enzymet flere steder, for eksempel i lungene.<sup>29</sup> Verdens helseorganisasjon (WHO) har godkjent sildenafil for behandling av høyt blodtrykk i lungepulsåren (*arteria pulmonaris*), lidelsen som kalles pulmonal hypertensjon.<sup>30</sup> Det kommer av at sildenafil binder seg til PDE5-enzymene i lungene.<sup>29</sup> Et legemiddel brukt i behandling av pulmonal hypertensjon med sildenafil er Revatio<sup>®</sup> (25 mg), også produsert av legemiddelfirmaet Pfizer.<sup>30</sup>

Høyt blodtrykk (hypertensjon) er en tilstand hvor trykket i blodårene er høyere enn normalt. Over lengre tid kan det gi sår og rifter i blodårene som videre kan forårsake hjerteinfarkt eller hjerneslag. Årsaken til høyt blodtrykk kan være genetisk betinget, overvekt, stress og lite mosjon hvor de tre siste tilsier en livsstillbetinget lidelse.<sup>31</sup>

Det skilles mellom systolisk og diastolisk blodtrykk. Det systoliske trykket er trykket i blodårene når hjertet trekker seg sammen, mens det diastoliske trykket måles mellom

hjerteslagene.<sup>32</sup> Trykket måles i mmHg og for en frisk og voksen person skal det systoliske og diastoliske trykket ideelt ligge under 140/90 mmHg.<sup>33</sup>

Høyt blodtrykk behandles både med egenbehandling og legemidler. Egenbehandlingen kan være å øke mengden fysisk aktivitet, spise mer fisk, frukt og grønt og minske inntaket av fett og salt.<sup>34</sup> Det finnes ulike legemidler mot høyt blodtrykk, for eksempel betablokkere (senker hjertets rytme og slagvolum),<sup>31</sup> PDE5-inhibitorer,<sup>30</sup> tiazider (vanndrivende),<sup>35</sup> kalsiumantagonister (blokkerer transmembrane kalsiumkanaler),<sup>36</sup> organiske nitrater (donerer NO som gir økning i cGMP),<sup>37</sup> og angiotensin-converting-enzyme (ACE)-inhibitorer (hindrer dannelse av angiotensin II som trekker blodårene sammen).<sup>38</sup> Betablokkere er en gruppe legemiddel mye brukt mot høyt blodtrykk,<sup>39</sup> og i 2018 var det ifølge Reseptregisteret 379 389 personer i Norge som fikk betablokkere foreskrevet på resept.<sup>7</sup>

En kjemisk forbindelse som svekker en målbar effekt i kroppen kalles for antagonist. Svekkelsen skjer ved at antagonistene blokkerer reseptorer slik at målforbindelsene til reseptorene (agonister) ikke setter i gang en kaskadereaksjon som gir en motsatt effekt. Betablokkere er en type antagonist og kalles også for beta-antagonister. I menneskekroppen er det to typer betareseptorer,  $\beta_1$  og  $\beta_2$ .  $\beta_1$  finnes hovedsakelig i hjertet og  $\beta_2$  finnes i lungene. Betablokkere deles inn i  $\beta_1$ - og i  $\beta_2$ -blokkere etter hvilken reseptor de blokkerer. Hormonene adrenalin og noradrenalin (agonister) binder seg til de adrenergiske  $\beta_1$ -reseptorene som vil resultere i en økning av hjertets slagvolum og rytme. Når både slagvolum øker og hjertet slår hyppigere vil det øke blodtrykket.  $\beta_1$ -blokkere (for eksempel atenolol og nebivolol) er antagonist som blokkerer de adrenergiske reseptorene slik at adrenalin og noradrenalin ikke får bundet seg til reseptorene. Dette fører til lavere blodtrykk da hjertets slagvolum og rytme ikke øker.<sup>40</sup> Det er større forbruk av  $\beta_2$ -agonister enn antagonist.  $\beta_2$ -agonister (for eksempel salbutamol) brukes av astmatikere og KOLS-pasienter da de gir en utvidelse av luftveiene som gjør det enklere å puste.<sup>41</sup> Selektive betablokkere går på enten  $\beta_1$ - eller  $\beta_2$ -reseptorer, mens ikke-selektive betablokkere går på begge typer  $\beta$ -reseptorer.<sup>40</sup>

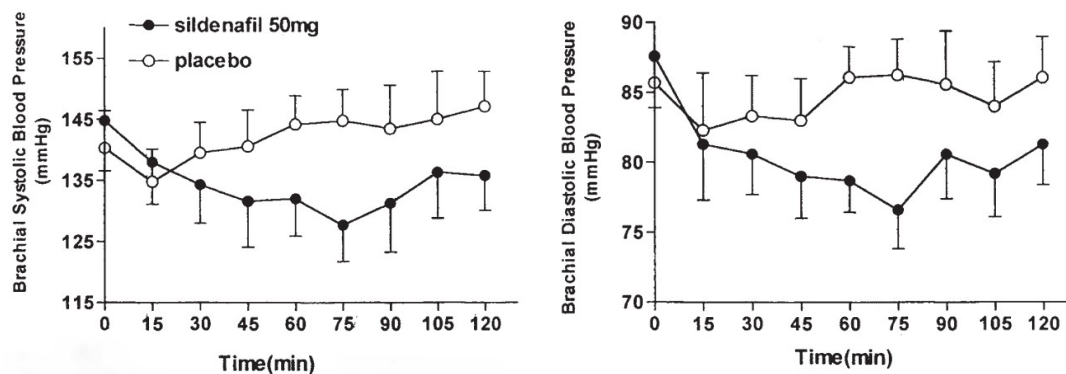
Nebivolol er en selektiv  $\beta_1$ -blokker som også har NO-donerende effekt. Siden virkestoffet frigjør NO kan det forsterke effekten til sildenafil da de to gruppene legemidler virker inn på samme biokjemiske mekanisme. Denne egenskapen skiller dette virkestoffet fra andre betablokkere da det har likheter med organiske nitrater som donerer NO.<sup>42</sup>

### 1.5 Bruk av sildenafil av pasienter som tar blodtrykkslegemidler

Ereksjonssvikt er vanlig hos pasienter som har høyt blodtrykk. Dette kommer av at underliggende årsaker som diabetes, overvekt og lite fysisk aktivitet er med på å fremme begge lidelsene.<sup>42-46</sup> Følgelig er det naturlig at menn med høyt blodtrykk og ereksjonssvikt benytter seg av legemidler for behandling av begge lidelsene. Siden begge typene legemidler er med på å senke blodtrykket er det gjort mye forskning på om bruk av begge typene legemidler er trygt.

American College of Cardiology og American Heart Association har sett på tryggheten til brukerne av Viagra<sup>®</sup> som også bruker ulike typer blodtrykksnedsettende legemidler. De konkluderte med at legemiddelet som sammen med Viagra<sup>®</sup> ga størst risiko for alvorlig blodtrykksfall var organiske nitrater og fraråder sterkt bruken av disse legemidlene samtidig. De andre legemiddelgruppene som betablokkere, kalsiumantagonister og tiazider gir mindre risiko for farlig blodtrykksfall.<sup>47</sup>

I en studie gjennomført av Mahmud *et al.* ble blodtrykket hos åtte pasienter (alderen 57-76 år) som gikk på ett (fire pasienter), to (tre pasienter) eller fem (en pasient) legemidler for behandling av høyt blodtrykk målt etter inntak av sildenafil og placebo. Studien ble gjennomført med menn som gikk på kalsiumantagonister, tiazider, ACE-inhibitorer og betablokkere. De åtte deltakerne visste ikke om de fikk sildenafil eller placebo (single blind cross study). Endringen i blodtrykket med sildenafil ble målt til  $(24 \pm 10)/(8 \pm 5)$  mmHg, mens det med placebo ble målt til  $(6 \pm 8)/(3 \pm 2)$  mmHg. Resultatene viser altså en nedgang i både systolisk og diastolisk blodtrykk ved bruk av sildenafil sammenlignet med placebo (Figur 6). Studien rapporterte ikke resultater for ulike blodtrykksnedsettende legemidler.<sup>48</sup>



**Figur 6:** Sammen med blodtrykksnedsettende legemidler ga sildenafil en markant nedgang i både systolisk og diastolisk blodtrykk sammenlignet med placebo.<sup>48</sup>

I en studie av Zusman *et al.* ble effekten av sildenafil på blodtrykk og hjerterytme målt. Studien hadde 1685 forsøkspersoner med ereksjonssvikt hvor 667 av forsøkspersonene også led av høyt blodtrykk og gikk på blodtrykkslegemidler (betablokkere, ACE-inhibitorer, kalsiumantagonister). Studien viste følgende gjennomsnittlige blodtrykksendringer (systolisk/diastolisk trykk): høyt blodtrykk med sildenafil (-3,6/-1,9), høyt blodtrykk med placebo (-0,8/-0,1), normalt blodtrykk med sildenafil (-2,2/-2,0) og normalt blodtrykk med placebo (-0,1/0,4). Studien viste også at sildenafilisitat ikke senket hjerterytmen. Zusman *et al.* konkluderte med at nedgangen i blodtrykk var liten og ikke klinisk signifikant for pasienter som tok blodtrykkslegemiddel sammen med sildenafil.<sup>43</sup>

Patrizi *et al.* har sett på om 14 menn på betablokkere trygt kan benytte seg av sildenafil samt utsette seg for den fysiske anstrengelsen som kan følge med samleie. Studien rapporterte også her om en nedgang i blodtrykk ved inntak av sildenafil sammenlignet med placebo, men at det ikke påvirket den fysiske kapasiteten.<sup>46</sup>

Det er som nevnt frarådet å bruke NO donerende legemidler som nebivolol sammen med PDE5-inhibitorer. En studie av Rosenkrantz *et al.* har sett på om sildenafil øker effekten av nebivolol ved å relaksere hovedpulsåren. Studien ble gjennomført på isolert vev av aorta til rotter og konkluderte med at sildenafil ikke påvirket effekten i en bemerkelsesverdig grad.<sup>42</sup> En annen studie som så på interaksjonen mellom sildenafil og nebivolol konkluderte med at nebivolol økte effekten til sildenafil slik at ereksjonen av penis ble forbedret.<sup>49</sup>

Felles for alle de kliniske studiene nevnt ovenfor er at det ikke ble gjort på mennesker rammet av alvorlig hjerte- og karsykdommer.

## 2. Diskusjon

Da sildenafil i utgangspunktet skulle virke mot hjertekrampe ved å senke blodtrykket kan det stilles spørsmål om hvorfor virkestoffet også har en funksjon på svampelegemet i penis. Legemiddelfirmaet Pfizer forsket frem sildenafil som en selektiv PDE5-inhibitor og ikke som en annen inhibitor eller antagonist. Virkestoffets mekanisme var tilsynelatende klar hos legemiddelfirmaet, men det kan sås tvil om de hadde god nok oversikt over hvor enzymet PDE5 finnes i menneskekroppen. Som nevnt er det i dag kjent at PDE5 finnes i svampelegemet i penis, skjelettmuskulatur, blodplater og i blodårene hos mennesker. Det er ikke funnet noe

informasjon om Pfizer sin oversikt over PDE5 fra 1980-tallet, men det kan også tenkes at reising av penis ikke ble sett på som en mulig bivirkning av utvidede arterier i svampelegemet.

Grunnen til at sildenafil virker på forskjellige steder kommer av at PDE5 finnes på ulike steder i menneskekroppen. Viagra<sup>®</sup> tas peroralt og virkestoffet fraktes via blodet som gjør at det transporteres til alle steder med PDE5 og senker blodtrykket. Oppdagelser av andre effekter av legemidler enn det som er planlagt er med på å utvikle nye og forbedrede legemidler.

Det er frarådet å bruke den selektive  $\beta_1$ -blokkeren nebivolol sammen med Viagra<sup>®</sup>. Grunnen til dette er at nebivolol har en NO-donerende effekt i tillegg til at den blokkerer de adrenergiske  $\beta_1$ -reseptorene. Siden sildenafil øker nivået av cGMP i cytosol, og NO er en avgjørende del av denne kaskadereaksjonen virker disse to legemidlene inn på samme biokjemiske prosess. Følgelig antas det at et farlig fall i blodtrykk kan forekomme ved inntak av både Viagra<sup>®</sup> og nebivolol. Studien av Rosenkrantz *et al.* viste at dette ikke var tilfellet da det ikke ble registrert ytterligere relaxering på blodårene.

Studien til Rosentrantz *et al.* har flere svakheter. For det første var det ikke en klinisk studie da effekten ble undersøkt hos rotter. Selv om både rotter og mennesker har samme type blodsirkulasjonssystem har de forskjellige fysiske egenskaper som størrelse og blodvolum. En annen svakhet med studien er at det ble gjennomført på isolert vev, og ikke på levende rotter. Da studien kun ble gjort på vev fra aorta kan effekten fra sildenafil ha blitt minimalisert da virkestoffet ikke fikk inhibere PDE5 andre steder enn i det isolerte vevet. Det er naturlig at en utvidelse av hovedpulsåren vil redusere blodtrykket, men vil effekten forsterkes når enzymet i tillegg inhiberes andre steder i menneskekroppen? Hvis dette er tilfellet vil en inhibering av PDE5 i penis (og andre steder) kunne senke blodtrykket ytterligere.

Studien av Rosenkrantz *et al.* som så på om nebivolol forsterker effekten til Viagra<sup>®</sup>, rapporterte at pasienter på begge legemidlene opplevde en forbedring av ereksjonen i forhold til det de gjorde uten nebivolol. Dette kommer trolig igjen av den NO-donerende egenskapen til nebivolol. Da legemidlene virker på ulike deler av kaskadereaksjonen som fører til ereksjon av penis vil det kunne forsterke effekten. Siden nebivolol donerer NO vil det øke aktiviteten til guanylyl syklase som omdanner GMP til cGMP. Da sildenafil inhiberer PDE5 opprettholdes det høye nivået av cGMP. Følgelig utvides blodårene i penis og ereksjonen kan bli sterkere og vare lengre enn uten nebivolol.

Kalsiumantagonister er en type blodtrykksnedsettende legemiddel som anses som tryggere å bruke sammen med Viagra<sup>®</sup> enn nebivolol. Kalsiumantagonister blokkerer de transmembrane kalsiumkanalene slik at kalsiumioner blir hindret i å diffundere inn i cellene. Følgelig virker kalsiumantagonister, i likhet med nebivolol, også på samme kaskadereaksjon som sildenafil. Dette står i strid med forklaringen på hvorfor nebivolol anses som mindre trygg enn kalsiumantagonister da begge typene legemidler virker på samme kaskadereaksjon. Jeg tenker at en forklaring på dette er at nebivolol også er en betablokker. Ved å se på virkningsmekanismen til betablokkere blir risikoen for farlig blodtryksfall større dersom hjerterytme og slagvolum synker samtidig som blodårene utvides ytterligere.

Studien av Patrizi *et al.* konkluderte at pasienter som tar betablokkere og Viagra<sup>®</sup> trygt kunne gjennomføre den fysiske anstrengelsen et samleie kunne medføre. Dette er en god egenskap hos legemidlene, men jeg er kritisk til at studien kun ble gjennomført med 14 forsøkspersoner. Flere av studiene er gjort på få forsøkspersoner. Følgelig kan det stilles spørsmål om det er et representativt utvalg av menn med på studiene. Siden høyt blodtrykk og ereksjonssvikt har ulike underliggende årsaker burde menn i ulike aldre fra de underliggende årsakene ha vært representert. Studiene av Mahmud *et al.* og Patrizi *et al.* hadde henholdsvis åtte og 14 forsøkspersoner. Jeg mener dette ikke gir et godt nok grunnlag for om andre kan benytte seg av legemidlene. En annen svakhet med studiene er at de ble gjennomført uten forsøkspersoner med mer alvorlige hjerte- og karsykdommer, for eksempel uten personer som nylig, innen seks måneder hadde opplevd hjerteinfarkt. Det er forståelig at risikopersoner utelates fra studiene da et høyt blodtryksfall kan gi alvorlige konsekvenser. Til tross for dette ville en studie med alvorlige syke gitt nyttig informasjon for andre menn i samme situasjon. Hvis pasienter med mer alvorlige hjerte- og karsykdommer og ereksjonssvikt trygt kan benytte seg av Viagra<sup>®</sup> kan pasienten og partnerens livskvalitet økte da samleie for mange er en viktig del av et parforhold.

Betablokkere har vist seg å være trygg i bruk sammen med Viagra<sup>®</sup>. Jeg tenker at dette kommer av at disse legemidlene fungerer med ulike virkningsmekanismer. Sildenafil utvider arteriene, mens betablokkere senker hjerterytme og slagvolum, men blodtryksfallet er lavt og anses ikke som noen risiko. Studien av Mahmud *et al.* viste et gjennomsnittlig systolisk trykkfall på  $24 \pm 10$  mmHg ved bruk av blodtrykkslegemidler og sildenafil. Jeg mener dette er et høyt blodtryksfall og finner det vanskelig å forstå hvorfor dette ikke utgjør noen risiko da høyt blodtrykk defineres som høyere enn 140/90 mmHg. Jeg tenker at dette kan komme av at studien kun ble gjennomført med åtte forsøkspersoner, og at flere av de gikk på flere

blodtrykksnedsettende legemidler. Det kan være at de åtte personene ikke var et godt representativt utvalg av menn med høyt blodtrykk og ereksjonssvikt, for eksempel at de var utsatt for høyt blodtrykksfall av andre årsaker. Tre av forsøkspersonene gikk på to, mens en forsøksperson gikk på fem blodtrykkslegemidler. Ved bruk av flere legemidler er sannsynligheten større for at effekten av blodtrykkslegemidlene øker. For å øke studiens kvalitet burde flere personer på ulikt antall legemidler blitt inkludert. Resultatene kunne også blitt presentert slik at en kunne se effekten ut fra antall, og hvilke typer legemidler forsøkspersonene gikk på. Studien av Zusman *et al.* er gjennomført med flere forsøkspersoner (1685) og viser lavere gjennomsnittlig blodtrykksfall hos personer på både sildenafil og blodtrykkslegemidler (3,6/1,9 mmHg). Denne studien har et mer representativt utvalg av menn med høyt blodtrykk og ereksjonssvikt som øker resultatenes pålitelighet. Blodtrykksfallet her er betraktelig lavere enn i studien til Mahmud *et al.*, og her er det forståelig at blodtrykksfallet ikke utgjør noen større risiko enn det å gå på blodtrykkslegemidler.

Det er ikke funnet noen kliniske studier om inntak av både sildenafil og organiske nitrater gir et farlig blodtrykksfall. Samtidig er det flere studier som unnlater å ha pasienter som bruker organiske nitrater med i studien for å ivareta pasientens trygghet, eller at studiene fraråder bruk av legemiddelet.<sup>44, 45, 48</sup> Et spørsmål som reiser seg er hvorfor kalsiumantagonister da anses som sikre når de også påvirker samme kaskadereaksjon som sildenafil og organiske nitrater. Jeg tenker at NO har en mer avgjørende rolle i kaskadereaksjonen enn kalsiumantagonister da det hele settes i gang når NO binder seg til gunylyl syklase som øker cGMP nivået. Sammen med økt cGMP nivå og PDE5-inhibitorer vil nivået av cGMP bli så stort at blodtrykket kan falle kraftig.

### 3. Konklusjon

Sildenafil som ble utviklet for hjertekrampe er i dag en kjent PDE5-inhibitor som brukes i behandling av ereksjonssvikt. Sildenafil inhiberer PDE5 som i en kaskadereaksjon er med på å utvide arteriene. Det fører til økt blodtilførsel og lavere blodtrykk. Siden PDE5 finnes ulike steder i menneskekroppen, som i blodårene, har sildenafil effekt i både penis og blodsirkulasjonssystemet.

Tryggheten av å kombinere Viagra<sup>®</sup> med blodtrykkslegemidler avhenger av hvilken kaskadereaksjon virkestoffet i blodtrykkslegemidlene påvirker. Nebivolol og andre organiske nitrater donerer NO som er en vesentlig del av kaskadereaksjonen som fører til reising av penis.

Ved tilstedeværelse av sildenafil som inhiberer PDE5 vil effekten til de organiske nitrater forsterkes slik at det kan skje et farlig blodtrykksfall. Betablokkere, tiazider og ACE-inhibitorer virker ikke på den samme kaskadereaksjonen som sildenafil og effekten påvirkes i mindre grad. Kalsiumantagonister virker inn på samme kaskadereaksjon som organiske nitrater, men fører ikke til økt nivå av cGMP. Følgelig vil ikke kalsiumantagonister føre til farlig lavt blodtrykk.

Dersom en pasient med høyt blodtrykk opplever ereksjonssvikt og ønsker å begynne på Viagra<sup>®</sup> burde han rådføre seg med lege før bruk. Hos legen burde sykdomshistorie og fysisk form kartlegges. I tillegg burde mannen starte på minste dose (25 mg), og heller øke dosen til ønsket effekt er oppnådd. Ved å gradvis øke dosen vil sannsynligheten bli mindre for at mer alvorlige bivirkninger, som farlig blodtrykksfall oppstår.



## Referanser

1. Osterloh, I. H., The discovery and development of Viagra®(sildenafil citrate). In *Sildenafil*, Springer: **2004**; pp 1-13.
2. Statens legemiddelverk, Faser i legemiddelutvikling. *Statens legemiddelverk* **2016**. <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving/faser-i-legemiddelutvikling>.
3. Foley, K., Viagra's famously surprising origin story is actually a pretty common way to find new drugs. *QUARTZ* **2017**.
4. Kmietowicz, Z., Viagra will be available over counter. *BMJ: British Medical Journal (Online)* **2017**, 359.
5. Jones, D., New over-the-counter blue pill Viagra Connect enjoys stiff sales. *The Sun* **2018**.
6. Westeng, K., Fagfolk bekymret over økt Viagra-bruk blant friske menn: - Til slutt greier du ikke å få ereksjon uten Viagra. *Nettavisen* **2019**.
7. Nasjonal Reseptbasert Legemiddelregister. *Reseptregisteret* [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no).
8. Ørstavik, R., Fordi det er flaut? *Tidsskrift for Den norske legeforening* **2019**.
9. Lysholm, B., Solgte mer Viagra på en måned enn i hele 2019. *Vi* **2020**.
10. Falck, L., Farmasiet oppnår salgsrekorder med reseptfri Viagra. *Finansavisen* **2020**.
11. Corbin, J., Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *International journal of impotence research* **2004**, 16 (1), S4-S7.
12. Lue, T. F., Erectile dysfunction. *New England journal of medicine* **2000**, 342 (24), 1802-1813.
13. Levine, L. A.; Kloner, R. A., Importance of asking questions about erectile dysfunction. *American journal of cardiology* **2000**, 86 (11), 1210-1213.
14. Vaaler, S.; Lövkvist, H.; Svendsen, K. O.; Furuseth, K., [Erectile dysfunction among Norwegian men over 40 years of age]. *Tidsskr Nor Laegeforen* **2001**, 121 (1), 28-32.
15. Althof, S. E.; Wieder, M., Psychotherapy for erectile dysfunction. *Endocrine* **2004**, 23 (2), 131-134.
16. Mulcahy, J. J.; Wilson, S. K., Current use of penile implants in erectile dysfunction. *Current urology reports* **2006**, 7 (6), 485-489.
17. Kayıgil, O.; Okulu, E.; Aldemir, M.; Onen, E., Penile revascularization in vasculogenic erectile dysfunction (ED): long-term follow-up. *BJU International* **2012**, 109 (1), 109-115.
18. Burnett, A. L.; Hellstrom, W. J. G., Management of Erectile Dysfunction: Great Progress, Greater Promise. *Journal of Andrology* **2012**, 33 (6), 1107-1110.
19. Nelson, D. L., *Lehninger principles of biochemistry*. 6th ed. ed.; W.H. Freeman: New York, **2013**.
20. Nurnberg, H. G.; Hensley, P. L., Sildenafil citrate for the management of antidepressant-associated erectile dysfunction. Memphis, Tenn., **2003**; pp 20-25.
21. Yoo, J.; Thai, K.-M.; Kim, D.-K.; Lee, J. Y.; Park, H.-J., 3D-QSAR studies on sildenafil analogues, selective phosphodiesterase 5 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17 (15), 4271-4274.
22. Sussman, D. O., Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Journal of the American Osteopathic Association* **2004**, 104 (3 supplement), 11S.
23. Singh, S.; Prasad, B.; Savaliya, A. A.; Shah, R. P.; Gohil, V. M.; Kaur, A., Strategies for characterizing sildenafil, vardenafil, tadalafil and their analogues in herbal dietary supplements, and detecting counterfeit products containing these drugs. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2009**, 28 (1), 13-28.
24. Rashid, A., The efficacy and safety of PDE5 inhibitors. *Clinical Cornerstone* **2005**, 7 (1), 47-55.

25. Carson, C. C.; Burnett, A. L.; Levine, L. A.; Nehra, A., The efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) in clinical populations: an update. *Urology* **2002**, *60* (2), 12-27.
26. Montorsi, F.; Padma-Nathan, H.; Buvat, J.; Schwaibold, H.; Beneke, M.; Ulbrich, E.; Bandel, T.-J.; Porst, H.; the Vardenafil Study, G., Earliest Time to Onset of Action Leading to Successful Intercourse with Vardenafil Determined in an At-Home Setting: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Sexual Medicine* **2004**, *1* (2), 168-178.
27. Reddy, R.; Srinivas, G.; Takshinamoorthy, C.; Gupta Peruri, B.; Naidu, A., A facile, improved synthesis of Sildenafil and its analogues. *Scientia pharmaceutica* **2016**, *84* (3), 447-455.
28. Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K., The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics. *Green chemistry* **2004**, *6* (1), 43-48.
29. Igarashi, A.; Inoue, S.; Ishii, T.; Tsutani, K.; Watanabe, H., Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension. *International heart journal* **2016**, 15-459.
30. Nors legemiddelhåndbok, T8.7 Pulmonal hypertensjon. *Norsk legemiddelhåndbok* **2016**, [https://www.legemiddelhandboka.no/T8.7/Pulmonal\\_hypertensjon](https://www.legemiddelhandboka.no/T8.7/Pulmonal_hypertensjon).
31. Staessen, J. A.; Wang, J.; Bianchi, G.; Birkenhäger, W. H., Essential hypertension. *The Lancet* **2003**, *361* (9369), 1629-1641.
32. Mancia, G.; Grassi, G., Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *Journal of Hypertension* **2002**, *20* (8), 1461-1464.
33. Vasan, R. S.; Larson, M. G.; Leip, E. P.; Evans, J. C.; O'Donnell, C. J.; Kannel, W. B.; Levy, D., Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* **2001**, *345* (18), 1291-1297.
34. Reddy, K. S.; Katan, M. B., Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutrition* **2004**, *7* (1a), 167-186.
35. Duarte, J. D.; Cooper-DeHoff, R. M., Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert review of cardiovascular therapy* **2010**, *8* (6), 793-802.
36. Bühler, F. R.; Kiowski, W., Calcium antagonists in hypertension. *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension* **1987**, *5* (3), S3-10.
37. Oliver, J. J.; Dear, J. W.; Webb, D. J., Clinical potential of combined organic nitrate and phosphodiesterase type 5 inhibitor in treatment-resistant hypertension. *Hypertension* **2010**, *56* (1), 62-67.
38. Morgan, T. O.; Anderson, A. I. E.; MacInnis, R. J., Ace inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension\*. *American Journal of Hypertension* **2001**, *14* (3), 241-247.
39. Gorre, F.; Vandekerckhove, H., Beta-blockers: focus on mechanism of action Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiologica* **2010**, *65* (5), 565-570.
40. Mason, R. P.; Giles, T. D.; Sowers, J. R., Evolving Mechanisms of Action of Beta Blockers: Focus on Nebivolol. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **2009**, *54* (2), 123-128.
41. Johnson, M., Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatric Respiratory Reviews* **2001**, *2* (1), 57-62.
42. Rosenkranz, S.; Brixius, K.; Halbach, R.; Diedrichs, H.; Schwinger, R. H., Phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil citrate does not potentiate the vasodilative properties of nebivolol in rat aorta. *Life sciences* **2006**, *78* (10), 1103-1107.

43. Zusman, R. M.; Prisant, L. M.; Brown, M. J.; Group, S. S., Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. *Journal of hypertension* **2000**, *18* (12), 1865-1869.
44. Pickering, T. G.; Shepherd, A. M.; Puddey, I.; Glasser, D. B.; Orazem, J.; Sherman, N.; Mancia, G., Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *American journal of hypertension* **2004**, *17* (12), 1135-1142.
45. Kloner, R. A.; Brown, M.; Prisant, L. M.; Collins, M., Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *American journal of hypertension* **2001**, *14* (1), 70-73.
46. Patrizi, R.; Leonardo, F.; Pelliccia, F.; Chierchia, S. L.; Galetta, P.; Cerquetani, E.; Frascà, F.; Fini, M.; Rosano, G. M., Effect of sildenafil citrate upon myocardial ischemia in patients with chronic stable angina in therapy with beta-blockers. *Italian Heart Journal* **2001**, *2*, 841-845.
47. Cheitlin, M. D.; Hutter, A. M.; Brindis, R. G.; Ganz, P.; Kaul, S.; Russell, R. O.; Zusman, R. M.; Forrester, J. S.; Douglas, P. S.; Faxon, D. P.; Fisher, J. D.; Gibbons, R. J.; Halperin, J. L.; Hutter, A. M.; Hochman, J. S.; Kaul, S.; Weintraub, W. S.; Winters, W. L.; Wolk, M. J., Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* **1999**, *33* (1), 273.
48. Mahmud, A.; Hennessy, M.; Feely, J., Effect of sildenafil on blood pressure and arterial wave reflection in treated hypertensive men. *Journal of human hypertension* **2001**, *15* (10), 707-713.
49. Martínez-Salamanca, J. I.; La Fuente, J. M.; Cardoso, J.; Cuevas, P.; Wright, H. M.; Angulo, J., Nebivolol potentiates the efficacy of PDE5 inhibitors to relax corpus cavernosum and penile arteries from diabetic patients by enhancing the NO/cGMP pathway. *The journal of sexual medicine* **2014**, *11* (5), 1182-1192.