

Н.Д. АХВЛЕДИАНИ, д.м.н., профессор, С.Н. АЛЛЕНОВ, И.П. МАТЮХОВ, к.м.н., Ж.Ш. ИНОЯТОВ  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

# ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Определение эректильной дисфункции (ЭД) означает неспособность достижения и поддержания эрекции на уровне, необходимом для осуществления полового акта [1, 2]. Нарушения эрекции являются достоверной причиной снижения качества жизни в целом [9]. За реализацию эректильной функции в организме отвечают психологический, нейрососудистый и эндокринный факторы [1, 2]. При половом возбуждении высвобождаются релаксирующие нейротрансмиттеры из нервных окончаний и клеток эндотелия полового члена, вследствие чего происходит релаксация гладкой мускулатуры артерий и артериол, что неминуемо приводит к быстрому заполнению кровью и расширению кавернозных тел [2, 11]. Эрекция сопровождается сдавливанием субтуннкулярных сплетений между трабекулами и белочной оболочкой пениса, вследствие чего венозный отток от органа практически полностью перекрывается [9]. При полной эрекции, характеризуемой перпендикулярным положением полового члена по отношению к животу, внутрикавернозное давление достигает 90–100 мм рт. ст., а объем крови в органе в фазе возбуждения в отличие от незрегированного состояния может возрастать в 8 раз [10, 11].

## Ключевые слова:

эректильная дисфункция  
консервативная терапия  
ингибиторы ФДЭ 5-го типа  
силденафил, Олмакс Стронг

Увеличение длины пениса является первым признаком его набухания, вслед за которым происходит увеличение его окружности. За счет снижения симпатической импульсации при эякуляции, прекращения выброса нейротрансмиттеров, а также снижения уровня вторичных мессенджеров фосфодиэстеразы происходит уменьшение эрекции [1, 10]. На этом фоне наблюдается сокращение трабекулярной гладкой мускулатуры и выраженный венозный сброс, которые обуславливают полную детумесценцию.

Известно, что половой член имеет как вегетативную, так и соматическую иннервацию. Сливаясь в области таза, симпатические и парасимпатические нервные волокна образуют собой кавернозные нервы, посредством которых осуществляется регуляция кровотока в пещеристых телах, губчатом теле и головке в расслабленном состоянии полового члена и при эрекции. Срамной нерв, отвечающий за соматическую иннервацию пениса, обеспечивает чувствительность последнего [11].

Оксид азота в механизме возникновения эрекции является основным нейротрансмиттером, причем следует отметить, что его высвобождение из эндотелия не связано с адренергической и ацетилхолинергической импульсацией [2, 9, 11]. Попадая внутрь миоцитов, оксид азота активирует гуанилатциклазу. Под действием этого фермента увеличивается внутриклеточная концентрация циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который изменяет активность ряда протеинкиназ [2, 9], вследствие чего происходит гиперполяризация мембран миоцитов, открытие кали-

евых каналов и закрытие кальциевых каналов. На фоне полной блокады поступления ионов кальция внутрь клетки его ионы скапливаются в эндоплазматическом ретикулуме [1, 9]. Описанные механизмы отвечают за расслабление гладкомышечной мускулатуры [9]. Таким образом, гидролиз цГМФ до ГМФ под действием фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа лежит в основе механизма, отвечающего за прекращение эрекции.

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЭРЕКЦИИ

ЭД разделяют на три основные группы в зависимости от причин ее развития, т. е. нарушения тех или иных механизмов эрекции. При этом выделяют психогенную, органическую и смешанную ее формы.

Органическая ЭД подразделяется на неврогенную, гормональную, артериальную, кавернозную, ятрогенную или смешанную [1, 2, 5]. Причиной ухудшения эректильной функции могут явиться инфекционные заболевания мочеполовой системы, возникающие, в частности, на фоне гиперплазии предстательной железы [2]. Говоря о психогенных факторах ЭД, следует отметить, что чаще всего имеют место тревожность и депрессия [1]. Исследования последних лет подтвердили тот факт, что психогенным причинам ЭД ранее придавалось неоправданно большое значение. Более того, установлено, что углубленное обследование мужчин с психогенной формой ЭД нередко подтверждает наличие органического компонента данного страдания [11, 12]. К неврологическим заболеваниям, которые могут сопровождаться нарушениями эрекции, следует отнести рассеянный склероз, перенесенный ишемический или геморрагический инсульт, черепно-мозговую травму, болезнь Паркинсона, Альцгеймера.

Вместе с тем, говоря о причинах ЭД, обусловленных гормональными нарушениями, нельзя не отметить важнейшую роль снижения уровня тестостерона. При этом гипого-

надизм как таковой не является основным негативным фактором в механизме ухудшения эрекции, о чем свидетельствует ее сохранность у мужчин с низким уровнем андрогенов в ответ на зрительную сексуальную стимуляцию [8]. При гиперпролактинемии пролактин способен ингибировать центральную допаминергическую активность, подавляя высвобождение гонадотропин-рилизинг-фактора, что неминуемо приводит к гипогонадотропному гипогонадизму, сопровождающемуся репродуктивной и сексуальной дисфункциями [8].

Артериогенная форма ЭД может быть следствием таких факторов, как травма таза или промежности, курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, лучевая терапия области таза [1, 2, 7–9].

Изменения эндотелия сосудов на фоне атеросклеротического поражения происходят в различных отделах сосудистой системы, при этом в 2/3 случаев ЭД является предвестником ИБС [2, 13]. Артериальная гипертензия приводит к стенотическим изменениям в стенке сосудов, что неминуемо сопровождается ухудшением качества эрекции. Кроме этого, ЭД может быть следствием патологического венозного сброса крови из полового члена. Так называемая веноокклюзивная дисфункция обусловлена образованием крупных венозных каналов на фоне дегенеративных изменений белочной оболочки полового члена, травматического повреждения полового члена, а также при шунтах, образующихся на фоне хирургического лечения приапизма [13]. Нередко ЭД встречается у мужчин с сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших инфаркт миокарда, страдающих пониженным артериальным давлением [13].

Ятрогенная форма ЭД обусловлена приемом лекарственных препаратов (транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, препараты лития, тиазидные диуретики, гипотензивные средства) [2], действующих на допаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую системы, которые, в свою очередь, ответственны за возникновение эрекции [1, 2]. Среди гормональных препаратов, вызывающих расстройства эректильной функции, следует особо отметить эстрогены, прогестерон, кортикостероиды, кроме этого, подобными побочными эффектами обладают цитостатики, иммуномодуляторы и антиконвульсанты [2].

Известно, что курение приводит к ЭД, обусловленной вазоконстрикцией и усилением патологического венозного сброса по причине выраженного уменьшения гладкомышечной мускулатуры пещеристых тел [13]. Вероятность развития ЭД у курящих практически в 2 раза выше, чем у некурящих [2]. Алкоголь в больших дозах приводит к угнетению центральной нервной системы (ЦНС), полинейропатии, снижению полового влечения на фоне развивающегося гипогонадизма и преходящих нарушений эрекции [1, 8].

Сексуальные расстройства прогрессивно нарастают на фоне возрастных изменений организма, при этом увеличивается временной промежуток между сексуальной стимуляцией и эректильным ответом, уменьшается объем эякулята, снижается чувствительность полового члена, увеличивается продолжительность рефрактерного периода между эрекциями [1, 2, 8].

Говоря о системных заболеваниях, приводящих к ЭД, следует выделить сахарный диабет, сопровождающийся микро- и макроангиопатией, при этом риск развития нарушений эрекции во многом зависит от длительности заболевания и напрямую коррелирует с уровнем гликозилированного гемоглобина [14, 15]. Риск развития ЭД у мужчин, страдающих сахарным диабетом, в 3 раза выше, а нарушения эрекции имеют место практически у половины больных данной категории, т. к. помимо сосудистых нарушений в области пещеристых тел повреждаются окончания нервов и эндотелий [14]. У больных сахарным диабетом мужчин отмечается повышение адренергического тонуса и дисфункция парасимпатического звена вегетативной нервной системы [15].

## ДИАГНОСТИКА ЭД

Важно дифференцировать состояния (нарушение эякуляции, снижение полового влечения), которые больные нередко путают между собой, отождествляя их с ЭД. Оценка психосоциального анамнеза в ряде случаев позволяет диагностировать межличностные и психологические проблемы, на которые зачастую даже сам пациент не обращает пристального внимания [6, 11].

***На сегодняшний день силденафил группы ингибиторов ФДЭ 5-го типа является медикаментом выбора для большинства мужчин с ЭД. За все годы использования силденафила в клинической практике более 40 млн мужчин получали данный препарат при консервативной терапии ЭД***

С целью клинической оценки ЭД применяется анкета – Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [2]. Данная шкала представляет собой опросник об эректильной функции, оргазме, половом влечении, удовлетворенности половым актом. На сегодняшний день разработан и внедрен в практику опросник МИЭФ-5, состоящий из 5 вопросов, ответы на которые позволяют оценить только эректильную составляющую копулятивной функции мужчин.

О многом может сказать течение ЭД; так, прогрессирующее нарастание расстройств эрекции характеризуется наличием органического компонента заболевания, а резкое нарушение эрекции на фоне отсутствия явных причин подразумевает психологическую форму заболевания [2].

Важными являются как физикальное обследование, так и лабораторные исследования, включающие общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, гормональный статус пациента. По причине того, что уровень андрогенов в сыворотке крови подвержен колебаниям, результаты его однократного определения могут привести к некорректным заключениям и выводам. При выявлении низкого уровня концентрации тестостерона производят оценку содержания пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и свободного тестостерона [2, 8, 10]. Наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы является показа-

нием для направления пациента к смежным специалистам соответствующего профиля. В случае если пациент страдает ИБС или артериальной гипертензией, решение вопроса о приеме ингибиторов ФДЭ 5-го типа будет принято только после консультации с кардиологом [3].

При диагностике сосудистых нарушений в редких случаях проводят ангиографию сосудов таза или кавернозографию для распознавания веноокклюзивной формы ЭД. Наиболее распространенной методикой инструментальной диагностики нарушений эрекции на сегодняшний день является ультразвуковое и доплерографическое исследование полового члена с интракавернозной фармакологической нагрузкой [5]. УЗИ позволяет выявить признаки фиброза кавернозных тел, окклюзии артериального кровотока и/или патологического венозного сброса по тыльной пенильной вене [5, 6].

### КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭД

Универсальной методики лечения ЭД нет ввиду полиэтиологичности этого состояния. Безусловно, при наличии таких факторов риска, как гиподинамия и ожирение, чрезвычайно важным и зачастую определяющим фактором будет изменение образа жизни. На сегодняшний день уже имеются данные, свидетельствующие об улучшении качества эрекции при полном отказе от курения [2].

При первичном гипогонадизме необходима андрогензаместительная терапия. Однако было показано, что, несмотря на повышение уровня либидо, подобная терапия не влияет на качество эрекции во многом по причине психоэмоциональной составляющей, нередко лежащей в основе расстройств эрекции [1, 8].

На сегодняшний день наиболее широкое применение в консервативном лечении ЭД получили ингибиторы ФДЭ 5-го типа [2, 9].

Из истории известно, что в 60-х гг. был изучен механизм действия кофеина. Являясь стимулятором аденилатциклазы и влияя на накопления циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), кофеин тормозил активность фосфодиэстеразы (ФДЭ) в печени [16]. С тех пор было синтезировано множество ингибиторов ФДЭ, в последующем было

доказано существование нескольких типов ФДЭ, обладающих разнонаправленным действием. Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивным изучением ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (которые изначально использовались как лекарство для лечения эректильной дисфункции) в пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, гинекологии и других смежных специальностях [18–20].

Данная группа препаратов в настоящее время рассматривается в качестве первой линии терапии ЭД [2, 3]. К селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа относится силденафил, препарат, используемый с 1998 г. [9]. На сегодняшний день этот представитель группы ингибиторов ФДЭ 5-го типа является медикаментом выбора для большинства мужчин с ЭД. За все годы использования силденафила в клинической практике более 40 млн мужчин получали данный препарат при консервативной терапии ЭД.

Совсем недавно на отечественном рынке появился новый препарат силденафила Олмакс Стронг компании «Актавис». Препарат биоэквивалентен оригинальному силденафилу, выпускается в практичной и удобной форме – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Широкий спектр форм выпуска позволяет специалисту составить индивидуальный план для оптимального лечения (препарат выпускается в 9 формах выпуска: дозировкой по 25, 50 и 100 мг в упаковках №1, 2 и 4).

В основе механизма действия ингибиторов ФДЭ 5-го типа лежат естественные физиологические реакции организма, отвечающие за естественное возникновение эрекции (рис. 1) [9]. Известно, что увеличение содержания оксида азота в гладкомышечной ткани полового члена происходит при сексуальной стимуляции. Силденафил ингибирует ФДЭ 5-го типа, что неминуемо ведет к увеличению концентрации цГМФ в кавернозной ткани и головке полового члена, после чего происходит расслабление гладкой мускулатуры с последующей эрекцией [5].

Стоит отметить тот факт, что силденафил не приводит к возникновению эрекции при низкой концентрации цГМФ и оксида азота, иными словами, при полном отсутствии сексуальной стимуляции [5]. Пик концентрации силденафила в плазме крови достигается в среднем через 60 мин, во многом за счет его быстрой абсорбции. Метаболизируется препарат преимущественно печенью с периодом полувыведения в 4 ч [2]. Примечательной особенностью, подтвержденной клиническими данными, является продолжительный период действия этого препарата, достигающий 24 ч [16]. Начальной дозировкой, рекомендуемой для приема, является 50 мг за 1 ч до коитуса, кратность приема препарата не должна превышать 1 раза в сутки. Однако в зависимости от соотношения эффективность/переносимость дозировка силденафила может быть либо снижена до 25 мг, либо увеличена до 100 мг.

Преимущества силденафила в сравнении с плацебо подтверждены в метаанализе результатов 14 рандомизированных исследований, в которых приняло участие 2 283 пациента. Так, число больных, имевших как минимум один успешный половой акт в группе, получавшей силденафил, оказалось равным 83% в сравнении с 45% мужчин, получавших плацебо [2]. Ряд исследований доказал, что на

Рисунок 1. Механизм возникновения эрекции



# Олмакс

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ

# Силденафил Стронг

УСИЛЕНИЯ ПОТЕНЦИИ



*Виртуозное  
исполнение  
в каждом  
акте!*



**ЭФФЕКТИВНОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ**

Высокое качество\*\*

**БОЛЬШАЯ ПАЛИТРА  
ФОРМ ВЫПУСКА<sup>2</sup>**

индивидуальный подход  
к каждому пациенту

**СТОЙКИЙ ЭФФЕКТ  
ДО 12 ЧАСОВ<sup>1</sup>**

У 74% мужчин

**НАСТУПЛЕНИЕ ЭФФЕКТА**

только при сексуальной  
стимуляции<sup>2</sup>

**СОВМЕСТИМ\*  
С АЛКОГОЛЕМ<sup>3</sup>**

1. Moncada I., Jara J., Subira D., Castano I., Hernandez C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: reexploring the therapeutic window. Eur Urol. 2004; 46:357-361. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Олмакс Стронг. 3. S.J. Leslie et al. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. Clin Pharmacol Ther 2004;76:365-70.

\* Чрезмерное употребление алкоголя приводит к резкому снижению артериального давления и развитию эректильной дисфункции.

\*\* Имеются противопоказания. Подробную информацию смотрите в инструкции к препарату.

**На правах рекламы.**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению

**Actavis**

000 «Актавис», Москва, Б. Ордынка, 40, стр. 4  
Тел. +7 (495) 644-4414, www.actavis.ru



ЛП-002629

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

фоне приема силденафила отмечено улучшение результатов анкетирования по МИЭФ. Пациенты сообщали как об улучшении качества эрекции и оргазма, так и об общем половом удовлетворении, в то время как влияние на половое влечение было минимальным [1]. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении спонтанных эрекций на фоне ежедневного приема силденафила большими, которым ранее выполнялось хирургическое лечение по поводу рака простаты в объеме радикальной нервосберегающей простатэктомии. По сведениям A. Briganti и соавт., пациенты, которым проводилась в послеоперационном периоде терапия ингибиторами ФДЭ-5, имели значительно меньшую встречаемость ЭД через 3 года после нервосберегающей РПЭ по сравнению с больными, не получавшими лечение (73 против 37%,  $p < 0,001$ ) [7]. Несколько масштабных работ о ежедневном использовании ингибиторов ФДЭ-5 с целью пенильной реабилитации имеют противоречивые результаты. Применение на ночь силденафила 50 и 100 мг, а также плацебо в течение 48 нед. после РПЭ позволило восстановить эрекцию у 26, 29 и у 4% пациентов соответственно ( $p < 0,05$ ) [7].

В подавляющем большинстве случаев побочные реакции на фоне приема силденафила кратковременны и в среднем их длительность составляет 3,9 ч (для сравнения: у варденафила она составляет 7,7 ч, а у тадалафила – 14,9 ч) [1, 9]. Кроме этого, наименьшая среди ингибиторов ФДЭ 5-го типа селективность к ФДЭ 11-го типа является важной особенностью силденафила, благодаря которой обеспечивается большая безопасность в отношении больных с заболеваниями сердца, гонад и гипофиза [2, 3].

Только у 16% мужчин, принимавших силденафил в дозировке от 25 до 100 мг, отмечено появление головной боли, всего лишь у 7% отмечена диспепсия и у 3% – зрительные феномены, проявляющиеся по типу повышенной чувствительности к свету. По этой причине перед началом терапии этим препаратом мужчинам с заболеваниями

сетчатки или ишемической невротатией зрительного нерва показана консультация окулиста. Однако все побочные реакции на фоне приема силденафила носят дозозависимый характер – их частота возрастает в 2 раза при использовании препарата в дозировке 100 мг. Недопустим одновременный прием силденафила с нитратами, т. к. их сочетание способно привести к выраженной артериальной гипотензии и даже к летальному исходу [1]. Нестабильная стенокардия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, сердечная аритмия с артериальной гипертензией являются противопоказаниями к приему ингибиторов ФДЭ 5-го типа [9].

Безусловно, ингибиторы ФДЭ 5-го типа эффективны не у всех больных с ЭД, в частности у пациентов после перенесенного оперативного лечения по поводу рака простаты. Поскольку действие ингибиторов ФДЭ 5-го типа основано на взаимодействии оксида азота с NO-синтетазами нервных окончаний и эндотелия пещеристых тел, то у больных с сосудистыми заболеваниями, когда имеется дисфункция эндотелия или биодоступность оксида азота снижена, например в результате повреждения нервных проводников или после радикальной простатэктомии, эффективность этих лекарственных средств снижается [7].

Таким образом, в основе возникновения ЭД лежат причины как психогенного, так и органического характера. У подавляющего большинства больных выявляется ряд соматических и неврологических заболеваний, являющихся нередко причинными факторами, лежащими в основе нарушений эрекции [4]. Доказано, что оксид азота является основным нейротрансмиттером, обеспечивающим эрекцию, который, активируя фермент гуанилатциклазу, увеличивает внутриклеточную концентрацию цГМФ. Ингибиторы ФДЭ 5-го типа являются препаратами выбора в терапии ЭД, эффективность и хорошая переносимость этой группы препаратов на сегодняшний день подтверждена множеством клинических исследований и испытаний. 

## ЛИТЕРАТУРА

- Costa P. Erectile dysfunction: knowledge, wishes and attitudes. Results of a French study of 5099 men aged 17 to 70. P. Costa, Avances, L. *Prog. Urol.*, 2003, 13: 85-91.
- McVary KT. Erectile dysfunction. *New Engl. J. Med.*, 2007, 357: 2472-81.
- Vardi Y, Bulus M, Reisner S et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *European Urology*, 2003, 45: 544-51.
- Feldman HA., Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J. Urology*, 1994, 151: 54-61.
- Гамидов С.И. Исследование эндотелиальной функции кавернозных артерий в диагностике артериогенной эректильной дисфункции. С.И. Гамидов, В.В. Иремашвили. *Андрология и генитальная хирургия*, 2006, 4: 25-30.
- Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Есилевский Ю.М. и соавт. Выбор препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для лечения больных эректильной дисфункцией и хроническим простатитом. *Сеченовский вестник*, 2013, 2: 33-40.
- Briganti A, Gallina A, Suardi N, Capitanio U, Tutolo M, Bianchi M, Passoni N, Salonia A, Colombo R, Di Girolamo V, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi P. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: A proposal of a novel preoperative risk stratification. *J Sex Med*, 2010, 7: 2521-31.
- Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med.*, 2012, 9: 2138-49.
- Локшин К.Л. Сравнительная характеристика силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении больных эректильной дисфункцией (обзор литературы). *Русский медицинский журнал*, 2013, 18: 936-939.
- Вагнер Г., Грин Р. Импотенция. Физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: Медицина, 1985: 240.
- Beutel ME. Epidemiology of sexual dysfunction in the male population. M.E. Beutel, W. Weidner, E. Brahler. *Andrologia*, 2006, 38(4): 115-121.
- Mann K, Pankok J, Connemann B et al. Sleep investigations in erectile dysfunction. *J. Psychiatr. Res.*, 2005, 39: 93-9.
- Reffellmann T, Kloner RA. Therapeutic Potential of Phosphodiesterase 5 Inhibition for Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2003, 15: 239-44.
- Diabetes and sexual function in older adults: results of an international survey / A. Nicolosi [et al.] // *Br. J. Diabetes Vase. Dis.*, 2002, 2: 336-339.
- Seftel AD. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. A.D. Seftel, P. Sun, R. Swindle. *J. Urol. (Baltimore)*, 2004, 171(6): 2341-2345.
- Berthet J, Sutherland EW, Rall TW. The assay of glucagon and epinephrine with use of liver homogenates. *J. Biol. Chem.*, 1957, 229(1): 351-61.
- Desouza C, Akers D, Parulkar A, Fonseca VA, Lumpkin D. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(8): 336-9.
- Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for Pulmonary Hypertension. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(5): 869-84.
- Rosengarten B, Schermuly RT, Voswinckel R et al. Sildenafil improves dynamic vascular function in the brain: studies in patients with pulmonary hypertension. *Cerebrovasc Dis.*, 2006, 21(3): 194-200.
- Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(4): 498-500.