



## **DRUGS USED IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION – A NEW CHALLENGE FOR FORENSIC TOXICOLOGISTS?**

Dariusz ZUBA

*Institute of Forensic Research, Krakow*

### **Abstract**

Currently, the drugs most commonly used in the treatment of erectile dysfunction are oral phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5 inhibitors). Three drugs of this type have been approved in Poland: sildenafil (Viagra, Pfizer), vardenafil (Levitra, Bayer) and tadalafil (Cialis, Lilly Icos). In this paper, their properties are discussed from the point of view of potential toxic action on the human body as well as possibilities of their determination in biological material. The concentrations of drugs used to treat erectile dysfunction in plasma are relatively high, even after consumption of a single tablet, and range from approximately 20 ng/ml for vardenafil to approximately 450 ng/ml for sildenafil. The most common analytical method used for identification and determination of sildenafil, vardenafil and tadalafil, as well as their metabolites, is high performance liquid chromatography, often in connection with mass spectrometry. The limits of detection vary from 0.1 ng/ml to 10 ng/ml. The great popularity of drugs for the treatment of erectile dysfunction on the illegal market and their availability, e.g. by internet, mean that they are most often taken without consulting a doctor. Taking into account their interactions with other medicines, this can lead to a health- or even life-threatening situation. Because of the high concentrations of these substances, detection of them and their metabolites is not difficult, even after administration of only a single tablet. Therefore, it seems to be reasonable to include erectile dysfunction drugs in the standard procedure of analysis of biological material for the presence of drugs.

### **Key words**

Erectile dysfunction; Sildenafil; Vardenafil; Tadalafil.

*Received 9 December 2005; accepted 30 December 2005*

### **1. Introduction**

Erectile dysfunction, sometimes also referred to as “impotence”, is the repeated inability to get or keep an erection firm enough for sexual intercourse. An estimated 30 million American men suffer from erectile dysfunction, including about half of all men aged 40 to 70 years [1, 9, 10]. According to the report of the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS), for every 1000 men in the United States, 7.7 physician office visits were made for erectile dysfunction in 1985, whereas by 1999 that rate had nearly tripled and amounted to 22.3 [5]. This testifies to the rising scale

of the phenomenon as well as increasing awareness of its existence.

The aetiology of erectile dysfunction varies. Relatively rarely, erectile dysfunction is primary (in such cases, the man has never been able to attain or sustain erections). Most frequently, however, it is due to psychological factors (fear of intimacy, depression, severe anxiety) and, more rarely, due to bioorganic factors (usually associated with low testosterone). Secondary erectile dysfunction occurs when a man who previously could attain and sustain erections no longer can. More than 90% of these cases are organic in nature. The major cause of erectile dysfunction is circulatory

problems (circulatory disturbances: after a heart attack, after a stroke, in arteriosclerosis, in defects of the circulatory system, hypertension) [25]. Other significant pathogenic categories include hormonal disorders, drug use (drugs cause about 25% of cases), and neurological disorders. Transient erectile dysfunction for any reason may lead to secondary psychological difficulties that compound the problem. Erectile dysfunction may be situational, involving place, time, a particular partner, some perceived competitive defeat, or lowered self-esteem. The psychological factors that may accompany organic disorders cannot be overlooked and must be considered in every case. They may be the cause or a consequence of erectile dysfunction [16, 24].

Factors that can cause erectile dysfunction are, among others, alcohol, cigarettes, illegal drugs, certain medications such as antidepressants, antihistamines, blood pressure medication, drugs used in chemotherapy, diuretics, sedatives, steroids (in cases of abuse) and inhibitors of the H<sub>2</sub> receptor [12, 17, 22].

Most physicians suggest that treatment of erectile dysfunction should start with the least invasive method and, and only afterwards, if necessary, should more invasive methods be applied. For some men, making a lifestyle changes may solve the problem. Quitting smoking, losing excess weight, and increasing physical activity may help some men regain sexual function. Cutting back on any drugs with harmful side effects is considered next. Psychotherapy and behaviour modifications in selected patients are considered next if indicated, followed by pharmacological treatment with use of drugs administered orally. In the case of a lack of their action, locally injected drugs, vacuum devices, and surgically implanted devices are applied. In rare cases, surgery involving veins or arteries may be considered [13, 14].

As mentioned above, drugs for treating erectile dysfunction can be administered orally, injected directly into the penis, or inserted into the urethra. Testosterone administered orally can reduce erectile dysfunction in some men with low levels of natural testosterone, but it is often ineffective and may cause liver damage [20]. Some patients claim that other substances taken orally – including yohimbine, serotonin and trazodone – are effective, but the results of scientific studies to substantiate these claims have been inconsistent [2, 7, 11, 23]. Improvements observed following use of these drugs may be examples of the placebo effect. Many men achieve erections by injecting drugs that widen the blood vessels – such as papaverine, phentolamine and alprostadil – into the penis, causing it to become engorged with blood. These

drugs may create unwanted side effects, however, including persistent erection (known as priapism) and scarring [18]. Nitroglycerin, a muscle relaxant, can sometimes enhance erection when rubbed on the penis.

Phosphodiesterase type-5 (PDE-5) inhibitors are a new class of vasoactive drugs – controlling the concentration of physiological substances causing vein contraction and decontraction – that have been developed for treatment of erectile dysfunction. The mechanism of action involves inhibition of the PDE-5 enzyme and a resulting increase in cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and smooth muscle relaxation in the penis [13]. In March 1998, the Food and Drug Administration (FDA) approved Viagra, the first pill to treat erectile dysfunction. It is estimated that more than 10 million men worldwide have been treated with this drug. Since that time, vardenafil hydrochloride (Levitra) and tadalafil (Cialis) have also been approved. The structural formulas of these substances are shown in Figure 1. Currently, additional oral medicines are being tested for their effectiveness and safety. While oral medicines improve the response to sexual stimulation, they do not trigger an automatic erection, as do injections of drugs that widen the blood vessels.

## 2. Pharmacokinetics of PDE-5 inhibitors

Sildenafil (Viagra) is rapidly absorbed after oral administration, with absolute bioavailability of about 40%. Its pharmacokinetics are linear (dose-proportional) over the recommended dose range. When Viagra is taken with a high fat meal, the rate of absorption is reduced, with a mean delay in time of occurrence of maximum concentration of about 60 minutes and a reduction in maximum concentration of about 30%. The mean steady state volume of distribution for sildenafil is 105 L, indicating distribution into the tissues. Sildenafil is eliminated predominantly by cytochromes: YP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route).

The major metabolite results from N-demethylation of sildenafil and its properties are similar to the parent substance. Sildenafil and its major N-desmethyl metabolite are both approximately 96% bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentration. Based upon measurements of sildenafil in semen of healthy volunteers 90 minutes after dosing, less than 0.001% of the administered dose may appear in the semen of patients. Plasma concentrations of the metabolite are approximately 40% of those seen

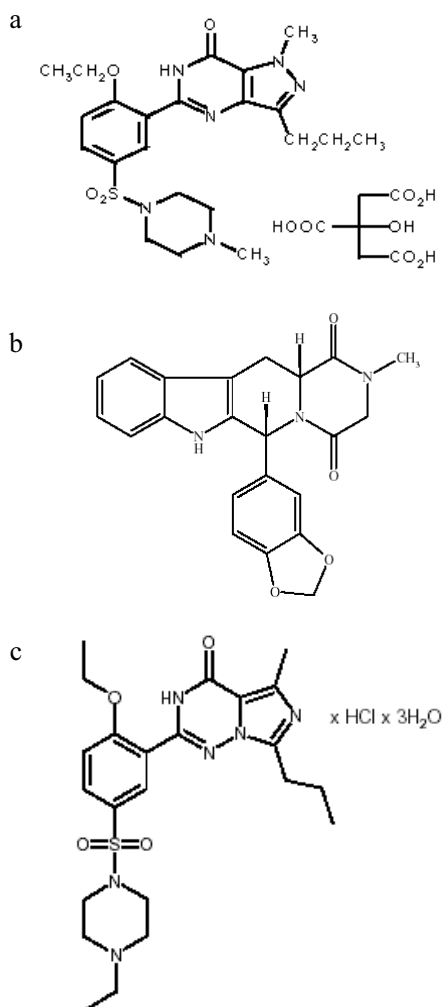


Figure 1. Structural formulas: a – sildenafil (Viagra), b – tadalafil (Cialis), c – vardenafil (Levitra).

for sildenafil, so that the metabolite accounts for about 20% of sildenafil's pharmacologic effects. After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 80% of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13% of the administered oral dose) [27].

For tadalafil, over a used dose range of 2.5 to 20 mg, tadalafil exposure (AUC) increases proportionally with dose. Steady-state plasma concentrations are attained within 5 days of once-daily dosing, and the exposure (area under concentration – time curve) is approximately 1.6-fold greater than after a single dose. Absolute bioavailability of tadalafil following oral dosing has not been determined. The rate of absorption of tadalafil is not influenced by the kind of food, thus Cialis may be taken with or without food. The mean

apparent volume of distribution following oral administration is approximately 63 l, indicating that tadalafil is distributed into tissues. At therapeutic concentrations, 94% of tadalafil in plasma is bound to proteins. Less than 0.0005% of the administered dose appeared in the semen of healthy subjects. Tadalafil is predominantly metabolised by CYP3A4 to a catechol metabolite. The catechol metabolite undergoes further methylation and glucuronidation. The mean oral clearance for tadalafil is 2.5 l/h. Tadalafil is excreted predominantly as metabolites, mainly in the faeces (approximately 61% of the dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 36% of the dose) [29].

The pharmacokinetics of vardenafil are approximately dose proportional over the recommended dose range. Vardenafil is rapidly absorbed with absolute bioavailability of approximately 15%. For this substance, the influence of food on the absorption rate was determined. It was shown that high-fat meals caused an 18–50% reduction in maximal concentration. The mean steady-state volume of distribution ( $V_{ss}$ ) for vardenafil is 208 l, indicating extensive tissue distribution. Vardenafil and its major circulating metabolite are highly bound to plasma proteins (about 95% for parent drug and the metabolite). Following a single oral dose of 20 mg vardenafil in healthy volunteers, a mean of 0.00018% of the administered dose was obtained in semen 1.5 hours after dosing. Vardenafil is metabolised predominantly by the hepatic enzyme CYP3A4, CYP3A5 and CYP2C. The major metabolite results from deethylation at the piperazine moiety of vardenafil. The plasma concentration of this metabolite in serum is approximately 25% that of the parent compound. It exhibits phosphodiesterase selectivity similar to that of vardenafil and accounts for approximately 7% of total pharmacologic activity. The total body clearance of vardenafil is 56 l/h. After oral administration, vardenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 91–95% of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 2–6% of administered oral dose) [28].

### 3. The characteristics of tablets used to treat erectile dysfunction

Drugs used in treatment of erectile dysfunction have a characteristic appearance. Viagra, the most well-known of this group, comes in the form of blue, film-coated rounded-diamond-shaped tablets. The Pfizer trademark is embossed on one side and the inscriptions: VGR 25, VGR 50 or VGR 100 on the other. The numbers signify the dose of sildenafil, expressed

in milligrams. Cialis is available as yellow, film-coated, almond-shaped tablets, with embossed inscriptions: C 5, C 10 or C 20 on one side (the number signifies the dose of tadalafil). Levitra is in the form of orange, film-coated round tablets with the embossed "Bayer" cross on one side and "2.5", "5", "10", and "20" on the other, equivalent to 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, and 20 mg of vardenafil, respectively. Tablets used in treatment of erectile dysfunction present on the illegal market in Poland originate from the East, that is from countries of the former Soviet Union and Asia. The quality of "counterfeiting" of these products is very high. It is very rare that the external features of the tablets, e.g. their colour, shape or the embossed inscriptions, allow the counterfeit products to be differentiated from the original ones. Sometimes, illegal producers change the name of products intentionally. They want, probably, to suggest that the offered products are generics (e.g. tablets with the names "Fiagra" or "Cialis"). What is more, the non-original tablets are often distributed in blister packs, which make them even more credible in the eyes of potential consumers. Some years ago, illegal manufacture of Viagra tablets was disclosed in Poland in a medical school. However, the quality of the obtained product was not high and the tablets could be easily differentiated from the original products, even by non-experts.

Studies performed at the Institute of Forensic Research indicate that tablets present on the illegal market most often contain the active substance and its concentration is very similar to the declared value. In rare cases, these concentrations are significantly lower. On the other hand, differences can be observed in the composition of the tablet mass, but because of their complexity, it is difficult to estimate the toxicity of illegally prepared products (each tablet contains a dozen or so inactive components). The high quality of such products makes it difficult to distinguish them from tablets produced legally, which suggests that high quality equipment is applied in their production. The production and distribution is organised by criminal groups.

#### 4. The concentration of PDE-5 inhibitors in blood

Maximum plasma concentration of sildenafil is reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) after oral dosing and is about 450 ng/ml. The concentration decreases below 100 ng/ml after approximately 6 h, and after 12 h is about 20 ng/ml. Sildenafil is present in plasma up to approximately 24 h after adminis-

tration [27]. The standard oral dose of tadalafil is 20 mg, that is five times lower than the dose of sildenafil. The maximum plasma concentration of tadalafil after administration of such a dose is reached between 30 min and 6 h (median 2 h) after administration and averages approximately 325 ng/ml (in the range from 250 to 400 ng/ml). The decline in tadalafil concentration is slower than for sildenafil. After 6 h, the concentration of tadalafil is slightly lower than 300 ng/ml and after 12 h it reaches a level of about 200 ng/ml. After 24 h it is approximately 150 ng/ml, after 48 h – 75 ng/ml, and after 72 h – about 25 ng/ml. Tadalafil is present in plasma up to approximately 96 h after administration (4 days), so its duration of action is very long [29]. The standard dose of vardenafil is the same as for tadalafil and amounts to 20 mg. However, its plasma concentrations after oral administration of a Levitra tablet are significantly lower. The maximum concentration of vardenafil is reached between 30 min and 2 h (median 60 min) after administration and averages approximately 18 ng/ml (in the range from 10 to 25 ng/ml). The concentration decreases below 5 ng/ml after approximately 6 h, and after 12 h is about 1 ng/ml. Vardenafil is present in plasma for a duration similar to sildenafil, that is for approximately 24 h after administration [28].

#### 5. Determination of drugs used to treat erectile dysfunction in biological material

It transpires from the literature that liquid chromatography, often coupled to mass spectrometry, is the most common method that is applied to determination of drugs used in treatment of erectile dysfunction in biological material [4, 8, 19, 21, 26, 30, 31]. The limits of detection of the applied methods vary most often in the range from 0.1 ng/ml to 10 ng/ml, depending on the procedure. Liquid-liquid extraction e.g. with diethyl ether-dichloromethane using a Glas-Col Multi-Pulse Vortexer or with toluene and hydrochloric acid as well as solid-phase extraction (SPE) are used in the preparation of plasma samples. Determinations of mentioned compounds are also performed in other biological materials. Concentrations of sildenafil in material collected from a 60-year-old man at the time of autopsy were as follows: blood – 0.04 mg/l, bile – 0.99 mg/l, gastric contents – 6.84 mg/l, urine – 9.60 mg/l, brain – 6.43 mg/kg, heart – 6.10 mg/kg, kidney – 4.28 mg/kg, liver – 5.46 mg/kg, lung – 5.38 mg/kg [15]. The concentration of this compound in material collected from a 43-year-old man, who had at the same time been taking verapamil and trimetazidine, was: 105, 246, 1206 and 754 ng/ml, in

blood, urine, bile and gastric content, respectively. A positive result of hair examination (177 pg/mg) indicated chronic use of this drug [6]. The above analyses allowed estimation of post-mortem distribution and stability in the preserved *post-mortem* material.

## 6. Hazards of uncontrolled use of PDE-5 inhibitors

Administration of drugs used to treat erectile dysfunction without consulting a medical doctor can be health or life threatening, because these drugs interact with many medicines and have many side-effects. Because of their action on metabolic changes involving nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate (cGMP), they intensify the hypotensive effect of nitrates. Thus, it is not recommended to take PDE-5 inhibitors at the same time as medicines used to treat angina pectoris – nitrates – or drugs releasing nitric oxide (such as amyl nitrite), because this can influence arterial blood pressure very unfavourably.

Drugs for erectile dysfunction should not be used by men for whom sexual activity is inadvisable, e.g. patients with acute heart and circulatory system diseases, such as angina pectoris or acute heart failure. The safety of their use in patients with acute hepatic failure, hypotonia, who have suffered a myocardial infarction or stroke within the last months, or with retinitis pigmentosa has not been ascertained and therefore use of PDE-5 inhibitors in these diseases is not recommended.

Strong inhibitors of CYP3A4, such as ritonavir and indinavir – HIV protease inhibitors, saquinavir, ketoconazole, itraconazole as well as erythromycin can increase maximum concentration and the exposition (AUC) of erectile dysfunction drugs by more than ten times. A similar effect can also be elicited by grapefruit juice. Precautions should be taken after their simultaneous application with  $\alpha$ -adrenolytic drugs, which are used to treat arterial hypertension and mild prostatic hypertrophy, since this can lead to transient hypotension.

In controlled clinical studies of Viagra and Levitra the most common side effects were headache and flushing. Minor side effects were: dyspepsia, dizziness, nasal congestion, palpitations, abnormal vision (colour tinge to vision, increased sensitivity to light or blurred vision). The most common side effects for Cialis tablets were headache and dyspepsia. Minor side effects were back pain, myalgia, nasal congestion, facial flushing and dizziness.

After the mentioned drugs were introduced onto the market, the following side effects were described: vomiting, allergic reactions, cutaneous rash, eye haemorrhage, eye pain, palpitations, epistaxis, syncope, stroke, tachycardia and thorax pain. Moreover, apart from the above, more serious symptoms were noted, including serious cardiovascular events, such as myocardial infarction, sudden cardiac arrest, angina pectoris, meningocerebral haemorrhage, cardiac arrhythmia, hypertension or hypotension.

Because of the constantly growing popularity of drugs used to treat erectile dysfunction and their relatively high price, they have attracted the interest of organised criminal groups. An additional factor, beside the low price, causing men to want to buy the tablets on the illegal market, is that they feel embarrassed to consult a doctor and admit that they have problems with potency. This is leading to a situation where drugs used in treatment of erectile dysfunction are becoming the main source of income for criminal groups, besides drugs and illegal alcohol trafficking. Furthermore, in contrast to trafficking of drugs and illegal alcohol, the penalties for marketing of pharmaceutical products without required permits are relatively low and their possession is not an offence. Therefore, on the internet there are thousands of web-sites selling drugs used in the treatment of erectile dysfunction without a doctor's consultation for an "attractive" price. However, the potential recipient cannot be sure that he will receive tablets containing the appropriate active substances and, above all, the dose and the kind of drug are not discussed with a doctor, and so the buyer is not informed about contraindications of their use. As shown above, their uncontrolled application can be health- or even life-threatening. In some diseases, such as diabetes mellitus, kidney and liver diseases, and, above all, heart and other cardiovascular diseases, erectile dysfunction drugs are contraindicated. The mentioned diseases affect a significant percentage of the population, especially men in middle age and elderly men – i.e. potential users of erectile dysfunction drugs.

## 7. Conclusions

Millions of tablets used to treat erectile dysfunction (sildenafil, tadalafil, vardenafil) are sold every year. Their relatively high price and the reluctance on the part of patients to visit a doctor has led to the appearance of counterfeit tablets on the illegal market. Bearing in mind their side effects and interactions with other drugs, the taking of erectile dysfunction drugs

without a doctor's consultation can be health- or even life-threatening.

Concentrations of sildenafil, tadalafil, vardenafil and their metabolites even after administration of only a single tablet are relatively high. This means that it is relatively simple to detect them by standard procedures used in toxicological laboratories in the analysis of biological material for drugs content.

## References:

1. Ansong K. S., Lewis C., Jenkins P. [et al.], Epidemiology of erectile dysfunction: a community-based study in rural New York state, *Annals of Epidemiology* 2000, 10, 293–296.
2. Aydin S., Odabas O., Ercan M. [et al.], Efficacy of testosterone, trazodone and hypnotic suggestion in the treatment of non-organic male sexual dysfunction, *British Journal of Urology* 1996, 77, 256–260.
3. Carson C. C., Lue T. F., Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction, *BJU International* 2005, 96, 257–280.
4. Cheng C. L., Chou C. H., Determination of tadalafil in small volumes of plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection, *Journal of Chromatography B* 2005, 822, 278–284.
5. Cherry D. K., Burt C. W., Woodwell D. A., National Ambulatory Medical Care Survey: 1999 summary, *Advance Data* 2001, 322, 1–36.
6. Dumestre-Toulet V., Cirimele V., Gromb S. [et al.], Last performance with Viagra: post-mortem identification of sildenafil and its metabolites in biological specimens including hair sample, *Forensic Science International* 2002, 126, 71–76.
7. Fink H. A., MacDonald R., Rutks I. R. [et al.], Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis, *BJU International* 2003, 92, 441–446.
8. Guermouche M. H., Bensalah K., Solid phase extraction and liquid chromatographic determination of sildenafil and N-demethylsildenafil in rat serum with basic mobile phase, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006, 40, 952–957.
9. Kantor J., Bilker W. B., Glasser D. B., [et al.], Prevalence of erectile dysfunction and active depression: An analytic cross-sectional study of general medical patients, *American Journal of Epidemiology* 2002, 156, 1035–1042.
10. Kleinman K. P., Feldman H. A., Johannes C. B., A new surrogate variable for erectile dysfunction status in the Massachusetts male ageing study, *Journal of Clinical Epidemiology* 2000, 53, 71–78.
11. Leuret T., Herve J. M., Gorny P. [et al.], Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction, *European Urology* 2002, 41, 608–613.
12. Lewis R. W., Fugl-Meyer K. S., Bosch R. [et al.], Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction, *The Journal of Sexual Medicine* 2004, 1, 35–39.
13. Lue T. F., Giuliano F., Montorsi F. [et al.], Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men, *The Journal of Sexual Medicine* 2004, 1, 6–23.
14. Mulcahy J. J., Austoni E., Barada J. H. [et al.], The penile implant for erectile dysfunction, *The Journal of Sexual Medicine* 2004, 1, 98–109.
15. Pagani S., Mirtella D., Mencarelli R. [et al.], Postmortem distribution of sildenafil in histological material, *Journal of Analytical Toxicology* 2005, 29, 254–257.
16. Perelman M. A., Psychosocial evaluation and combination treatment of men with erectile dysfunction, *The Urologic Clinics of North America* 2005, 32, 431–445.
17. Polsky J. Y., Aronson K. J., Heaton J. P. [et al.], Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction, *BJU International* 2005, 96, 1355–1359.
18. Pryor J., Akkus E., Alter G. [et al.], Priapism, *The Journal of Sexual Medicine* 2004, 1, 116–120.
19. Ramakrishna N. V., Vishwottam K. N., Puran S. [et al.], Quantitation of tadalafil in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with electrospray ionization, *Journal of Chromatography B* 2004, 809, 243–249.
20. Reckelhoff J. F., Yanes L. L., Iliescu R. [et al.], Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease, *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 2005, 289, F941–948.
21. Rodriguez Flores J., Berzas Nevado J. J., [et al.], Development of a micellar electrokinetic capillary chromatography method for the determination of three drugs employed in the erectile dysfunction therapy, *Journal of Chromatography B* 2004, 811, 231–236.
22. Rosen R. C., Wing R., Schneider S. [et al.], Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors, *The Urologic Clinics of North America* 2005, 32, 403–417.
23. Tam S. W., Worcel M., Wyllie M., Yohimbine: a clinical review, *Pharmacology & Therapeutics* 2001, 91, 215–243.
24. Tariq S. H., Haleem U., Omran M. L. [et al.], Erectile dysfunction: etiology and treatment in young and old patients, *Clinics in Geriatric Medicine* 2003, 19, 539–551.
25. Thompson I. M., Tangen C. M., Goodman P. J. [et al.], Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease, *The Journal of the American Medical Association* 2005, 294, 2996–3002.
26. Weinmann W., Bohnert M., Wiedemann A. [et al.], Post-mortem detection and identification of sildenafil (Viagra) and its metabolites by LC/MS and LC/MS/MS, *International Journal of Legal Medicine* 2001, 114, 252–258.
27. [www.fda.gov/cder/foi/label/1998/viagralabel2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/viagralabel2.pdf).
28. [www.fda.gov/cder/foi/label/2003/0214001bl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/0214001bl.pdf).
29. [www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021368s004\\_0051bl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021368s004_0051bl.pdf).
30. Zhang Z., Kang S., Xu M. [et al.], Determination of sildenafil and vardenafil in human plasma by high perfor-

- mance liquid chromatography coupled with liquid-liquid-liquid microextraction [Abstract in English], *Chinese Journal of Chromatography* 2005, 23, 358–361.
31. Zimmer D., Pickard V., Czembor W. [et al.], Comparison of turbulent-flow chromatography with automated solid-phase extraction in 96-well plates and liquid-liquid extraction used as plasma sample preparation techniques for liquid chromatography – tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A* 1999, 854, 352–355.

---

**Corresponding author**

Dariusz Zuba  
Instytut Ekspertyz Sądowych  
ul. Westerplatte 9  
31-033 Kraków  
e-mail: dzuba@ies.krakow.pl

---

## LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH POTENCJI – NOWE WYZWANIE DLA TOKSYKOLOGÓW SĄDOWYCH?

### 1. Wprowadzenie

Zaburzenia erekcji, czasem nazywane również impotencją, to powtarzająca się niezdolność do osiągnięcia lub utrzymania wzwodu na tak długo, by odbyć stosunek seksualny. Szacuje się, że przypadłość ta może dotyczyć około 30 milionów Amerykanów, obejmując niemal połowę mężczyzn w wieku pomiędzy 40 a 70 rokiem życia [1, 9, 10]. Zgodnie z raportami organizacji National Ambulatory Medical Care Survey (NAMSC), w 1985 roku na każde 1000 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych, 7,7 wizyt w gabinetach lekarskich wynikało z powodu zaburzeń potencji, podczas gdy w 1999 roku liczba ta uległa niemal potrojeniu i wynosiła 22,3 [5]. Świadczy to z jednej strony o rosnącej skali zjawiska, jak też o coraz większej świadomości jego istnienia.

Etiologia zaburzeń potencji jest różna. Stosunkowo rzadko choroba ta jest wrodzona (wówczas mężczyzna nigdy nie jest zdolny do osiągnięcia lub podtrzymania erekcji). Najczęściej wynika ona jednak z czynników psychologicznych (strach przed bliskością, depresja, ostre lęki), rzadko natomiast z czynników biogenicznych (zwykle związane z niskim poziomem testosteronu). Wtórne zaburzenia erekcji występują wówczas, gdy mężczyzna, który uprzednio mógł osiągać i utrzymywać erekcję, nie jest obecnie w stanie tego dokonać. W ponad 90% przypadków w takiej sytuacji przyczyną są organiczne. Głównym powodem zaburzeń erekcji są problemy krążeniowe (zaburzenia układu krążenia: pozawałowe, po wylewach, na tle miażdżycowym, wady układu naczyniowego, nadciśnienie) [25]. Inne znaczące kategorie obejmują zaburzenia hormonalne, stosowanie leków (stanowią około 25% przypadków) oraz zaburzenia neurologiczne. Przejściowe zaburzenia potencji niezależnie od powodu mogą prowadzić do wtórnych problemów psychologicznych, które nasilają problem. Zaburzenie erekcji może być sytuacyjne i obejmować miejsce, czas, konkretnego partnera, sytuację zawodową czy osłabioną samoocenę. Czynniki psychologiczne, które towarzyszą chorobom organicznym, nie mogą pozostać niezauważone i należy je uwzględniać w każdym przypadku. Mogą być one przyczyną, ale także konsekwencją zaburzeń erekcji [16, 24].

Do czynników nasilających zaburzenia potencji zaliczyć należy m.in. używki (alkohol, papierosy), narkotyki oraz niektóre leki, przede wszystkim leki przeciwdepresyjne, antyhistamionowe, przeciwcisnieniowe, leki stosowane w chemioterapii, diuretyki, środki nasenne, sterydy (w przypadku nadużywania) oraz inhibitory receptora  $H_2$  [12, 17, 22].

Zdaniem większości lekarzy, leczenie zaburzeń potencji powinno zacząć się od metod najmniej inwazyjnych i ewentualnie dopiero potem należy przejść do metod bardziej inwazyjnych. Dla niektórych mężczyzn zmiana stylu życia może rozwiązać problem. Zaprzestanie palenia, pozbycie się nadwagi, wzrost aktywności fizycznej ułatwia osiągnięcie normalnych funkcji seksualnych. Następnym etapem jest odstawienie leków, które mogą powodować efekty uboczne. Jeśli istnieją wskazania ku temu, u niektórych pacjentów stosuje się również psychoterapię. Dopiero w następnej kolejności stosuje się leczenie farmakologiczne lekami przyjmowanymi doustnie. W przypadku braku ich działania, używa się leków wstrzykiwanych miejscowo, urządzeń ciśnieniowych oraz chirurgicznych implantów. W rzadkich przypadkach stosuje się naczyniowe zabiegi chirurgiczne [13, 14].

Jak wspomiano powyżej, leki stosowane w leczeniu zaburzeń potencji mogą być przyjmowane doustnie, wstrzykiwane bezpośrednio w penisa oraz umieszczane w cewce moczowej. Testosteron przyjmowany doustnie może zmniejszać zaburzenia erekcji u niektórych mężczyzn, u których stwierdzono niski poziom naturalnego testosteronu, jednak jest to często działanie nieefektywne i może spowodować uszkodzenie wątroby [20]. Niektórzy pacjenci twierdzą, że inne substancje przyjmowane doustnie działają efektywnie. Do tej grupy zalicza się m. in. johimbine, serotoninę oraz trazodon. Wyniki badań naukowych mających potwierdzić te twierdzenia są jednak niespójne [2, 7, 11, 23]. Obserwowana poprawa po przyjęciu tych substancji może być np. efektem placebo. Wielu mężczyzn osiąga erekcję poprzez nastrzyki do penisa leków rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak papaweryna, fentolamina czy alprostadil, co powoduje, że staje się on nabrzmiąły poprzez napływ krwi. Leki te mogą powodować niepożądane efekty uboczne: uporczywą długotrwałą erekcję (priapizm) oraz bliznowacenie [18]. Nitrogliceryna, środek rozkurczający mięśnie, może czasami powodować erekcję poprzez wcieranie jej w penisa.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) są nową klasą leków wazoaktywnych, tj. kontrolujących stężenie substancji fizjologicznych działających naczynioskurczowo i naczyniorozkurczowo, opracowanych w celu leczenia zaburzeń potencji. Mechanizm działania obejmuje inhibicję enzymu PDE-5, co powoduje wzrost stężenia cyklicznego guanozyno-monofosforanu (cGMP) i relaksację mięśni gładkich penisa [3]. W marcu 1998 roku FDA zatwierdziło Viagrę, pierwszą tabletkę stosowaną w celu leczenia zaburzeń potencji. Ocenia się, że cytry-



nianem sildenafilu (Viagra) leczonych jest 10 milionów mężczyzn na całym świecie. Od tego czasu zatwierdzono jeszcze do używania chlorowodork wardenafilu (Levitra) oraz tadalafil (Cialis). Wzory strukturalne tych substancji przedstawiono na rycinie 1. Obecnie kilka innych leków jest testowanych pod kątem ich efektywności i bezpieczeństwa. Leki doustne poprawiają „odpowiedź” na stymulację seksualną (bodźce), nie doprowadzają natomiast do automatycznej erekcji, tak jak iniekcje do penisu leków rozszerzających naczynia krwionośne.

## 2. Farmakokinetyka inhibitorów PDE-5

Sildenafil (Viagra) jest szybko wchłaniany po przyjęciu doustnym, a jego całkowita biodostępność wynosi około 40%. Farmakokinetyka w zalecanym zakresie dawek jest liniowa (proporcjonalna do wielkości dawki). Przyjmowanie Viagry podczas posiłku bogatego w tłuszcze zmniejsza szybkość jej wchłaniania, przy czym średnie opóźnienie czasu wystąpienia maksymalnego stężenia wynosi około 60 minut, a samo stężenie maksymalne spada o około 30%. Średnia względna objętość dystrybucji sildenafilu wynosi 105 l, co wskazuje na dystrybucję tkankową. Sildenafil jest eliminowany głównie przez cytochromy: CYP3A4 (główny szlak) i CYP2C9 (mniej istotny szlak). Główny metabolit powstaje poprzez N-dezmetylację sildenafilu i ma własności zbliżone do substancji macierzystej. Zarówno sildenafil, jak i jego główny N-dezmetylowy metabolit, wiążą się w około 96% z białkami osocza. Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitego stężenia leku. W oparciu o pomiary sildenafilu w nasieniu zdrowych osób 90 minut po przyjęciu, stwierdzono, że poniżej 0,001% przyjętej dawki może wystąpić w tym płynie ustrojowym. Stężenia metabolitu w surowicy stanowią około 40% stężeń obserwowanych dla sildenafilu, co oznacza, że metabolit wykazuje około 20% efektu farmakologicznego sildenafilu. Zarówno po przyjęciu doustnym, jak i dożylnym, sildenafil jest usuwany jako metabolit głównie w kale (około 80% przyjętej dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu w moczu (około 13% przyjętej dawki doustnej) [27].

Dla tadalafilu w stosowanym zakresie dawek (od 2,5 do 20 mg) ekspozycja (AUC) wzrasta proporcjonalnie z wielkością dawki. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 5 dni po przyjmowaniu jednej tabletki dziennie i pole pod krzywą stężenie – czas jest około 1,6 razy większe niż przy przyjęciu jednorazowym. Całkowita dostępność biologiczna tadalafilu po przyjęciu doustnym nie została wyznaczona. Szybkość wchłaniania tadalafilu nie jest zależna od rodzaju spożywanego posiłku, dlatego Cialis może być przyjmowany zarówno przy posiłku, jak i bez jedzenia. Objętość dystrybucji po przyjęciu doustnym wynosi około 63 l, co wskazuje, że tadalafil jest przenoszony do tkanek. W stężeniach terapeutycznych

94% tadalafilu w osoczu jest związana z białkami. Poniżej 0,0005% przyjętej dawki obecne jest w nasieniu zdrowych osób. Tadalafil jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 do katecholowego metabolitu. Ten metabolit ulega dalszej metylacji i glukuronizacji. Średni klirens tadalafilu przy przyjęciu doustnym wynosi 2,5 l/h. Tadalafil jest usuwany przede wszystkim w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 61% dawki) i w mniejszej ilości z moczem (około 36% dawki) [29].

Farmakokinetyka wardenafilu jest w przybliżeniu proporcjonalna do wielkości dawki w zalecanym zakresie dawek. Wardenafil jest szybko wchłaniany z całkowitą dostępnością biologiczną około 15%. Przy użyciu tego związku stwierdzono wpływ pokarmu na szybkość wchłaniania. Wykazano, że bogate w tłuszcze pożywienie powoduje zmniejszenie maksymalnego stężenia od 18% do 50%. Średnia objętość dystrybucji dla wardenafilu wynosi 208 l, co wskazuje na znaczną dystrybucję tkankową. Wardenafil i jego główny metabolit wiążą się silnie z białkami osocza (około 95% dla substancji macierzystej i metabolitu). Po przyjęciu pojedynczej dawki 20 mg wardenafilu przez zdrowe osoby, średnio 0,00018% przyjętej dawki jest stwierdzane w nasieniu 1,5 godziny po przyjęciu. Wardenafil jest metabolizowany głównie przez enzym wątrobowy CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C. Główny metabolit powstaje poprzez deetylację w części piperazynowej wardenafilu. Stężenie tego metabolitu w surowicy stanowi około 25% stężenia macierzystego związku. Wykazuje on selektywność w stosunku do fosfodiesterazy i odpowiada za około 7% całkowitej aktywności farmakologicznej. Całkowity klirens wardenafilu z organizmu wynosi 56 l/h. Po przyjęciu doustnym, wardenafil jest usuwany w postaci metabolitów głównie z kałem (około 91–95% przyjętej dawki) i w mniejszym stopniu z moczem (około 2–6%) [28].

## 3. Charakterystyka tabletek stosowanych w leczeniu zaburzeń potencji

Leki stosowane w leczeniu zaburzeń potencji posiadają charakterystyczny wygląd. Viagra, najbardziej znany lek z tej grupy, ma postać niebieskich, powlekanych tabletek o kształcie zaokrąglonego rombu z wytłoczonym znaczkiem firmy Pfizer z jednej strony oraz napisami VGR 25, VGR 50 i VGR 100 z drugiej strony, przy czym powyższe liczby oznaczają dawkę sildenafilu wyrażoną w mg. Cialis jest sprzedawany jako żółte, powlekane tabletki w kształcie migdała z wytłoczonym napisem C 5, C 10 lub C 20 z jednej strony (liczba oznacza dawkę tadalafilu). Levitra ma postać pomarańczowych, okrągłych, powlekanych tabletek z wytłoczonym okrągłym znaczkiem firmy Bayer z jednej strony oraz napisami 2.5, 5, 10 i 20 z drugiej strony. Liczby na rewersie tabletki odpowiadają dawkom wardenafilu wyrażonym w mg.

Tabletki stosowane w zaburzeniach potencji obecne na nielegalnym rynku w Polsce pochodzą głównie z przemytu ze wschodu, czyli krajów z byłego Związku Radzieckiego oraz Azji. Jakość „podrobienia” tych produktów należy uznać za bardzo dobrą. Bardzo rzadko wygląd zewnętrzny tabletek, tj. ich kolor, kształt czy wytłoczone napisy, pozwala na odróżnienie wyrobów podrobionych od oryginalnych produktów. Czasem nielegalni producenci celowo zmieniają nieznacznie nazwę, prawdopodobnie chcąc zasugerować, że oferowane produkty to generyki (np. tabletki z napisem Fiagra, Ciallis). Co więcej, często nieoryginalne tabletki są dystrybuowane w blisterach, co jeszcze bardziej zwiększa ich wiarygodność w oczach potencjalnych konsumentów. Kilka lat temu w Polsce na terenie jednej z akademii medycznych wykryto nielegalną wytwórnnię tabletek Viagra, jednak jakość uzyskanego produktu nie należała do wysokich, a wygląd tabletek był łatwy do odróżnienia w stosunku do oryginalnych wyrobów nawet przez osobę, która nie jest specjalistą.

Badania prowadzone w Instytucie Ekspertyz Sądowych wskazują, że tabletki znajdujące się na nielegalnym rynku zawierają najczęściej substancję aktywną w stężeniu zbliżonym do deklarowanego. W nielicznych przypadkach stężenia te są znacząco niższe. Różnice zaobserwować można natomiast w składzie masy tabletkowej, jednak z uwagi na jej złożoność (każda tabletką zawiera kilkanaście składników nieaktywnych) trudno ocenić toksyczność nielegalnie sporządzanych produktów. Wysoka jakość takich produktów powodująca trudności w odróżnieniu od tabletek wyprodukowanych legalnie sugeruje, że do ich produkcji stosowany jest sprzęt wysokiej jakości, a jego produkcją i dystrybucją zajmują się zorganizowane grupy przestępcze.

#### 4. Stężenia inhibitorów PDE-5 we krwi

Maksymalne stężenie sildenafilu w surowicy po przyjęciu doustnym 100 mg tej substancji występuje po około 30 do 120 minut (mediana 60 minut) od chwili przyjęcia i wynosi około 450 ng/ml. Stężenie to spada poniżej 100 ng/ml po około 6 godzinach, a po 12 godzinach wynosi około 20 ng/ml. Sildenafil jest obecny w surowicy do około 24 godzin od przyjęcia [27]. Standardowa dawka doustna tadalafilu wynosi 20 mg, czyli jest pięciokrotnie mniejsza niż dawka sildenafilu. Maksymalne stężenie tadalafilu w surowicy po przyjęciu takiej dawki występuje pomiędzy 30 minutami a 6 godzinami (mediana – 2 godziny) od przyjęcia i wynosi średnio około 325 ng/ml (w zakresie od 250 do 400 ng/ml). Spadek stężenia tadalafilu jest wolniejszy niż sildenafilu. Po 6 godzinach stężenie tadalafilu jest nieznacznie niższe niż 300 ng/ml, a po 12 godzinach spada do poziomu około 200 ng/ml. Po 24 godzinach wynosi ono około 150 ng/ml,

po 48 h – 75 ng/ml, a po 72 h – około 25 ng/ml. Tadalafil jest obecny w surowicy do około 96 godzin od chwili przyjęcia (4 dni), czyli ma bardzo długo okres działania [29]. Standardowa dawka wardenafilu jest taka sama jak tadalafilu i wynosi 20 mg, jednak jego stężenia w surowicy po przyjęciu doustnym tabletki Levitra są znacznie niższe. Maksymalne stężenie wardenafilu występuje pomiędzy 30 minutami a 2 godzinami (mediana – 60 minut) od przyjęcia i wynosi średnio około 18 ng/ml (w zakresie od 10–25 ng/ml). Stężenie to spada poniżej 5 ng/ml po około 6 godzinach, a po 12 godzinach wynosi około 1 ng/ml. Wardenafil jest obecny w surowicy przez czas zbliżony do czasu działania sildenafilu i wynosi do około 24 godzin od przyjęcia [28].

#### 5. Oznaczanie leków stosowanych w zaburzeniach potencji w materiale biologicznym

Jak wynika z danych zawartych w literaturze przedmiotu, do oznaczania leków stosowanych w zaburzeniach potencji w materiale biologicznym oraz ich metabolitów wykorzystuje się przede wszystkim chromatografię cieczową, często w połączeniu ze spektrometrią mas [4, 8, 19, 21, 26, 30, 31]. Granice wykrywalności zastosowanych metod wahają się najczęściej w zakresie od 0,1 ng/ml do 10 ng/ml w zależności od zastosowanej procedury. W przygotowaniu próbek surowicy wykorzystuje się zarówno ekstrakcję ciecz-ciecz, np. mieszaniną eteru dietylowego i dichlorometanu z użyciem kolumnek Glas-Col Multi-Pulse Vortexer, czy toluenem i kwasem solnym, jak również ekstrakcję do fazy stałej (SPE).

Oznaczenia powyższych związków prowadzono również w innych materiałach biologicznych. Stężenia sildenafilu w materiale zabezpieczonym podczas sekcji zwłok sześćdziesięcioletniego mężczyzny wynosiły odpowiednio: krew 0,04 mg/l, kał 0,99 mg/l, zawartość żołądka 6,84 mg/l, mocz 9,60 mg/l, mózg 6,43 mg/kg, serce 6,10 mg/kg, nerki 4,28 mg/kg, wątroba 5,46 mg/kg, płuca 5,38 mg/kg [15]. Stężenia tego związku w materiale pobranym od czterdziestotrzyletniego mężczyzny przyjmującego równocześnie werapamil i trymetazydynę wynosiły: 105, 246, 1206 i 754 ng/ml, odpowiednio we krwi, moczu, kale i zawartości żołądka. Dodatni wynik badania włosów (177 pg/mg) wskazał na chroniczne zażywanie tego leku [6]. Powyższe badania pozwoliły na oszacowanie dystrybucji pośmiertnej oraz stabilności w przechowywanym materiale sekcyjnym.

## 6. Zagrożenia wynikające z niekontrolowanego przyjmowania inhibitorów PDE-5

Przyjmowanie leków stosowanych w zaburzeniach potencji bez konsultacji z lekarzem może stanowić zagrożenie dla zdrowia lub życia, ponieważ leki te charakteryzują się dość dużą liczbą interakcji oraz działań ubocznych. Ze względu na wpływ tych leków na przemiany metaboliczne, w których biorą udział tlenek azotu i cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP), nasilają one hipotensyjne działanie azotanów. Niewskazane jest zatem równoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5 z lekami stosowanymi w leczeniu duszniczy bolesnej: azotanami (nitratami) lub uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu), ponieważ może to bardzo niekorzystnie wpłynąć na ciśnienie tętnicze krwi.

Preparatów przeznaczonych do leczenia zaburzeń erekcji nie należy stosować u mężczyzn, u których aktywność seksualna nie jest wskazana (np. pacjenci z ciężkimi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak niestabilna dusznica bolesna lub ciężka niewydolność serca). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ich u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, hipotonią, po niedawno przeżytym udarze lub zawale serca oraz ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami degeneracyjnymi siatkówki, dlatego również przeciwwskazane jest ich przyjmowanie w tych schorzeniach.

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak ritonawir i indynawir – inhibitory proteazy wirusa HIV, sakwinawir, ketokonazol, itrakonazol czy erytromycyna mogą nawet kilkunastokrotnie zwiększyć stężenie maksymalne oraz ekspozycję (AUC) leków stosowanych w zaburzeniach potencji. Do podobnego efektu, aczkolwiek w mniejszym stopniu, prowadzi ich przyjmowanie z sokiem grapefruitowym. Ostrożność należy zachować również przy ich podawaniu pacjentom przyjmującym leki  $\alpha$ -adrenolityczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i łagodnego przerostu gruczołu krokowego), ponieważ może to prowadzić do objawowego niedociśnienia.

W kontrolowanych badaniach klinicznych Viagry i Levitry najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy lub zaczerwienienie twarzy, natomiast do mniej częstych należały: niestrawność, zawroty głowy, uczucie zatkanego nosa, uczucie mocnego bicia serca i zaburzenia widzenia (widzenie z kolorową poświatą, nadwrażliwość na światło lub nieostre widzenie). W przypadku tabletek Cialis najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były: bóle głowy lub niestrawność, natomiast do mniej częstych należały: ból pleców, ból mięśni, przekrwienie błony śluzowej nosa, zaczerwienienie twarzy i zawroty głowy.

Po wprowadzeniu powyższych leków na rynek opisywano następujące działania niepożądane: wymioty, reakcje alergiczne, wysypkę skórą, zaczerwienienie oczu, ból oczu, uczucie szybkiego bicia serca czy krwawienie

z nosa, omdlenia, udar, nieregularne bicie serca, ból w klatce piersiowej. Jednak oprócz powyższych zgłaszano przypadki znacznie poważniejsze, obejmujące ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego, takie jak zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna, nagła śmierć sercowa, niemierność komorowa, krwotok mózgowo-naczyniowy, przemijający napad niedokrwienny, nadciśnienie czy niedociśnienie.

Tabletki stosowane w leczeniu zaburzeń potencji z uwagi na ich stale rosnącą popularność i stosunkowo wysoką cenę stały się obiektem zainteresowania zorganizowanych grup przestępczych. Dodatkowym czynnikiem, obok niskiej ceny, który powoduje chęć zakupu tych tabletek na nielegalnym rynku, jest wstyd przed wizytą lekarską i „konieczność” przyznania się do problemów z potencją. Prowadzi to do sytuacji, że leki stosowane w zaburzeniach potencji stają się coraz częściej głównym źródłem dochodu grup przestępczych obok narkotyków czy handlu nielegalnym alkoholem. Jednocześnie w przeciwieństwie do handlu tymi używkami kary za wprowadzanie do obiegu produktów farmaceutycznych bez wymaganych zezwoleń jest karane stosunkowo łagodnie, a samo ich posiadanie nie jest karane. Z tego względu w Internecie znaleźć można tysiące stron oferujących sprzedaż leków stosowanych w zaburzeniach potencji bez żadnej konsultacji z lekarzem za „atrakcyjną” cenę. Jednak potencjalny odbiorca wcale nie ma gwarancji, że otrzyma tabletki zawierające odpowiednie substancje aktywne, a przede wszystkim wielkość dawki i rodzaj leku nie są konsultowane z lekarzem, zaś kupujący nie jest informowany o przeciwwskazaniach do ich przyjmowania. Jak wykazano powyżej, ich niekontrolowane stosowanie może stanowić zagrożenie dla zdrowia, a nawet dla życia. Przeciwwskazaniem są niektóre choroby: cukrzyca, schorzenia nerek i wątroby, a przede wszystkim schorzenia serca i krążenia, dotykające duży procent populacji, szczególnie mężczyzn w wieku średnim i starszym, czyli potencjalnych nabywców tabletek stosowanych w zaburzeniach potencji.

## 7. Podsumowanie

Leki stosowane doustnie w zaburzeniach potencji (sildenafil, tadalafil, wardenafil) są sprzedawane w milionach sztuk każdego roku. Ich stosunkowo wysoka cena oraz niechęć części pacjentów przed wizytą lekarską spowodowała pojawienie się podrobionych tabletek na nielegalnym rynku. Mając na uwadze ich działanie uboczne oraz interakcje z innymi lekami, przyjmowanie leków stosowanych w zaburzeniach potencji bez konsultacji lekarskiej może stanowić zagrożenie zdrowia a nawet życia.

Stężenia sildenafilu, tadalafilu, wardenafilu oraz ich metabolitów po przyjęciu nawet jednej tabletki są dość

wysokie, co sprawia, że stosunkowo łatwo można je wykryć za pomocą standardowych metod stosowanych w laboratoriach toksykologicznych w analizie materiału biologicznego na zawartość leków.