

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Erektile Dysfunktion

Phosphodiesterase-5-Hemmer und KHK

- die Sicht des Kardiologen

Schmid P

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (2)

(Ausgabe für Österreich), 29-32

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 28-31

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html

Erektile Dysfunktion, Phosphodiesterase-5-Hemmer und KHK – die Sicht des Kardiologen

P. Schmid

Die erektile Dysfunktion (ED) kommt vermehrt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) vor und wird üblicherweise mit Phosphodiesterase-5-Hemmern (PDE-5-Hemmer) wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil behandelt. Dies geht mit einem systemischen Blutdruckabfall von bis zu 10 mmHg systolisch und bis 6 mmHg diastolisch einher. Die Herzfrequenz bleibt gleich oder steigt minimal an, das Doppelprodukt (RR sys x HF) als Maß des myokardialen Sauerstoffverbrauches bleibt unverändert oder sinkt ab. Koronarangiographische Untersuchungen bei KHK-Patienten unter Sildenafil ergaben gegenüber Placebo keine Unterschiede in der Hämodynamik. Auch die Koronarreserve, die Blutflußgeschwindigkeit, der Durchmesser der Koronararterien, das Blutflußvolumen und der Koronargefäßwiderstand blieben unbeeinflusst. Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde durch Sildenafil und Vardenafil nicht verändert. Eine kardiovaskuläre Exzeßmortalität liegt durch Einnahme von PDE-5-Hemmern nicht vor. Absolute Kontraindikation für eine Therapie mit PDE-5-Hemmern ist die gleichzeitige Gabe von NO-Donatoren (Nitrate, Molsidomin, Nitroprussid-Natrium), relative Kontraindikationen sind eine akute Koronarinsuffizienz, Herzinsuffizienz mit niedrigem Blutdruck, vorbestehende antihypertensive 3- bis 4-fach-Kombinationstherapie, Pharmaka, die den Abbau bzw. die Elimination von PDE-5-Hemmern reduzieren, sowie Antiarrhythmika der Klasse III.

Erectile dysfunction (ED) is common among men with CAD, PDE-5 inhibitors like sildenafil, vardenafil and tadalafil are increasingly the preferred treatment option for ED. Oral PDE-5 inhibition produces small decreases in systolic (< 10 mmHg) and diastolic (< 6 mmHg) blood pressure. There were no significant changes in heart rate, the blood pressure product as an expression of myocardial oxygen demand minimally drops. A coronary angiography study done in men suffering from CAD, being under Sildenafil treatment, resulted in a small decrease in blood pressure and it had no effect on pulmonary capillary wedge pressure, right arterial pressure or cardiac output. There were no significant changes in average peak coronary flow velocity, coronary-artery diameter, volumetric coronary blood flow, or coronary vascular resistance. PDE-5 inhibitors Sildenafil and Vardenafil did not impair the ability of patients with CAD to exercise at levels equivalent or greater than that attained during sexual intercourse. There was no excess mortality caused by intake of PDE-5 inhibitors. In patients receiving nitrate or NO-donors treatment with PDE-5 inhibitors is contraindicated since all PDE-5 inhibitors have moderate vasodilatory and hypotensive effects. They should not be given in the presence of acute coronary syndrome, heart failure with hypotension, already existing of excessive treatment of arterial hypertension, drugs which are reducing the elimination of PDE-5 inhibitors and antiarrhythmic drugs class III. *J Urol Urogynaekol* 2004; 11 (2): 29–32.

Die erektile Dysfunktion (ED) kommt vermehrt im höheren Lebensalter, bei psychischen Störungen, bei Medikation mit Betablockern, Diuretika oder SSRI, bei Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, insbesondere aber bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) vor [1–3]. Die ED kann sogar Frühsymptom einer stummen Myokardischämie sein [4].

Die Behandlung der ED erfolgt bevorzugt mit Phosphodiesterase (PDE)-5-Hemmern. Dabei wurden schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und plötzlicher Herztod im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des PDE-5-Hemmers Sildenafil (Viagra®) beschrieben [5, 6].

Im folgenden soll kurz und ohne Anspruch auf Vollständigkeit die Funktionsweise für den Einsatz von PDE-5-Hemmern bei ED und deren hämodynamische Auswirkungen erklärt und auf Kontraindikationen bzw. auf eine eventuelle vitale Gefährdung durch diese Substanzgruppe bei KHK-Patienten hingewiesen werden.

Wirkweise der PDE-5-Hemmer bei ED

Die Genese einer Erektion beruht auf erotischen Stimuli, die über die fünf Sinne aufgenommen und im Hypothalamus verarbeitet werden. Konsekutiv wird der Sympathikus inhibiert und NO an nicht-adrenergen bzw. nicht-cholinergen Nervenenden in Arteriolen des Penis freigesetzt. Dieses NO aktiviert intrazellulär die Guanylatzyklase, die Guanodin-Triphosphat (GTP) zu zyklischem Guanodin-Monophosphat (cGMP) synthetisiert. cGMP vermindert die Kalziumaufnahme im vaskulären und kavernösen glatten Muskel und induziert eine Relaxation. Neben einer allgemeinen Vasodilatation insbesondere der kleinen Widerstandsgefäße mit resultierender systemi-

scher RR-Senkung erlaubt diese Relaxation eine Füllung der Sinusoide des Corpus cavernosum penis mit Blut und bewirkt eine Erektion. Der Abbau des cGMP geschieht über die PDE-5, welche in Corpus cavernosum, Gefäß- und Trachealmuskel lokalisiert ist. Eine Abbauehemmung von PDE-5 führt dementsprechend zu einer Aufrechterhaltung der Relaxation der glatten Muskelzellen des Corpus cavernosum und somit zum Fortbestand der Erektion [7, 8]. Fehlt die NO-vermittelte cGMP-Produktion aus unterschiedlichen Gründen (z. B. fehlende sexuelle Stimulation, Läsion der penilen Innervation etc.), kommt es zu keiner Erektion.

Hämodynamik unter PDE-5-Hemmern

Im folgenden soll das Herz-Kreislaufverhalten bevorzugt anhand von Sildenafil, dem ältesten, am besten untersuchten und am meisten verordneten PDE-5-Hemmer dargestellt werden.

Im Dosisbereich von 25–100 mg Sildenafil nimmt bei gesunden Probanden mit einem Peak nach 60 Minuten der RR sys um 8–10 mmHg und der RR diast um 5–6 mmHg ab, wobei diese Druckabnahme weder alters- noch dosisabhängig ist [5]. Nahezu idente Blutdrucksenkungen wurden bei 14 Patienten mit einer hochgradigen Koronarstenose ($78 \pm 7\%$) nach 100 mg Sildenafil gemessen.

Der Pulmonalarteriendruck nahm dabei um 2,4 mmHg systolisch bzw. 1 mmHg diastolisch ab [9]. Unbeeinflusst blieben der Pulmonal-Kapillarverschußdruck, der rechte Vorhofdruck, die Herzfrequenz, der Herzindex sowie der systemische und pulmonale Gefäßwiderstand. Das Doppelprodukt (RR sys x HF), als Maß des myokardialen Sauerstoffverbrauches, sank unter Sildenafil von 9.435 mmHg/min auf 8.641 mmHg/min ab ($p < 0,02$) [9]. Die Blutfluß-

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Schmid, Rehabilitations- und Kurzentrum „Austria“ der Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter (BVA), Stifterstraße 11, A-4701 Bad Schallerbach, E-mail: Peter.Schmid@sozvers.at

geschwindigkeit und die Koronarreserve wurden mittels Dopplerdrahtes in 25 Koronararterien, darunter 13 mit einem Stenosegrad von $78 \pm 7\%$ und 12 Referenzarterien ohne Stenose bestimmt. Eine maximale Hyperämie zur Beurteilung der Koronarreserve wurde durch die intrakoronare Verabreichung von Adenosin vor und nach Sildenafil herbeigeführt. Es fanden sich keine signifikanten Änderungen in der durchschnittlichen koronaren Spitzenflußgeschwindigkeit, im Durchmesser der Koronararterien, im Blutflußvolumen und im koronaren Gefäßwiderstand. Die Koronarreserve war in den stenosierten Gefäßen niedriger ($1,26 \pm 0,26$) als in den Referenzarterien ($2,19 \pm 0,44$) und nahm nach Sildenafil in beiden Arteriengruppen um ca. 13 % zu ($p < 0,003$). Das Verhältnis der Koronarreserve im stenosierten Gefäß zu den Referenzarterien ($0,57 \pm 14$) wurde durch Sildenafil nicht beeinflusst. Die Autoren folgern, daß Sildenafil bei Männern mit schwerer KHK keine nachhaltigen Wirkungen auf das kardiovaskuläre System ausübt [9].

In einer tierexperimentellen Arbeit mit einer künstlichen Koronarstenose konnte nach Verabreichung von Sildenafil sogar ein Anstieg des Blutflusses in der ischämischen Myokardregion nachgewiesen werden [10].

Die Blutdruckabnahmen unter 10 mg Vardenafil (Levitra®) betragen 6 mmHg systolisch bzw. 5 mmHg diastolisch [11], nach 20 mg Tadalafil (Cialis®) korrespondierend 4 bzw. 2 mmHg [12], wobei in beiden Studien ein geringer HF-Anstieg von 3 Schlägen/min bei unverändertem Doppelprodukt zu beobachten war. Invasive Untersuchungen wie unter Sildenafil [9] liegen bei letztgenannten Substanzen zur Zeit nicht vor [11, 12].

Gefahren körperlicher Belastung bei sexueller Aktivität ohne und mit PDE-5-Hemmer

Körperliche Anstrengungen, wie z. B. sexuelle Aktivitäten, können bei Patienten mit KHK Auslöser für akute koronare Ereignisse darstellen [13–15], auch wenn die Belastungsintensität nur gering bis mäßig ist [16].

So ergaben spirometrische Messungen während des Geschlechtsverkehrs durchschnittliche Belastungen von 2–3 MET's (1 MET = 3,5 ml VO_2 -Aufnahme/min/kg Körpergewicht) [17]. Andere Autoren verglichen die Belastung mit dem Gehen einer Meile in 20 Minuten bzw. dem Ersteigen von 20 Stufen in 10 sec [18]. Hellerstein und Friedmann [19] monitorisierten Männer mittleren Alters mit bekannter oder vermuteter KHK während sexueller Aktivität mit ihrem gewohnten Partner und fanden eine Durchschnittsherzfrequenz von 117 Schlägen/min. Der maximale Anstrengungsgrad während des Coitus betrug 3,3 bis 3,4 MET's und das für weniger als 30 sec [17, 19]. Entsprechend den Guidelines des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) [20] gilt, daß Patienten mit einer Leistungsfähigkeit von mindestens 5–6 MET's ohne pathologische Endstreckenveränderungen im Belastungs-EKG nur ein sehr geringes Risiko eines ischämischen Ereignisses während des Geschlechtsverkehrs haben [20], bei einer Leistungsfähigkeit unter 3 MET's ein dementsprechend höheres [20].

Selbst wenn man davon ausgeht, daß die Herz-Kreislaufbelastung beim Geschlechtsverkehr durch unterschiedlichen emotionalen Stress bzw. unterschiedliche

Sexualpraktiken individuell verschieden ist [21], entspricht sie aufgrund der Datenlage auch beim Koronarpatienten lediglich Alltagsbelastungen oder liegt mäßig darüber.

Um über den bekannten Gefährdungsgrad hinaus eventuell zusätzliche, durch PDE-5-Hemmer induzierte Herz-Kreislaufprobleme zu provozieren, wurden Ergometriestudien unter Sildenafil [22] und Vardenafil [11] bei Koronarpatienten durchgeführt. Unter Sildenafil (50 mg oder 100 mg) bzw. Placebo und nach Absetzen einer eventuellen Nitrat-Therapie wurde bei 105 Männern mit vermuteter oder verifizierter KHK eine Stressechokardiographie während einer symptomlimitierten Ergometrie im Sitzen durchgeführt. Dabei sank der systolische Ruhe-RR unter Sildenafil signifikant um 5 mmHg gegenüber Placebo ab. Nicht signifikant unterschiedlich war in beiden Fällen das Verhalten der Ruhe-HF, der max. RR systolisch und diastolisch, die max. Leistungsfähigkeit (= 4,5 MET's), die HF max (= 110 Schläge/min), ischämische Endstreckenveränderungen, Anzahl der SVES und VES sowie alle echokardiographischen Parameter inklusive „wall motion index“. Auch klinisch waren in den Parametern Müdigkeit bei Belastungsabbruch, Dyspnoe, Beinschmerzen und AP keine Unterschiede zu beobachten [22]. Bei einer reinen Ergometriestudie unter 10 mg Vardenafil kam es zu vergleichbaren Ergebnissen, die HF betrug bei Belastungsabbruch allerdings 129 Schläge/min und das Auftreten von ischämiespezifischen Endstreckenveränderungen trat im Belastungs-EKG unter Vardenafil später auf als unter Placebo [11].

Aus beiden Studien ist abzuleiten, daß Sildenafil und Vardenafil die körperliche Leistungsfähigkeit und das Herz-Kreislaufverhalten auf Belastungsintensitäten, die einem Geschlechtsverkehr entsprechen, nicht negativ beeinflussen.

Andere potentielle Gefahren durch PDE-5-Hemmer

In Tierversuchen zeigte sich, daß hohe Dosen von Sildenafil einen direkten elektrophysiologischen Effekt haben, ähnlich dem von Klasse III-Antiarrhythmika mit Verlängerung des Aktionspotentials aufgrund einer Verminderung des Repolarisationsstromes [23]. Ein verlängertes QT-Intervall kann mit „Torsades de pointes“-Tachykardien einhergehen. EKG-Veränderungen dieser Art wurden in den zuvor beschriebenen Studien mit den dabei verwendeten Dosierungen allerdings nicht beobachtet [11, 12, 22].

Die Kombination Diabetes mellitus und sexuelle Aktivität kann mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. So wurde für Vardenafil eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern beobachtet (Placebo: 1 %, 10 mg Vardenafil: 2 %, 20 mg Vardenafil: 3 %) [8].

Erhöhen PDE-5-Hemmer die kardiovaskuläre Mortalität?

130 Todesfälle wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil der FDA bis November 2001 gemeldet [24]. 77 Patienten hatten kardiovaskuläre Ereignisse, davon 41 mit erwiesenem oder vermutetem Herzinfarkt, 27 erlitten einen Herzstillstand, 6 mit kardialen Symptomen, 3 mit einer KHK [24].

Bereits in der ersten Phase der Prescription Event Monitoring-Studie wurde klar, daß die Herzinfarktrate bzw. der koronare Tod unter Sildenafil nicht höher ist als in der gleich alten, männlichen, englischen Bevölkerung und das, obwohl die Studie bei Niedergelassenen ohne exakte Definition von Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt wurde [25]. In einer FDA-Publikation wurden alle in Zusammenhang mit Sildenafil bekannten Todesfälle einer kritischen Begutachtung unterzogen und auch hier kam man zu dem Schluß, daß die Häufigkeit der Todesfälle dem einer entsprechenden männlichen Allgemeinpopulation entspricht [26]. Berichte über eine Exzeß-Sterblichkeit unter Tadalafil bzw. Vardenafil liegen zur Zeit auch aufgrund fehlender diesbezüglicher Studien nicht vor [12].

Kontraindikationen für PDE-5-Hemmer bei kardiovaskulären Erkrankungen

Sämtliche PDE-5-Hemmer potenzieren die blutdrucksenkende Wirkung von NO-Donatoren (Nitrate, Molsidomin, Nitroprussid-Natrium, „Poppers“) [8, 12]. Da NO-Donatoren die Bildung des stark gefäßerweiternden cGMP in der Gefäßmuskulatur der arteriellen Widerstandsgefäße hemmen, kann die Kombination von PDE-5-Hemmern mit einem NO-Donator zu einem bedrohlichen Blutdruckabfall führen [8, 27]. So resultierte im Tierversuch die Kombination von Sildenafil und Nitraten in einem anhaltenden Absinken von systemischem Blutdruck und koronarem Perfusionsdruck mit anhaltender Abnahme der koronaren Flußrate in Gefäßen mit einer kritischen Koronarstenose [28]. Deswegen stellt eine NO-Donatoren-Therapie eine absolute Kontraindikation für PDE-5-Hemmer dar [20, 27].

Relative Kontraindikationen sind: akute Koronarinsuffizienz, Herzinsuffizienz mit niedrigem Blutdruck, vorbestehende antihypertensive 3–4-fach-Kombinationstherapie, Pharmaka, die den Abbau bzw. die Elimination von PDE-5-Hemmern reduzieren sowie Antiarrhythmika der Klasse III [20].

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei Aortenstenose und hypertropher obstruktiver CMP, bei sehr leistungsschwachen Patienten (unter 3 MET's) bzw. Verdacht auf stumme Ischämie [8, 20, 24, 29]. Hier sollte ein Belastungs-EKG durchgeführt werden. Eine

Stress-Echokardiographie zum Nachweis einer eventuellen Ischämie erscheint nur bei fehlender Interpretation des Belastungs-EKG's sinnvoll (z. B. bei Linksschenkelblock). Bei Aufdecken einer Ischämie ist eine weiterführende invasive Diagnostik angezeigt [29].

Abschließend ist festzuhalten, daß eine unter Beachtung der Kontraindikationen verordnete PDE-5-Hemmer-Therapie mit Ausnahme eines geringen Absinkens des Blutdruckes keine relevanten kardiovaskulären Veränderungen induziert und auch keine vitale Gefährdung des Patienten nach sich zieht.

Literatur:

1. Chew KK, Earle CM, Stuckey BG, Jamrozik K, Krogh EF. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlation. *Int J Impot Res* 2000; 12: 41–5.
2. Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 41F–45F.
3. Meinhardt W, Kropman RF, Vermeig P. The influence of medication on erectile function. *Int J Imp Res* 1997; 9: 17–26.
4. O'Kane PD, Jackson G. Erectile dysfunction: is there silent obstructive coronary artery disease? *Int J Clin Pract* 2001; 55: 219–20.
5. Zusmann RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999; 83: 35C–44C.
6. Feenstra J, van Drie-Pierik RJHM, Lacle CF, Stricker BHCH. Acute myocardial infarction associated with Sildenafil. *Lancet* 1998; 352: 957–8.
7. Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Bio* 2001; 65: 1–52.
8. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors Sildenafil, Vardenafil and Tadalafil. *Review of the literature. Eur J Med Res* 2002; 7: 435–46.
9. Hermann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of Sildenafil in men with severe coronary artery disease. *NEJM* 2000; 342: 1622–6.
10. Traverse JH, Chen YD, Du R, Bache RJ. Cyclic nucleotide phosphodiesterase type 5 activity limits blood flow to hypoperfused myocardium during exercise. *Circulation* 2000; 102: 2997–3002.
11. Thadani U, Smith W, Nash ST, Bittar N, Glasser SF, Narayan P, Stein RA, Larkin S, Mazzu A, Tota R, Pomeranz K, Sundaresan P. The effect of Vardenafil: a potent and highly selective PDE-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with CAD. *JACC* 2002; 40: 2006–12.
12. Emmick JT, Stuewe SR, Mitchel M. Overview of the cardiovascular effects of Tadalafil. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl H): H32–H47.
13. Masters AM, Jaffee HL. Factors in the onset of coronary occlusion and coronary insufficiency: effort, occupation, trauma and emotion. *JAMA* 1952; 148: 794–8.
14. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86: III30–III42.

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Schmid

Geboren 1949 in Klagenfurt. Von 1967 bis 1974 Medizinstudium an der Universität Graz. 1975 Assistent am Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Graz. Von 1976 bis 1982 Ausbildung an der Medizinischen Universitätsklinik Graz mit Schwerpunkt Sportmedizin und Kardiologie. 1978 sowie 1982 bis 1984 Studienaufenthalte am Zentrum für Innere Medizin in Freiburg/Breisgau, ärztlicher Betreuer der Deutschen Schilanglauf-Nationalmannschaft. Von 1984 bis 1988 Ärztlicher Leiter des Herz-Kreislauf-Rehabilitationszentrums in Groß Gerungs. Seit 1988 Ärztlicher Leiter des Herz-Kreislauf-Rehabilitationszentrums der Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter (BVA) in Bad Schallerbach. 1992 Berufung auf den Lehrstuhl für Sportmedizin an der Universität Ulm (abgelehnt).



Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Schmid ist deutscher und österreichischer Facharzt für Innere Medizin sowie Zusatzfacharzt für Kardiologie und Interne Sportheilkunde. Er ist Autor bzw. Co-Autor von über 300 Veröffentlichungen (davon eine Monographie in Form eines Lehrbuches), Träger diverser wissenschaftlicher Preise und Mitglied verschiedener nationaler und internationaler Fachgesellschaften, im Editorial-Board nationaler und internationaler Fachzeitschriften, Past-Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention.

15. Muller JE, Mettleman A, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. *JAMA* 1996; 275: 1405–9.
16. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 835–7.
17. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1745–8.
18. Jackson G. Sexual intercourse and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86: 35F–37F.
19. Hellerstein HK, Friedmann EH. Sexual activity and the post coronary patient. *Arch Intern Med* 1970; 125: 987–99.
20. Cheitlin MD, Hutter AM jr, Brindis RG. Use of sildenafil (viagra) in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 99: 168–77.
21. Chen Y, Du R, Traverse JH, Bache RJ. Effect of sildenafil on coronary active and reactive hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2319–H2325.
22. Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, Leckel M, Pellikka PA. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. *JAMA* 2002; 287: 719–25.
23. Geelen P, Drolet B, Rail J, Daleau P, Rousseau G, Cardinal R, O'Hara G, Turgeon J. Sildenafil (Viagra) prolongs cardiac repolarisation by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Circulation* 2000; 102: 275–7.
24. Postmarketing safety of Sildenafil citrate (viagra). US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Available at: <http://www.verity.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm> Accessed Nov. 20; 2001
25. Shakir SAW, Wilton LV, Boshier A. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001; 322: 651–2.
26. Wysowski DK, Varinas E, Swartz L. Comparison of reported and expected death in sildenafil (viagra) users. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1331–4.
27. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russel RO, Zusmann RM. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease: American College of Cardiology/American Heart Association. *JACC* 1999; 33: 273–82.
28. Ishikura F, Beppu S, Hamada T, Khandheria BK, Seward JB, Nehra A. Effects of Sildenafil citrate (viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation* 2000; 102: 2516–21.
29. Marwick Th. Safe sex for men with Coronary artery disease. Exercise, Sildenafil, and risc of cardiac events. *JAMA* 2002; 287: 766–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)