

## UROLOGIA

# USO DEL SILDENAFIL EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR.

Fernando Gómez Villalobos\*

## SUMMARY

**Sidenafil is an effective medicine which works for erectile dysfunction. From the very beginning, some anecdotal cases have been reported which suggested some kind of association between this medicine and coronary adverse effects. Several clinical essays have studied some of the negative effects from this drug in the cardiovascular system. Not even one research has reported an increment in the use of this medicine with coronary adverse effects. Princeton's Consensus of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease establishes the clinical guidance according to the real facts. It emphasize in the accurate**

**patient's stratification before starting or resuming sexual activity**

## USO DEL SILDENAFIL EN PACIENTES CON RIESGO CARDIO- VASCULAR

El Sildenafil es el primero de una nueva clase de medicamentos efectivos para el tratamiento de disfunción erétil, es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5) el cual originalmente fue investigado como un medicamento antianginoso<sup>12</sup>. La DE es común en los hombres con EC.

La introducción del Sildenafil ha aumentado el interés sobre los riesgos de la actividad sexual en los pacientes con EC y de la seguridad del Sildenafil en estos pacientes<sup>15</sup>. Los hombres con EC frecuentemente experimentan DE, esto debido a que las erecciones son dependientes del flujo sanguíneo de los arterias, las cuales se afectan por la aterosclerosis. De hecho, la EC y la DE comparten muchos factores de riesgo, incluyendo la edad, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y el fumado. La evidencia actual sugiere que muchos de los hombres que padecen de DE pueden tener EC

\* Médico General, Costa Rica.

Descriptores: Disfunción Erétil. Enfermedad Coronaria. Sildenafil. Infarto al Miocardio

Abreviaturas: DE: Disfunción Erétil, EC: Enfermedad Coronaria. ECV: enfermedad cardiovascular. FDE5: fosfodiesterasa 5.

preexistente, o al menos un factor de riesgo cardiovascular<sup>15</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El Sildenafil actúa relajando al músculo liso de las arterias peneanas permitiendo el llenado del cuerpo cavernoso, el cual comprime el retorno venoso del pene contra la túnica albugínea, disminuyendo el flujo venoso y permitiendo la erección. La relajación del músculo liso es secundaria a la disminución del calcio intracelular mediado por el acumulo del segundo mensajero guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que se produce gracias a la activación de la guanilato ciclase por medio del óxido nítrico producido por las células endoteliales durante la estimulación sexual. El factor

limitante de este proceso es la degradación del cGMP, por la enzima fosfodiesterasa 5 (phosphodiesterase 5, FDE5) presente en altas concentraciones en el pene. El Sildenafil facilita la erección gracias a su alta especificidad y potencia como inhibidor de la FDE5. Menores concentraciones de FDE5 se pueden encontrar en las arterias alrededor del organismo, en las vísceras y tráquea, y plaquetas. Se han identificado varios tipos de FDE, el Sildenafil tiene un poder inhibidor menor en estas isoenzimas<sup>5</sup>.

## EFFECTOS EN LA PRESIÓN SANGUÍNEA, FRECUENCIA CARDIACA Y ELECTROFISIOLOGÍA

Cuando se hace una infusión intravenosa de 80 mg de Sildenafil

en voluntarios sanos sin enfermedad cardiovascular, las presiones sistólicas disminuyen en promedio 9,2 mm Hg y las presión diastólica en un promedio de 6,7 mm Hg. Estos efectos son transitorios, y las medidas de la presión sanguínea retornan a lo normal dentro de 5 horas después de la administración. Aunque hay una reducción en la resistencia vascular sistémica, la frecuencia cardiaca no se afecta. Cuando se administraron dosis de 100, 150 y 200 mg en voluntarios sanos, la presión disminuyó en promedio 10/7 mm Hg, con el cambio máximo ocurriendo en 3 horas. Los sujetos no demostraron hipotensión ortostática<sup>3</sup>. Cambios significativos del intervalo QT no han sido observados en estudios con Sildenafil<sup>3</sup>.

## Efectos Adversos: Fuente 4

Efectos vasodilatadores	Cefalea (16%), enrojecimiento facial (10%), rinitis (4%), mareos (2%), hipotensión (2%), hipotensión postural (2%)
Efectos gastrointestinales	Dispepsia y Reflujo gastroesofágico (7%).
Anormalidades visuales	Visión azul-verdosa, visión borrosa, aumenta la percepción de la luz.
Efectos musculoesqueléticos	Mialgias. No se han reportado cambios en los valores séricos de la creatina fosfokinasa o en la electromiografía

## Contraindicaciones y Precauciones: Fuente 20

Contraindicaciones	Precauciones
1-Uso concomitante de Nitratos. 2-Retinitis pigmentosa.	1-Pacientes con EC activa. 2-Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de eyección baja. 3-Pacientes que utilizan múltiples drogas para el control de su Hipertensión. 4-Pacientes que toman drogas que prolongan la vida media del Sildenafil (inhibidores de la citocromo P450 3A4). 5-Pacientes con Insuficiencia Renal o Insuficiencia Hepática.

## EFECTOS DEL SILDENAFIL EN EL PACIENTE CON FACTORES DE RIESGO Y ECV

Desde su aprobación en marzo de 1998, han habido reportes de efectos cardiovasculares adversos con el uso del Sildenafil (incluyendo infarto al miocardio, muerte súbita, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente isquémico transitorio). Sin embargo no se ha demostrado una relación causal entre las muertes y el medicamento. No es posible determinar si estos eventos son causados por el Sildenafil directamente, por la actividad sexual, enfermedad cardiovascular preexistente o una combinación de estos factores<sup>15</sup>. Sin embargo una gran cantidad de evidencia ahora indica que el Sildenafil en general tiene un prospecto de seguridad bastante bueno en pacientes con disfunción eréctil y enfermedad cardiovascular<sup>17</sup>. Un estudio realizado por Herrman et al en el año 2000 reunió 14 pacientes con estenosis severa ( $>70\%$ ) de al menos una de las arterias coronarias, a los pacientes se les programó una revascularización coronaria y se les dio Sildenafil, la administración produjo una disminución de menos del 10% en la presión arterial, no hubo cambios significativos en la frecuencia cardiaca, en la fracción

de eyeción, en el diámetro de las arterias coronarias, el flujo coronario o la resistencia vascular coronaria. En ninguno de los pacientes se registró hipotensión sintomática ni dolor precordial<sup>14</sup>. Conti y colaboradores en 1999, hicieron un estudio retrospectivo acerca de la seguridad del Sildenafil en 11 ensayos clínicos. 3672 pacientes aleatoriamente recibían Sildenafil o placebo por períodos que variaban de 4 a 24 semanas en 11 estudios a doble ciego, 357 (10%) de los pacientes eran cardiópatas que no ingerían nitratos. Tanto el grupo de pacientes con enfermedad isquémica del corazón como los pacientes control, mostraron los mismos efectos adversos: dolor de cabeza, flushing y dispepsia. La incidencia de efectos cardiovasculares nocivos fue de 7% en el grupo del Sildenafil versus 10% en el grupo placebo<sup>6</sup>. Mittleman y colaboradores investigaron los resultados de 53 estudios de ensayos clínicos con Sildenafil, incluyendo 30 estudios a doble ciego y otros 23 abiertos con períodos de tratamiento entre 6 semanas a 2 años. El total de exposición fue de 543 pacientes/año para el placebo y 6884 pacientes/año para el Sildenafil. A la hora de calcular la proporción de eventos por 100 pacientes/año, no hubo diferencia estadísticamente significativa de infarto al miocardio o muerte por causa cardiovascular entre

las personas que ingerían placebo o el grupo que ingería Sildenafil. De hecho, las tasas de infarto al miocardio fueron de 1,11 por 100 pacientes/años para el grupo que tomaba placebo y de 0,80 por 100 pacientes/años para los pacientes tratados con Sildenafil, con tasas de muerte de 0,74 para los pacientes del grupo placebo y de 0,42 para los pacientes que utilizaban Sildenafil<sup>17</sup>. Arruda-Olson et al en el 2002 condujeron un estudio en 105 pacientes con algún grado de enfermedad coronaria ( $>50\%$  de estenosis de alguna arteria epi-cárdica mayor o paciente con historia de infarto al miocardio de mas de 8 semanas), los pacientes se dividieron en dos grupos, 55 primero recibieron Sildenafil y después placebo, el otro grupo de 50 recibieron placebo y después Sildenafil. Los individuos recibieron una dosis 1 hora antes de hacer ejercicio en una bicicleta estacionaria de resistencia y fueron monitorizados por medio de ecocardiografía, 15 de los pacientes (14%) tenían historia de infarto al miocardio previo. Durante el ejercicio, la disnea o la angina se presentó en 69 de los pacientes que tomaron Sildenafil y en 70 de los pacientes que usaron placebo, en ninguno de los pacientes ocurrió infarto al miocardio o muerte<sup>1</sup>. Halcox et al en un estudio publicado en el 2002, reclutaron 24 pacientes con enfermedad arterial coronaria de los cuales 6

tenían estenosis de más del 50% en una de las coronarias, 9 tenían dos coronarias estenosadas y 9 tenían estenosis de los tres grandes vasos coronarios, se comparó el desempeño del ejercicio en los pacientes después de haber tomado Sildenafil y después de haber tomado placebo en diferentes días, cuando los pacientes tomaron Sildenafil el tiempo de inicio de la angina y de los cambios electrocardiográficos inducidos por el ejercicio se prolongó, mejorando el desempeño de la actividad física<sup>13</sup>. Fox et al en un estudio del 2003, tuvo como objetivo observar si en pacientes con angina estable crónica y disfunción eréctil tomando Sildenafil, se afectaba su tolerancia al ejercicio o el momento en que aparecía la angina inducida por el ejercicio, se experimentó con 74 pacientes que tomaban Sildenafil y 70 que tomaban placebo, la tolerancia al ejercicio no se vio afectada por el uso del Sildenafil, incluso en este pequeño estudio los pacientes con tratamiento presentaron un mejor tiempo de inicio de la angina inducida por el ejercicio<sup>11</sup>. En el 2001 Patrizi et al reclutaron 14 pacientes con estenosis de >70% en al menos una de las arterias coronarias mayores, 7 de ellos tenía la estenosis en uno de los vasos, 6 en 2 de los vasos, 1 de los pacientes presentaba estenosis en los 3 vasos, además 2 de ellos habían tenido infarto al miocardio,

a los pacientes se les solicitó hacer ejercicio mientras eran monitorizados por electrocardiografía, no hubo diferencias en el momento de la aparición de angina en los pacientes tomando placebo o Sildenafil, no se presentó ningún efecto cardiaco adverso<sup>20</sup>. Debusk et al, realizaron un estudio a doble ciego en el 2004, donde se incluyeron pacientes con riesgo cardiovascular leve a intermedio de acuerdo a las normas del primer consenso de Princeton, las enfermedades concomitantes fueron: 58 pacientes hipertensos, 38 habían sido sometidos a un bypass coronario, 37 habían tenido un infarto con al menos más de 8 semanas de antigüedad, 91 dislipidémicos y 21 diabéticos. 76 pacientes tomaban placebo mientras 75 ingerían Sildenafil. Durante este estudio, 47% de los pacientes con Sildenafil presentaron efectos adversos y un 32% de los que tomaban placebo los presentaron, la dispepsia (4 pacientes = 5,3%) fue la queja más frecuente entre el grupo que tomaba placebo mientras que en el grupo que recibía Sildenafil, los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea (6 pacientes 8,1%) y enrojecimiento facial (6 pacientes = 8,1%). La angina se reportó en 2 pacientes (2,6%) que tomaban placebo, mientras que solo 1 paciente del grupo del Sildenafil (1,4%) la presentó<sup>7</sup>. Finck et al publicaron una revisión sistemá-

tica y un meta-análisis en el 2002 que reunió datos de 27 ensayos clínicos de pacientes con DE. 4240 recibieron tratamiento con Sildenafil versus 2707 pacientes que ingerían placebo, la edad media de los pacientes fue de 55 años y el 21% tenía más de 65 años. El 28% de los pacientes eran hipertensos, el 22% diabéticos y el 10% tenía estenosis de alguna de las arterias coronarias. El infarto al miocardio ocurrió en 6 de los pacientes del grupo de Sildenafil (0,1%), mientras que 6 pacientes del grupo placebo sufrieron infarto al miocardio (0,2%). El número de muertes reportado fue de 0,1% para ambos grupos, todas las muertes ocurrieron al menos 7 días después de la última dosis del medicamento<sup>10</sup>. Mittleman et al (2005) en su estudio a gran escala analizaron el riesgo de infarto al miocardio en el período de entre 6 a 24 horas después de tomar Sildenafil en 9317 hombres enrolados en 80 ensayos clínicos de 1993 al 2000. Un total de 69 infartos se registraron, pero solo 22 de estos se dieron entre las primeras 24 horas después de haber tomado el medicamento. El promedio de tiempo entre la última dosis de Sildenafil y el infarto al miocardio fue de  $14 \pm 2.9$  días. En base a estos datos los autores concluyeron que el riesgo absoluto de tener un infarto asociado temporalmente al uso de Sildenafil, y presumiblemente a la actividad

sexual, no es significativo<sup>18</sup>. En Suecia en el año 2000, en un estudio multilcéntrico de 224 pacientes (edad media 62 años) con DE y ECV, los voluntarios tomaron Sildenafil por 12 semanas. El 50% de los pacientes tenían al menos dos factores de riesgo cardiovascular, más del 80% sufría de hipertensión, el 20% tenía un infarto al miocardio documentado y al 20% se le había diagnosticado estenosis coronaria severa, ninguno de ellos tomaba nitratos. El 71% de los pacientes mejoró su actividad sexual en comparación con el 2% de los que tomaban placebo; y a parte del flushing no se observó ningún efecto cardiovascular adverso<sup>19</sup>.

## ACTIVIDAD SEXUAL Y RIESGO CORONARIO

El tratamiento farmacológico de la disfunción erétil en los pacientes con enfermedad cardiovascular es complicado por el aumento del riesgo de infarto al miocardio relacionado con la actividad sexual, independientemente del tratamiento. La actividad sexual aumenta hasta 3 o 4 tasas metabólicas basales (TME) y aumenta la actividad simpática durante la actividad sexual aumentando la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Sin embargo el riesgo absoluto de infarto al miocardio durante o después de 2 horas de finalizado el acto sexual es bajo<sup>8</sup>. El acto sexual también puede inducir trastornos del ritmo cardíaco, probablemente como consecuencia del estrés físico y emocional (presumiblemente por activación

simpática)<sup>9</sup>. Como la relación sexual es un esfuerzo físico, la prueba electrocardiográfica de esfuerzo es capaz de someter al paciente a un estrés energético similar al del coito, se presume, en general, que si durante la prueba el sujeto alcanza los 5 o 6 TMEs sin que ocurran arritmias ni aparezcan manifestaciones de isquemia, lo más probable es que ese hombre no esté en riesgo alto de desarrollar isquemia durante el acto sexual normal o en condiciones estándar. En caso de que el electrocardiograma en esfuerzo no proceda, se puede efectuar un ecocardiograma en estrés con fármaco o marcapasos artificial o bien una exploración nuclear del miocardio durante provocación farmacológica<sup>9</sup>. La carga energética que requiere o consume el hombre durante el coito es variable<sup>2</sup>.

### Clasificación de Riesgo. Fuente: 16.

ACTIVIDAD SEXUAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		
GRADO DE RIESGO	CATEGORÍA DE E.C.V.	RECOMENDACIONES
BAJO	Asintomáticos con <3 factores de riesgo de Enf. Coronaria, Hipertensión controlada Angor estable, moderado, Revascularización satisfactoria, Infarto no complicado pasadas 6-8 semanas. Moderada Enf. Valvular. Fracaso cardíaco congestivo DVI=NYHA *Clase I	Generalistas Terapias de primera línea  Evaluaciones intervalos regulares 6-12 meses
INTERMEDIO	≥3 factores de riesgo mayores. Angor estable, moderado. Reciente infarto (entre 2-6 semanas) FCC/DVI=NYHA Clase II.	Precisan estudios cardiovasculares (test de esfuerzo, ecocardiograma) Revaloración de categoría (alto o bajo riesgo) según resultados del estudio cardiovascular
ALTO	Angor inestable o refractario Hipertensión no controlada FCC/DVI=NYHA Clase III. Infarto (<2 semanas). Arritmias de alto riesgo. Otras condiciones de alto riesgo.	Prioridad manejo por cardiólogo Tratamiento diferido según evolución

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CORONARIO EN PACIENTES CON DE

En la primera conferencia del consenso de Princeton, que se realizó en 1999, se evaluó la evidencia científica que relacionaba la actividad sexual y el riesgo cardiovascular. Recientes estudios epidemiológicos, han demostrado la asociación entre la disfunción endotelial, los factores de riesgo cardiovascular y la disfunción sexual. El segundo consenso de Princeton se llevó a cabo en junio del 2004. Las recomendaciones actualizadas fueron formuladas por un panel tras la presentación de cada tema por un investigador experto, basado en los estudios recientes. Las recomendaciones finales fueron aprobadas por consenso unánime. Los expertos reafirmaron las recomendaciones originales, y algunos de los aspectos fueron clarificados e incluso expandidos. Los pacientes los podemos clasificar de acuerdo a su riesgo cardiovascular en 3 categorías: Bajo riesgo, Modérado riesgo, Alto riesgo<sup>16</sup>.

**Bajo Riesgo:** los pacientes de bajo riesgo son aquellos en los que la actividad sexual no representa un riesgo significativo desde el punto de vista cardiaco. En base al conocimiento actual, la mayoría de estos pacientes no necesitan estudios cardiovasculares especializados, y la actividad sexual se puede recomendar. Salvo excepciones:

- Angina estable leve: en la mayoría de los pacientes, la

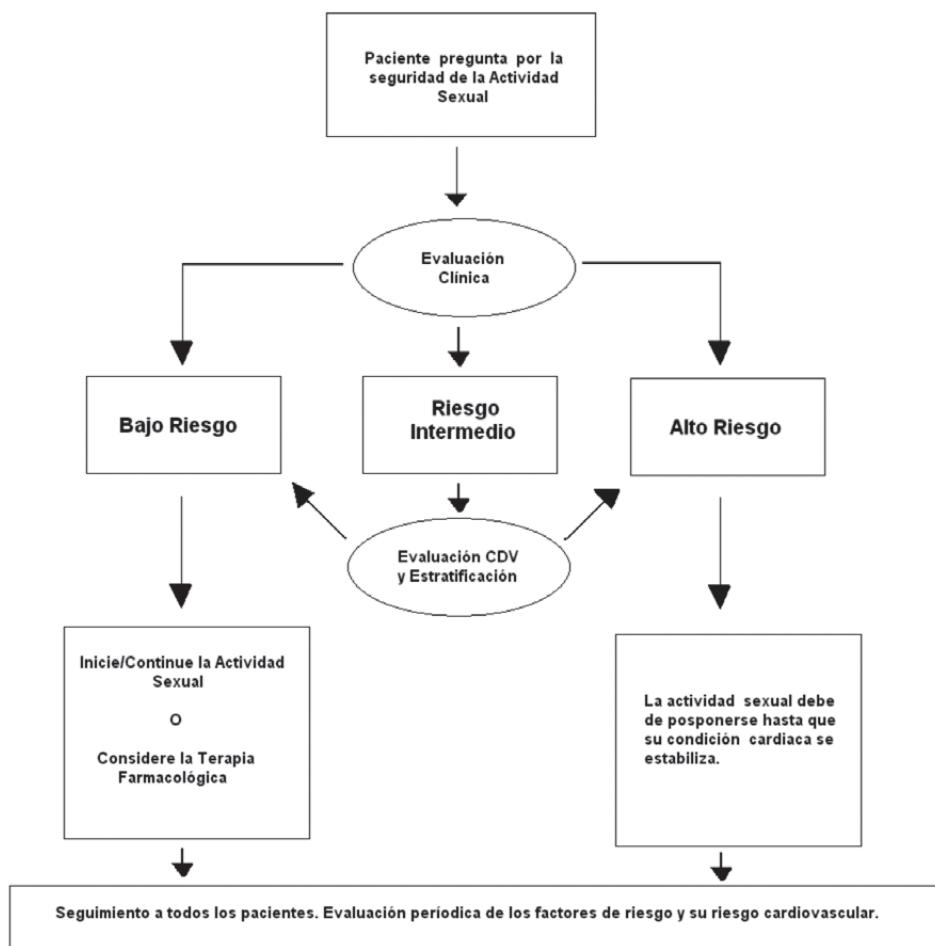
reserva funcional es mayor que la requerida por la actividad sexual. Sin embargo, en estos pacientes se recomienda estudiarlos porque la angina leve no excluye enfermedad coronaria severa.

- Post-revascularización: el riesgo coronario durante la actividad sexual después de un bypass coronario o una intervención coronaria percutánea es inversamente proporcional a la efectividad de la revascularización. La prueba de esfuerzo puede ser necesaria para determinar el grado de isquemia residual.
- Infarto al Miocardio Previo (>6

a 8 semanas de antigüedad): aquellos pacientes que son actualmente asintomáticos o fueron revascularizados y previamente sufrieron un infarto tienen bajo riesgo de sufrir un evento cardiaco durante el coito.

Otras condiciones: pacientes con pericarditis, prolapo de la válvula mitral, fibrilación atrial con repuesta ventricular controlada no tienen alto riesgo, pero sin embargo su manejo debe ser individualizado. Esto debido a que la información hasta ahora publicada no provee suficiente evidencia en relación a estos pacientes.

### Esquema de Evaluación del paciente con DE y EC. Fuente: 16



**Pacientes de Alto Riesgo:** la condición de estas pacientes es suficientemente severa o inestable, el acto sexual puede provocar síntomas de moderada a severa intensidad. Estos pacientes deben ser referidos al cardiólogo para su abordaje y manejo. La actividad sexual se debe de posponer hasta la estabilización de estos pacientes. Se incluye la Cardiomiopatía Hipertrófica.

**Riesgo Intermedio o Indeterminado:** el riesgo cardíaco no se conoce. Requieren abordaje por un cardiólogo para determinar si su riesgo es alto o bajo.

Pacientes con secuelas no cardíacas de atherosclerosis: pacientes con enfermedad arterial periférica, historia de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio tienen mayor riesgo de infarto. Es necesaria la valoración cardiológica<sup>16</sup>.

## CONCLUSIÓN

El Sildenafil según la evidencia actual, es un medicamento seguro y eficaz para el tratamiento de la disfunción eréctil, tanto en pacientes sanos como cardiópatas. No se ha podido demostrar una relación causal entre la aparición de eventos cardiovasculares severos y su utilización. Incluso en ciertos estudios, mejora la tolerancia al ejercicio durante su uso. Todo paciente que solicite consejo sexual al médico, ya sea conocido

sano, cardiópata o presente uno o mas factores de riesgo coronario debe ser estratificado por historia clínica, y de ser necesario debe ser referido para valoración cardiológica.

## RESUMEN

El Sildenafil es un medicamento que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la disfunción eréctil. Desde su aparición se han reportado casos anecdoticos que sugerían la asociación entre el medicamento y efectos coronarios adversos. Múltiples ensayos clínicos han estudiado los efectos del fármaco en el sistema cardiovascular. Ninguno ha reportado un incremento de eventos cardíacos adversos al utilizar el medicamento. El consenso de Princeton de Disfunción Eréctil y Enfermedad cardiovascular establece las guías clínicas según la evidencia existente, e insiste en la adecuada estratificación del paciente antes de iniciar/continuar la actividad sexual.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- 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: a randomised crossover trial. *JAMA* 2002;287:719-25.
- 2- Canales JM, Bustamante F-Uso de sildenafil en hombres con cardiopatía coronaria: Consideraciones clínicas y epidemiológicas Revista Mexicana de Cardiología Abril - Junio 1999 Vol 10, Número 2 pp 85 - 89
- 3- Carson C. Cardiac Safety in Clinical Trials of Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:37M-41M)
- 4- Cheitlin M, Cochran A, Hutter A, Brindis R, Ganz P, Kaul S, Russell R, Zusman R. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273-82.
- 5- Cheitlin M, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO et al. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease: AHA/ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Card* 1999; 33: 273-82.
- 6- Conti C, Pepine C, Sweeney M Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *American Journal of Cardiology*, 1999, 83,Sup 1 29-34
- 7- DeBusk R, Pepine C, Glasser D, Shpilsky A, DeRiethal H, Sweeney M. Efficacy and Safety of Sildenafil Citrate in Men With Erectile Dysfunction and Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2004;93:147-153
- 8- Drgo K. Montague, Jonathan P. Jarow, Gregory A. Broderick, Roger R. Dmochowski, Jeremy P.W. Heaton, Tom F. Lue, Aaron J. Milbank, Ajay Nehra, Ira D. Sharlip. American Urological Association. Management of Erectile Dysfunction. Chapter 1 with Appendix: Diagnosis and Treatment Guideline. 2005. Disponible en: <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/edmgmt/chapter1.pdf> año 2006
- 9- Drory Y, Fisman EZ, Shapira Y, Puines A. Ventricular arrhythmia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 992-4.
- 10- Fink H, Mac Donald M, Rutks I, Nelson D, Wilt T. Sildenafil for Male Erectile Dysfunction A Systematic Review and Meta-analysis *Arch Intern Med* 2002, 162; 1349
- 11- Fox K, Thadani U, Ma P, Nash, Keating Z, Czorniak M, Gillies H, Keltai M. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina

European Heart Journal (2003) 24, 2206-2212

12- Guimarães A, Bolívar M, Rizzi O, Zilli E, Luna R. Use of Sildenafil in Patients with Cardiovascular Disease Arq Bras Cardiol 1999; 73: 38-42

13- Halcox J, Nour K, Zalos G, Mincemoyer R, Waclawiw M, Rivera C et al. The Effect of Sildenafil on Human Vascular Function, Platelet Activation, and Myocardial Ischemia J Am Coll Cardiol, 2002; 40:1232-1240

14- Herrmann H.C, Chang G, Klugherz B. D., Hemodinamic Effects of Sildenafil in Men with Severe Coronary Artery Disease. NEJM 2000, 342:1622-1626.

15- Kloner Robert A.. Sex and the Patient with Cardiovascular Risk Factors: Focus on Sildenafil *Am J Med*. 2000;109(9A):13S-21S

16- Kostis J, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett A, Carson C, Cheitlin M et al. Sexual Dysfunction and Cardiac Risk (the Second Princeton Consensus Conference. *Am J Cardiol* 2005;96:313-321

17- Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J. Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int J Clin Pract* 2003;57:597-600.

18- Mittleman M, Maclure M, Glasser D. Evaluation of Acute Risk for Myocardial Infarction in Men Treated With Sildenafil Citrate *Am J Cardiol* 2005; 96: 443-446

19- Olsson A. Sildenafil appears safe for men with cardiovascular disease but further study is recommended. *Geriatrics*; 2000;55: 69-70.

20- Patrizi R, Leonardo F, Pelliccia F, Chierchia SL, Galetta P, Cerquetani E, et al. Effect of sildenafil citrate upon myocardial ischemia in patients with chronic stable angina in therapy with beta-blockers. *Ital Heart J* 2001; 2 (11): 841-844)