

Was Anästhesisten über Viagra wissen sollten

What Anaesthesiologists should know about Viagra®

P.J. Kulka¹, M. Tryba², A. Joist¹ und J. Jakschik¹

¹ Anästhesieabteilung, Prosper-Hospital, Recklinghausen (Chefarzt: Prof. Dr. P.J. Kulka)

² Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Kassel gem. GmbH (Chefarzt: Prof. Dr. M. Tryba)

► **Zusammenfassung:** Der Phosphodiesterase-V-Inhibitor Sildenafil (Viagra®) hat die Therapie der erektilen Dysfunktion revolutioniert. Studien belegen, dass Sildenafil den pathologisch erhöhten pulmonal-arteriellen Blutdruck signifikant senkt und damit eine neue Therapieoption für Patienten mit pulmonaler Hypertension darstellt. Sildenafil verbessert die Koronarfunktion, reduziert die Expression thrombozytärer GP-IIb-IIIa-Rezeptoren und hat in therapeutischen Dosierungen keine negativen Effekte auf das kardiale Reizleitungssystem. Die Arrhythmieeigung im Rahmen von Myokardischämien wird gedämpft. Bei gleichzeitiger Gabe von NO-Donatoren muss mit dem Auftreten starker und lang anhaltender Blutdruckabfälle gerechnet werden. Die Magenentleerungszeit wird nach Sildenafilaufnahme verlängert. Im Tierversuch besaß Sildenafil antinozizeptive Eigenschaften.

► **Schlüsselwörter:** Viagra – Sildenafil – Phosphodiesterasehemmer – Erektile Dysfunktion – Pulmonale Hypertonie – Anästhesie.

► **Summary:** The phosphodiesterase V inhibitor sildenafil (Viagra®) has revolutionised the treatment of erectile dysfunction. Studies have shown that sildenafil significantly lowers elevated pulmonary artery pressure, and is thus a new therapeutic option for patients with pulmonary hypertension. Sildenafil also improves coronary function, reduces the expression of thrombocytic GP IIb/IIIa receptors and, at therapeutic doses, has no adverse effects on the cardiac conduction system. In the ischaemic heart it has been shown to have antiarrhythmic potential. The co-administration of NO donors may induce severe and long-lasting hypotension. The use of sildenafil prolongs gastric emptying. In animal studies sildenafil has been found to have antinociceptive properties.

► **Keywords:** Viagra – Sildenafil – Phosphodiesterase Inhibitors – Erectile Dysfunction – Pulmonary Hypertension – Anaesthesia.

Einleitung

Sildenafil (Viagra®) wurde seit 1993 klinisch geprüft und 1998 in den Markt eingeführt. Viagra hat viele

Therapieoptionen der erektilen Dysfunktion wie die Injektion von Papaverin in den Penischaft oder die Implantation von Penisprothesen entbehrlich gemacht. Pharmakologisch gehört Sildenafil zur Gruppe der Phosphodiesterase V-Inhibitoren. Die Wirkung tritt mit einer Latenz von 30 Minuten ein und hält für ca. 4 Stunden an. Seit 1998 haben nach Angaben von Pfizer 16 Millionen Patienten von Viagra Gebrauch gemacht. Pro Sekunde werden weltweit 9 Tabletten verkauft. Nach einer in den Niederlanden durchgeführten epidemiologischen Untersuchung [1] wissen wir, dass sich mehr als 60% aller Viagranutzer im Alter zwischen 50 und 70 Jahren befinden. 13,8% der Nutzer sind älter als 70 und 23% jünger als 50 Jahre. Die Tatsache, dass mehr als 30% der Viagranutzer Herz-Kreislauf-wirksame Medikamente einnehmen und 15% Insulin oder orale Antidiabetika als Ko-Medikation verwenden, verdeutlicht, dass es sich um eine Gruppe mit erheblichen Begleiterkrankungen handelt. Dies verwundert insofern nicht, als Erkrankungen, die mit Arteriosklerose oder endothelialer Dysfunktion einhergehen, in ca. 70% der Fälle mit erektiler Dysfunktion vergesellschaftet sind [2].

Wirkungsmechanismus

Bis heute sind 11 Phosphodiesterase-Isoformen differenziert worden [3]. Während die Phosphodiesterase III, die von Substanzen wie Milrinone oder Enoximone gehemmt wird, mit hoher Konzentration im Herzmuskel, in Gefäßmuskelzellen und Thrombozyten vorkommt, findet sich die Phosphodiesterase V mit hoher Konzentration im Corpus cavernosum sowie ebenfalls in Thrombozyten und Gefäßmuskelzellen. Sexuelle Stimulation ist auch nach dem Gebrauch von Viagra eine notwendige Voraussetzung für die Erektion. Sexuelle Stimuli lösen im zentralen Nervensystem die Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter (Dopamin, Oxytocin, Noradrenalin, Serotonin, Melanocortin, Vasopressin, ACTH) aus. Daraufhin werden cholinerge und nicht-adrenerge, nicht-cholinerge parasympathische (NANC) Nerven stimuliert. Über cholinerge Nervenendigungen wird in Endothelzellen des Schwellkörpers die NO-Synthase stimuliert. Das entstehende NO führt über eine Konformationsänderung des membranständigen G-Proteins zur Aktivierung der ►

► Guanylatcyclase, wodurch die energiereiche Verbindung 3'5 c-GMP entsteht. Dieser Prozess wird durch aus NANC-Nerven freigesetztes NO unterstützt. NANC-Nerven schütten darüber hinaus außerdem das sog. vasoaktive intestinale Peptid (VIP) aus, das über die Stimulation der Adenylatcyclase die Synthese von 3'5 c-AMP induziert. Die beiden energiereichen Phosphate aktivieren die Proteinkinase G und A, wodurch eine Reihe membranständiger Proteine phosphoryliert werden. Kaliumkanäle werden geöffnet, Kalium strömt in den Extrazellulärraum. Die hierdurch ausgelöste Hyperpolarisation des Zellinneren behindert den Ca^{++} -Einstrom und führt so zu Relaxation und Erektion.

Nebenwirkungen

Sildenafil inhibiert die Phosphodiesterase V mit hoher Spezifität [3]. Klassische Nebenwirkungen bestehen im Auftreten von Hautrötung, Kopfschmerzen, Dyspepsie, Schwellung der Nasenschleimhaut und Farbsehstörungen. Bis Januar 2002 wurden dem "adverse event reporting system" der FDA 274 Fälle (= 2,2% aller gemeldeten Zwischenfälle) berichtet, in denen im Zusammenhang mit dem Sildenafilgebrauch psychologische/psychiatrische Nebenwirkungen auftraten, wie Schwindel, Angstneurosen, Depressionen, Verwirrheitszustände bis hin zu aggressivem Verhalten, was in 27 Fällen sogar den Tod eines Menschen durch Mord oder Selbsttötung nach sich zog [4]. Für Aufsehen sorgten in erster Linie Kasuistiken, in denen über das Auftreten von Myokardinfarkten im Zusammenhang mit der Sildenafilinnahme berichtet wurde [5-10]. Darüber hinaus liegen einige Fallberichte vor, in denen Sildenafil für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen verantwortlich gemacht wurde [11-13].

Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass die Sicherheit von Viagra im Speziellen bei Einnahme durch kardiale Risikopatienten hinterfragt wurde [2,14]. Nach einer Untersuchung von Drory et al. [15] sind die hämodynamischen Reaktionen im Rahmen des Geschlechtsverkehrs erheblich. An einer Untersuchung an 276 Männern mit vorangegangenen Myokardinfarkt wurden während des Geschlechtsverkehrs maximale Herzfrequenzen von 118-185 bpm, systolische Blutdruckanstiege von bis zu 80 mmHg und diastolische Anstiege von bis zu 50 mmHg gemessen. Bei 33% der Patienten wurden Myokardischämien festgestellt, von denen wiederum 33% mit pectanginösen Beschwerden einhergingen. Fragt man, inwieweit sexuelle Aktivität beim kardialen Risikopatienten die Wahrscheinlichkeit akuter Koronarsyndrome erhöht, so kann man nach dem

Ergebnis mehrerer epidemiologischer Studien trotz der beobachteten Kreislaufreaktionen davon ausgehen, dass sexuelle Aktivität das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auch bei kardialen Risikopatienten nicht erhöht. In einer Untersuchung an 1.774 Infarktpatienten war Geschlechtsverkehr in 0,9% der Fälle der wahrscheinliche Infarktauslöser [16,17]. Das relative Risiko, einen Infarkt innerhalb von 2 Stunden nach Geschlechtsverkehr zu erleben, betrug 2,3 [95% KI: 1,7-3,7]. Da das durchschnittliche stündliche Infarktrisiko jedoch lediglich bei 1 : 1000000 anzusiedeln ist, wurde der Risikozuwachs durch Geschlechtsverkehr von den Autoren als klinisch nicht bedeutend eingeschätzt. In einer prospektiven Kohortenstudie an 918 Männern, die über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet wurden, war die kardiale Mortalität bei Männern mit hoher Orgasmusfrequenz 50% geringer als bei Männern mit niedriger Frequenz [18].

Einfluss von Sildenafil auf hämodynamische Parameter

Auch suprathérapeutische Dosen von Sildenafil haben keinen Einfluss auf die Inotropie [19]. Sowohl bei gesunden Probanden [20] als auch bei Koronarpatienten [21,22] wurden nach therapeutischen Sildenafil Dosen lediglich geringfügige Abfälle (< 15 mmHg) des arteriellen Blutdrucks beobachtet. 1999 wurde erstmals darauf hingewiesen, dass Sildenafil den pulmonal-vaskulären Druck (PAP) senkt [20,23]. Die intravenöse Gabe von 40 mg Sildenafil führte bei Koronarpatienten in Ruhe zu einem Abfall des pulmonal-vaskulären Drucks um 27%, bei Belastung um 19% [20]. Im Tierversuch wurde bei Schafen durch Thromboxangabe eine pulmonalvaskuläre Hypertonie hervorgerufen [24]. Nach 12,5 mg, 25 mg und 50 mg Sildenafil p.o. nahm der pulmonal-arterielle Druck um 21%, 28% und 42% dosisabhängig ab. Der arterielle Blutdruck wurde selbst nach hohen Dosen nur geringfügig beeinflusst. In einer Untersuchung von Ichinose et al. [25] führte die Inhalation von 10 mg und 30 mg Sildenafil zu einer Senkung des PAP um 21% und 26%. Die gleichzeitige Inhalation von 10 mg Sildenafil potenzierte den Effekt von inhaliertem NO. Eine Zunahme des Shuntvolumens wurde nicht beobachtet. Im Vergleich zum PDE-III-Inhibitor Milrinone senkte ein intravenöses Sildenafilanalogon im Tierversuch gleichermaßen effektiv eine Thromboxan-induzierte pulmonale Hypertension, hatte jedoch im Gegensatz zu Milrinone keinen Einfluss auf den systemischen Widerstand [26]. In mehreren kontrollierten Untersuchungen wurden die Akuteffekte von Sildenafil auf den krankhaft erhöhten pulmonal-vaskulären ►

► Widerstand untersucht. Bei Patienten mit primärer pulmonal-arterieller Hypertonie fiel der PAP nach 25 mg Sildenafil um 10% ab [27]. Die Kombination von Sildenafil mit Iloprost resultierte sogar in einer 14%-igen PAP-Reduktion. Nach 50 mg Sildenafil sank der pulmonal-vaskuläre Widerstand in der Untersuchung von Ghofrani an Patienten mit Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie um 33% [28]. Außerdem wurde eine leichte Verbesserung des Gasaustausches beobachtet. In einer weiteren Untersuchung an Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie hatten 12.5 mg Sildenafil den gleichen Effekt auf den pulmonal-vaskulären Widerstand wie 2.8 µg Iloprost [29]. Aus der Kombination von Iloprost und Sildenafil resultierte ein additiver Effekt mit einer Senkung des pulmonal-vaskulären Widerstands um 44%, der mehr als 3 Stunden anhielt. Die Effekte von Sildenafil auf das Lungengefäßbett könnten es zu einem vielversprechenden Therapeutikum bei koronarchirurgischen Patienten mit perioperativer pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzversagen werden lassen [30]. Während in den meisten Untersuchungen gravierende Beeinflussungen anderer Kreislaufparameter nicht gefunden wurden, verschlechterte Sildenafil bei frischoperierten herzchirurgischen Kindern (VSD, ASD) Blutdruck und Oxygenierung [31].

Zwischenzeitlich existieren mehrere kontrollierte Studien und Fallberichte, in denen Sildenafil über mehrere Monate bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie therapeutisch eingesetzt wurde. 14 Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurden über einen Zeitraum von 3 bis 14 Monaten mit Sildenafil behandelt [32]. Im Mittel erhielten dabei Kinder unter 30 kg KG 87.5 mg Sildenafil pro Tag. Bei höherem Körpergewicht wurden 150 mg verabreicht. Im Beobachtungszeitraum verbesserte sich die mittlere NYHA-Eingruppierung von 3.3 auf 2.0. Die 6-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich innerhalb von 3 Monaten von 264 auf 408 m und der rechtsventrikuläre Blutdruck fiel von 112 ± 45 mmHg auf 101 ± 47 mmHg. 14 Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die nicht mehr auf eine konventionelle Therapie mit inhaliertem Iloprost reagierten, wurden über 12 Monate zusätzlich mit Sildenafil behandelt [33]. Alle hämodynamischen Parameter, die NYHA-Eingruppierung sowie die Leistungsfähigkeit hatten sich nach drei Monaten signifikant verbessert. Zwei Patienten starben an einer Pneumonie. Ernste Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. In einer weiteren Untersuchung erklärten sich 29 von 60 Patienten mit pulmonaler Hypertonie bereit, Sildenafil einzunehmen [34]. Die Gabe von 100 mg Sildenafil führte zu einer signifikanten Verbesserung von

6-Minuten-Gehstrecke und pulmonal-arteriellem Blutdruck. Während 19 von 31 Patienten ohne Sildenafiltherapie im Beobachtungszeitraum verstarben, starb nur einer der mit Sildenafil behandelten Patienten (während eines Autounfalls). Bei 26 Patienten mit pulmonaler Hypertonie führte die Gabe von 25 bis 100 mg Sildenafil 3-mal täglich zu einer signifikanten Verbesserung von PAP, Herzzeitvolumen, Belastbarkeit und klinischer Symptomatik [35]. Bei einer schwangeren Patientin mit pulmonaler Hypertonie verbesserte die Gabe von Sildenafil signifikant Hämodynamik und Wohlbefinden, ohne einen schädigenden Effekt auf das Kind auszuüben [36]. Bei 12 Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonalarterieller Hypertonie verbesserte die 6-monatige Einnahme von Sildenafil pulmonal-vaskulären Widerstand (-30%) und körperliche Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke +17%) [37]. Sildenafil zeigte sich in einer jüngst erschienenen Untersuchung auch hilfreich, hypoxisch bedingte Anstiege des pulmonal-arteriellen Drucks zu beheben [38]. 50 mg Sildenafil dämpften hypoxisch (FiO_2 : 0.1) bedingte Anstiege des pulmonal-arteriellen Blutdrucks und verbesserten Oxygenierung und Belastbarkeit. Auf großer Höhe (Base-Camp des Mount Everest, 5247 m) reduzierte es den erhöhten PAP und verbesserte die Leistungsfähigkeit, blieb jedoch ohne Einfluss auf die Oxygenierung.

Einfluss auf die Koronarfunktion

Sowohl beim Gesunden als auch beim Patienten mit koronarer Herzerkrankung führt Sildenafil zu einer Verbesserung der epikardialen Durchblutung [21]. In einer Untersuchung von Hermann et al. [22] an Koronarpatienten wurde kein Effekt auf die koronare Hämodynamik festgestellt. Lediglich die koronare Flussreserve (Veränderung der Flussgeschwindigkeit nach Gabe von Adenosin) stieg nach Sildenafilgabe sowohl in gesunden als auch in erkrankten Koronarien um 13% an. Bei akuten Koronarsyndromen ist die Thrombusformation ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus. Thrombozytäre IIb-IIIa-Rezeptoren haben im Rahmen der Thrombusformation die Aufgabe, über Fibrinbrücken weitere Thrombozyten anzulagern. Die Aktivierung von GP IIb-IIIa-Rezeptoren wird durch Sildenafil inhibiert [21]. Die Gabe von Acetylcholin führt in gesunden Koronargefäßen aufgrund einer Rezeptor-vermittelten NO-Freisetzung zur Vasodilatation. An pathologisch veränderten Koronargefäßen hingegen führt die Acetylcholingabe über die Stimulation muscarinergere Rezeptoren zur Vasokonstriktion. Dieses Phänomen, das als endotheliale Dysfunktion bezeichnet wird, wird durch Sildenafil zum Teil aufgehoben. Alle ►

► genannten Befunde müssen als für den Koronarpatienten günstige Effekte gedeutet werden.

Einfluss auf das kardiale Reizleitungssystem

Im Tierversuch hatten therapeutische Dosen von Sildenafil keinen Einfluss auf die Aktionspotenzialdauer, die Kalium- oder Natriumleitfähigkeit [39]. Lediglich in höheren Dosierungen wurde die Kalziumleitfähigkeit (CaL) blockiert und führte so zu einer Repolarisationsbeschleunigung. Höhere Dosierungen von Sildenafil schwächten außerdem die Wirkung von Sotalol und Amiodaron ab. Demgegenüber reduziert Sildenafil durch Verlängerung der Repolarisationsphase die Arrhythmieeigung im Rahmen von Myokardischämien signifikant [40].

Hämodynamische Veränderung bei gleichzeitiger Gabe von NO-Donatoren

Die endotheliale Freisetzung von NO ist der entscheidende Schritt für die Produktion von c-GMP, dessen Abbau durch Sildenafil gehemmt wird. Da die Phosphodiesterase V auch in Endothelzellen außerhalb des Schwellkörpers vorhanden ist, stellt sich die Frage, was geschieht, wenn zusätzlich zu Sildenafil ein NO-Donator zugeführt wird. An isolierten Arterien und Venen führt die gleichzeitige Gabe von Sildenafil und einem NO-Donator zu einer deutlich ausgeprägteren Relaxation als die alleinige Sildenafilgabe [19]. Bei Hunden verbesserte Sildenafil den Fluss in der linken Herzkranzarterie von 16 auf 24 ml/min [41]. Isosorbiddinitrat 0.2 mg senkte nach Sildenafilaufnahme Blutdruck und Koronararterienfluss ca. 25% stärker ab als vor Sildenafilgabe. In einer Probandenuntersuchung erhielten 12 Probanden 3 x tägl. 25 mg Sildenafil für 3 Tage [42]. Am 4. Tag wurde den Probanden eine Infusion von Glycerilnitrat 2.5 µg/min verabreicht. Die Dosis wurde alle 5 Minuten verdoppelt. Um einen Blutdruckabfall von 25 mmHg zu erzielen, musste im Sildenafilkollektiv weniger als 50% der im Placebokollektiv benötigten Nitroglycerindosis verabreicht werden. Patienten, die Sildenafil eingenommen hatten, reagierten auf die Einnahme einer Nitroglycerinkapsel s.l. mit einem 4-fach größeren systolischen Blutdruckabfall als Patienten der Placebogruppe. Tadalafil, ein neuerer PDE-V-Inhibitor besitzt eine wesentlich längere Wirkdauer als Sildenafil. Nach mehrtägiger Einnahme von 20 mg Tadalafil konnte bis 24 Stunden nach der letzten Einnahme ein stärkerer Kreislauffekt nach Nitroglyceringabe beobachtet werden [43]. Für die Praxis bedeutet dies, dass nach Einnahme von PDE-V-Inhibitoren mit ausgeprägteren Blutdruckabfällen

gerechnet werden muss, wenn NO-Donatoren (z.B. Nitropräparate) eingesetzt werden.

Effekt von Sildenafil auf Motilität des Magen-Darm-Traktes

Bei gesunden Probanden reduzierte Sildenafil Wellenfrequenz und Wellenamplitude in Magen und Duodenum [44]. Nach Einnahme von PDE-V-Inhibitoren könnte demnach die Magenentleerung verzögert sein.

Antinozizeptive Effekte von Sildenafil

In mehreren tierexperimentellen Arbeiten wurde ein antinozizeptiver Effekt von Sildenafil belegt [45-50]. Die lokale Applikation von Sildenafil allein und in Kombination mit Diclofenac wirkte bei Ratten im Formalintest antinozizeptiv [50]. Die kontralaterale Applikation hatte keine Wirkung [49]. Schmerzen, die durch die s.c.-Gabe von Essigsäure hervorgerufen wurden, wurden durch die i.p.-Gabe von 2 mg Sildenafil reduziert. Die gleichzeitige Gabe von den NO-Donatoren Natriumnitroprussid oder L-Arginin steigerte den Effekt, während er durch Methylenblau, einem Guanylatcyclaseinhibitor, blockiert wurde. Hohe Dosen von L-NAME, einem NO-Synthase-Inhibitor, blockierte ebenfalls den Effekt von Sildenafil. Hierdurch wurde gezeigt, dass Sildenafil seinen antinozizeptiven Effekt durch Aktivierung des NO-c-GMP-Weges entfaltet.

Zusammenfassung

Der Phosphodiesterase-V-Inhibitor Sildenafil hat die Therapie der erektilen Dysfunktion revolutioniert. Kontrollierte Untersuchungen haben gezeigt, dass Sildenafil eine Reihe günstiger hämodynamischer Effekte besitzt. Sildenafil senkt den arteriellen und pulmonal-arteriellen Blutdruck, dilatiert epikardiale Koronargefäße, senkt die Thrombogenität durch Inhibition der thrombozytären GP-IIb-IIIa-Rezeptor-Expression und verbessert die Endothelfunktion pathologisch veränderter Koronargefäße. Erste Arbeiten belegen, dass Sildenafil ein vielversprechendes Potenzial in der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertension besitzt. Als Akuteffekt senkt Sildenafil den erhöhten pulmonal-arteriellen Blutdruck in einem Umfang, der dem Effekt von Prostaglandinen und inhaliertem NO gleichwertig ist. In mehreren Kasuistiken wurde gezeigt, dass bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie die Einnahme von Sildenafil über Wochen und Monate mit einer Verbesserung von Hämodynamik, Sauerstoffversorgung und Belastbarkeit verbunden ist. ►

► Nur in suprathérapeutischen Dosen beeinflusst Sildenafil das Reizleitungssystem des Herzens. Die Häufigkeit ischämisch bedingter Herzrhythmusstörungen nimmt ab. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Sildenafil und NO-Donatoren muss mit erheblichen Abfällen des arteriellen Blutdrucks gerechnet werden. Bei neueren Präparaten wie Tadalafil treten diese bis zu 24 Stunden nach Einnahme auf. Es existieren Hinweise darauf, dass nach Einnahme von Sildenafil die Magenentleerungszeit zunimmt. In tierexperimentellen Daten besaß Sildenafil einen peripheren antinozizeptiven Effekt. Sildenafil ist damit eine Substanz, die auch im Rahmen von Intensiv- und Schmerztherapie bedeutsam werden könnte.

Literatur

- Souverein PC, Egberts AC, Sturkenboom MC et al.** The Dutch cohort of sildenafil users: baseline characteristics. *BJU Int* 2001;87:648-53.
- Kloner RA, Mullin SH, Shook T et al.** Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol* 2003;170:S46-50; discussion S.
- Reffelmann T, Kloner RA.** Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:239-44.
- Milman HA, Arnold SB.** Neurologic, psychological, and aggressive disturbances with sildenafil. *Ann Pharmacother* 2002;36:1129-34.
- Arora RR, Timoney M, Melilli L.** Acute myocardial infarction after the use of sildenafil. *N Engl J Med* 1999;341:700.
- Feenstra J, van Drie-Pierik RJ, Lacle CF, Stricker BH.** Acute myocardial infarction associated with sildenafil. *Lancet* 1998;352:957-8.
- Lopez-Lazaro L, Garcia-Arenillas M, Portoles-Perez A et al.** Acute myocardial infarction associated with sildenafil. *Lancet* 1998;352:1936-7.
- Martinez F, Maillet R, Legendre C, Buisson C.** Acute myocardial infarction associated with sildenafil. *Lancet* 1998;352:1937.
- McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB.** Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. *Clin Cardiol* 2002;25:133-4.
- Muniz AE, Holstege CP.** Acute myocardial infarction associated with Sildenafil (Viagra) ingestion. *Am J Emerg Med* 2000;18:353-5.
- Awan GM, Calderon E, Dawood G, Alpert MA.** Acute, symptomatic atrial fibrillation after sildenafil citrate therapy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Med Sci* 2000;320:69-71.
- Hahn IH, Hoffman RS.** Aroused to atrial fibrillation? *Am J Emerg Med* 2000;18:642.
- Hayashi K, Minezaki KK, Narukawa M et al.** Atrial fibrillation and continuous hypotension induced by sildenafil in an intermittent WPW syndrome patient. *Jpn Heart J* 1999;40:827-30.
- Cheitlin MD.** Should the patient with coronary artery disease use sildenafil? *Prev Cardiol* 2003;6:161-5.
- Drory Y, Kravetz S, Florian V, Weingarten M.** Sexual activity after first acute myocardial infarction in middle-aged men: demographic, psychological and medical predictors. *Cardiology* 1998;90:207-11.
- Moller J, Ahlbom A, Hulting J et al.** Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *Heart* 2001;86:387-90.
- Muller JE, Mittleman A, Maclure M et al.** Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Jama* 1996;275:1405-9.
- Davey Smith G, Frankel S, Yarnell J.** Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly Cohort Study. *Bmj* 1997;315:1641-4.
- Cremers B, Scheler M, Maack C et al.** Effects of sildenafil (viagra) on human myocardial contractility, in vitro arrhythmias, and tension of internal mammaria arteries and saphenous veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:734-43.
- Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ.** Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999;83:13C-20C.
- Halcox JP, Nour KR, Zalos G et al.** The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232-40.
- Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD.** Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622-6.
- Atz AM, Wessel DL.** Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91:307-10.
- Weimann J, Ullrich R, Hromi J et al.** Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000;92:1702-12.
- Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J et al.** Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001;29:1000-5.
- Urdaneta F, Willert JL, Beaver T et al.** Effects of a new phosphodiesterase enzyme type V inhibitor (UK 343-664) versus milrinone in a porcine model of acute pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1433-7.
- Wilkins H, Guth A, Konig J et al.** Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al.** Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al.** Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
- Madden BP, Sheth A, Ho TB et al.** Potential role for sildenafil in the management of perioperative pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;93:155-6.
- Stocker C, Penny DJ, Brizard CP et al.** Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003;29:1996-2003.
- Kothari SS, Duggal B.** Chronic oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Indian Heart J* 2002;54:404-9.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al.** Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK et al.** A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002;54:410-4.
- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS.** Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
- Lacassie HJ, Germain AM, Valdes G et al.** Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine. *Obstet Gynecol* 2004;103:1118-20.
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al.** Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
- Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG et al.** Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169-77.
- Chiang CE, Luk HN, Wang TM, Ding PY.** Effects of sildenafil on cardiac repolarization. *Cardiovasc Res* 2002;55:290-9.
- Nagy O, Hajnal A, Parratt JR, Vegh A.** Sildenafil (Viagra) reduces arrhythmia severity during ischaemia 24 h after oral administration in dogs. *Br J Pharmacol* 2004;141:549-51.
- Ishikura F, Beppu S, Hamada T et al.** Effects of sildenafil ►

- ▶ citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation* 2000;102:2516-21.
- 42. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ.** Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999;83:21C-8C.
- 43. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT et al.** Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1855-60.
- 44. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C et al.** Sildenafil inhibits gastroduodenal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:157-61.
- 45. Patil CS, Jain NK, Singh VP, Kulkarni SK.** Cholinergic-NO-cGMP mediation of sildenafil-induced antinociception. *Indian J Exp Biol* 2004;42:361-7.
- 46. Patil CS, Jain NK, Singh A, Kulkarni SK.** Modulatory effect of cyclooxygenase inhibitors on sildenafil-induced antinociception. *Pharmacology* 2003;69:183-9.
- 47. Mixcoatl-Zecuatl T, Aguirre-Banuelos P, Granados-Soto V.** Sildenafil produces antinociception and increases morphine antinociception in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2000;400:81-7.
- 48. Jain NK, Patil CS, Singh A, Kulkarni SK.** Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, enhances the antinociceptive effect of morphine. *Pharmacology* 2003;67:150-6.

49. Jain NK, Patil CS, Singh A, Kulkarni SK. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Brain Res* 2001;909:170-8.

50. Asomoza-Espinosa R, Alonso-Lopez R, Mixcoatl-Zecuatl T et al. Sildenafil increases diclofenac antinociception in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2001;418:195-200.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Peter Johannes Kulka
Abteilung für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Prosper-Hospital
Mühlenstraße 27
D-45659 Recklinghausen
Tel.: 02361 54-2250
Fax: 02361 54-2256
E-mail: peter.kulka@prosper-hospital.de