

Άρθρο Σύνταξης

Στυτική Δυσλειτουργία: Δείκτης Αρχόμενης Στεφανιαίας Νόσου

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ε. ΒΡΕΝΤΖΟΣ^{1,2}, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ε. ΜΠΑΜΠΑΛΗΣ², ΚΟΣΜΑΣ Ι. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Φ. ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ¹

¹Τμήμα κλινικής Βιοχημείας (Κλινική Πρόληψης Αγγειακής Νόσου), Royal Free Hospital and Royal Free University College Medical School, London, UK.

²Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Λέξεις ευρετηρίου:
**Στυτική
δυσλειτουργία,
στεφανιαία νόσος.**

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτρης Μιχαηλίδης

Dept. of Clinical
Biochemistry (Vascular
Disease Prevention
Clinic),
Royal Free Hospital
and Royal Free
University College
Medical School,
Pond Street, London
NW3 2QG, UK
e-mail:
mikhailidis@aol.com

Η στυτική δυσλειτουργία αναγνωρίζεται όλο και πιο συχνά ως μια κατάσταση με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής.^{1,2} Ορίζεται η αδυναμία να επιτευχθεί ή να διατηρηθεί επαρκής στύση για μια ικανοποιητική συνουσία.³

Στους άνδρες με στεφανιαία νόσο υπάρχει αυξημένος επιπολασμός της στυτικής δυσλειτουργίας.⁴ Αυτή η συσχέτιση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι είναι ίδιοι οι παράγοντες κινδύνου [π.χ. υπέρταση, υπερχοληστελαιμία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ)] που αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για στεφανιαία νόσο όσο και για στυτική δυσλειτουργία.⁴⁻¹⁰ Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου φαίνεται να είναι ο κοινός μηχανισμός για την εξέλιξη της νόσου.¹¹

Επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου και άλλες συσχετίσεις

Η σχέση μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας και παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο είχε επισημανθεί από τη MMAS (Massachusetts Male Aging Study).⁴ Η μελέτη περιελάμβανε 1.290 άνδρες (ηλικίας 40-70 ετών) με επίπτωση 52% κάποιου βαθμού στυτικής δυσλειτουργίας. Στους άνδρες ηλικίας 40-55 η επίπτωση της μέτριας βαρύτητας ανικανότητας αυξανόταν

από 6,7% σε 25% με μείωση της HDL χοληστερόλης από τα 90 στα 30mg/dl.⁴ Σε πρόσφατη μελέτη που περιελάμβανε 154 άνδρες με στυτική δυσλειτουργία, 44% είχαν υπέρταση, 23% είχαν διαβήτη, 16% ήταν καπνιστές, 79% είχαν δείκτη μάζας σώματος BMI > 26 Kg/m², ενώ 74% είχαν LDL χοληστερόλη > 120mg/dl.⁸

Η μελέτη MALES (Men's Attitudes to Life Events and Sexuality), ήταν μια εκτεταμένη έρευνα (27.839 ασθενείς) σε 8 χώρες.¹² Ο συνολικός επιπολασμός της αυτοαναφερόμενης στυτικής δυσλειτουργίας στους άνδρες ηλικίας 20-75 ετών ήταν 16%. Η μελέτη MALES επιβεβαίωσε τη συσχέτιση μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας και ηλικίας, υπέρτασης, ΣΔ, στεφανιαίας νόσου και υπερχοληστερολαιμίας. Επιπλέον αυτές οι συνυπάρχουσες ασθένειες φαίνεται να δρουν συνεργικά στην αύξηση τόσο του επιπολασμού όσο και της βαρύτητας της στυτικής δυσλειτουργίας.¹²

Στη μελέτη MMAS ο σταθμισμένος σχετικός κίνδυνος για στυτική δυσλειτουργία ήταν 1,97 για τους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Το παθητικό κάπνισμα είχε επίσης σημαντική επίδραση στη στυτική δυσλειτουργία.⁴ Το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει στυτική δυσλειτουργία με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της επίδρα-

σης στην αιματική ροή στο πέος.^{13,14} Η σύνδεση του καπνίσματος με τη στυτική δυσλειτουργία είναι σταθερά καθώς μπορεί να προσφέρει ένα σημαντικό κίνητρο για διακοπή του καπνίσματος.^{13,15} Σημαντική είναι η δυσμενή επίδραση του καπνίσματος στο λιπιδαιμικό προφίλ περιλαμβανομένης της μείωσης της HDL-C.¹⁶ Επιπλέον, προκαλεί άμεσες μορφολογικές διαφοροποιήσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο, προάγοντας τη συγκόλληση αιμοπεταλίων και λευκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα,^{14,17} ενώ προκαλεί μια παροδική αύξηση των επιπέδων αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης.¹³ Το κάπνισμα είναι αθηρογόνο και κατά συνέπεια μπορεί να οδηγήσει σε στυτική δυσλειτουργία μέσω αθηρωμάτωσης των αρτηριών του πέους ή των αιδοϊκών. Τέλος προκαλεί αναστολή της σύνθεσης προστακυκλίνης (PGI₂), ενός ισχυρού αγγειοδιασταλτικού παράγοντος για την αρτηριακή ροή στο πέος.¹⁸

Ο ΣΔ είναι η κύρια οργανική αιτία στυτικής δυσλειτουργίας.¹⁹ Υπάρχει περίπου διπλάσια πιθανότητα για στυτική δυσλειτουργία στους διαβητικούς άνδρες σε σχέση με τους μη διαβητικούς.^{19,20} Ο επιπολασμός της στυτικής δυσλειτουργίας στους διαβητικούς είναι υψηλός και αυξάνει με την ηλικία και τον κακό γλυκαιμικό έλεγχο.⁴ Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στην σχετιζόμενη με διαβήτη στυτική δυσλειτουργία έχουν σαν βάση τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.²¹

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) είναι αυξημένος στους άνδρες με στυτική δυσλειτουργία.²²⁻²⁵ Το ΜΣ φαίνεται να είναι παράγοντας κινδύνου για στυτική δυσλειτουργία.^{26,27} Επιπλέον αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας είναι παράγοντας κινδύνου για στυτική δυσλειτουργία.^{10,28} Τόσο το ΜΣ, όσο και η αυξημένη γλυκόζη νηστείας είναι προγνωστικοί παράγοντες αυξημένου αγγειακού κινδύνου.²⁹

Η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται τόσο με τη στεφανιαία νόσο, όσο και με τη στυτική δυσλειτουργία.⁴ Από τους άνδρες με αγγειακή επιπλοκή της υπέρτασης, 71% είχαν και στυτική δυσλειτουργία.³⁰ Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα οξειδίου του αζώτου (NO) στο ενδοθήλιο θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η υπέρταση είναι παράγοντας κινδύνου για αγγειακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία.³¹ Άλλη αιτία θα μπορούσε να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων.³²

Η υπερχοληστερολαιμία είναι αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για αγγειακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία και για στεφανιαία νόσο.^{4,33} Αυτό μπορεί να εξηγεί γιατί η μείωση της χοληστε-

ρόλης με στατίνη μπορεί να βελτιώσει την ανταπόκριση στη sildenafil.³⁴

Μια προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 3.250 δυσλιπιδαιμικούς άνδρες (ηλικίας 26-83 ετών, μέση ηλικία 51) χωρίς στυτική δυσλειτουργία, ανέφερε ισχυρή συσχέτιση αυξημένης ολικής χοληστερόλης αλλά και μειωμένης HDL-C με εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας.³³ Σε μια άλλη ομάδα 1.519 υγιών ανδρών (42,9±7,9 ετών), όσοι είχαν υψηλότερη ολική χοληστερόλη είχαν αυξημένο κίνδυνο για μέτρια ή σοβαρή στυτική δυσλειτουργία. Σ' αυτόν τον υγιή πληθυσμό τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη στυτικής δυσλειτουργίας.³⁵

Η αθηροσκλήρωση και η στυτική δυσλειτουργία σχετίζονται με τους ίδιους παράγοντες κινδύνου και βιολογικούς δείκτες φλεγμονής [CRP, ιντερλευκίνη-1β και TNFα] καθώς και δείκτες/μεσολαβητές ενδοθηλιακής προθρομβωτικής ενεργοποίησης [παράγοντας von Willebrand, (vWF), ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου (tPA), αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) και ινωδογόνο].^{36,37} Ωστόσο οι Eaton CB και συνεργάτες δε βρήκαν καμία συσχέτιση της στυτικής δυσλειτουργίας με τη λιποπρωτεΐνη (a), την ομοκυστεΐνη, την IL-6, τον υποδοχέα του TNFα, τη CRP και το ινωδογόνο.³⁸ Άλλοι έχουν δείξει συσχέτιση του ινωδογόνου πλάσματος με την στυτική δυσλειτουργία.³⁹

Σε μικρή μελέτη (n=39) που αφορούσε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία, υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης (a) θεωρήθηκαν ενδεικτικά αγγειακής στυτικής δυσλειτουργίας.⁴⁰ Κάποιες μελέτες εξάλλου υποστηρίζουν ότι η ομοκυστεΐνη εμπλέκεται στη χαλάρωση των λείων μυών των σφραγιστικών σωμάτων μέσω αλληλεπίδρασης του NO και ανιόντων υπεροξειδίων.^{41,42}

Στους ασθενείς με υποκείμενα αγγειακά προβλήματα έχουν αναγνωρισθεί κάποιοι ξεχωριστοί οργανικοί και ψυχολογικοί παράγοντες που συμβάλουν στη στυτική δυσλειτουργία.³¹ Οι ψυχολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το άγχος, την κατάθλιψη και το ψυχοκοινωνικό στρες. Οι οργανικοί παράγοντες περιλαμβάνουν διάφορα αίτια: νευρογενή, αγγειακά, ενδοκρινικά, φάρμακα, χειρουργική επέμβαση στην πύελο, τραύμα, ακτινοβολία, συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό και καλοήγη υπερπλασία του προστάτου.^{43,44} Έχει υπολογισθεί ότι η αγγειακή νόσος και ο ΣΔ είναι οι οργανικές αιτίες στυτικής δυσλειτουργίας περίπου στο 70% των ασθενών.³¹ Επιπλέον διάφορα φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορούν να έχουν

αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. αντιυπερτασικά και πιθανώς υπολιπιδαιμικά φάρμακα).⁴⁵

Το ενδοθήλιο και η στυτική λειτουργία

Η συσχέτιση στυτικής δυσλειτουργίας και στεφανιαίας νόσου εγείρει το ερώτημα αν η αγγειακή στυτική δυσλειτουργία είναι μία ακόμη εκδήλωση της αθηροσκληρώσεως. Η επηρεασμένη δραστηριότητα του ΝΟ μπορεί να παρέχει την εξήγηση για μια τέτοια συσχέτιση. Είναι γενικά αποδεκτό ότι το ΝΟ είναι ο κύριος μεσολαβητής υπεύθυνος για τη χαλάρωση των λείων μυών.⁴⁶ Για να επιτευχθεί μια στύση πρέπει να μειωθεί ο συμπαθητικός τόνος των λείων μυικών ινών, να αυξηθεί η παρασυμπαθητική χαλάρωση αυτών, να αυξηθεί η αρτηριακή αιματική ροή και να μειωθεί η φλεβική ροή ώστε να πληρωθούν τα σηραγγώδη σώματα.^{47,48}

Υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι κατά τη στύση η τοπική απελευθέρωση ΝΟ ή/και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων προκαλούν χαλάρωση των σηραγγωδών σωμάτων.⁴⁹ Επομένως μειωμένη δραστηριότητα του ΝΟ επηρεάζει τη στυτική λειτουργία. Διάφορες καταστάσεις που μειώνουν τη δραστηριότητα του ΝΟ σχετίζονται με αγγειακή νόσο και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (π.χ. ηλικία, ΣΔ υπέρταση, υπερχοληστερόλαια και κάπνισμα). Αυτοί ακριβώς είναι και οι παράγοντες κινδύνου για στυτική δυσλειτουργία.⁵⁰

Στυτική δυσλειτουργία και έκταση της αρτηριακής νόσου

Η μικρή διάμετρος (1-2mm) των σηραγγωδών αρτηριών και η σχετικά υψηλή περιεκτικότητα ενδοθηλίου ανά μονάδα όγκου ιστού σε σύγκριση με άλλα όργανα, κάνουν το πέος περισσότερο ευαίσθητο σε βλάβη από αθηροσκληρώση.⁵¹ Έχει προταθεί η θεωρία του μεγέθους της αρτηρίας: τα μεγαλύτερα αγγεία μπορούν καλύτερα να ανεχθούν την ίδια ποσότητα πλάκας σε σύγκριση με τα μικρότερα. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση επειδή οι αρτηρίες του πέους είναι μικρότερης διαμέτρου από τα στεφανιαία αγγεία, οι ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία σπάνια θα έχουν συγχρόνως συμπτώματα στεφανιαίας νόσου, ενώ οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο πολύ συχνά θα αναφέρουν στυτική δυσλειτουργία.⁵² Είναι πολύ πιθανό ότι η στυτική δυσλειτουργία δεν είναι μόνο επιπλοκή της στεφανιαίας νόσου αλλά ένας πρώιμος δείκτης αγγειακού κινδύνου και υποκλινικής αγγειακής νόσου.^{53,54}

Δεδομένων αυτών των ευρημάτων, δεν προκαλεί

έκπληξη το ότι όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση της καρδιακής νόσου, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ύπαρξης στυτικής δυσλειτουργίας. Σε μια μελέτη, 42% των ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου ανέφεραν στυτική δυσλειτουργία.⁵⁵ Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε επιπολασμός στυτικής δυσλειτουργίας 18% σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου και νόσο ενός αγγείου, ενώ ο επιπολασμός ήταν 67% σε αυτούς με χρόνια στηθάγχη και νόσο πολλών αγγείων.⁵⁶ Έτσι είναι πιθανό ότι σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ο επιπολασμός της στυτικής δυσλειτουργίας ποικίλει ανάλογα με τα αγγειογραφικά ευρήματα.⁵² Αυτή η εκτίμηση υποστηρίζεται από την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας και του αριθμού των εμπλεκόμενων στεφανιαίων αγγείων.^{57,58} Επιπλέον η βαρύτητα της στυτικής δυσλειτουργίας συσχετίζεται με τη βαρύτητα της αθηροσκληρωτικής νόσου,⁵⁹ ακόμα και στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.²⁰

Κάποιες μελέτες εκτίμησαν αγγειογραφικά την επίπτωση ασυμπτωματικής στεφανιαίας νόσου σε άνδρες με αγγειακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία. Βρέθηκε μια ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας και ασυμπτωματικής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς άλλες εμφανείς επιπλοκές. Επομένως η στυτική δυσλειτουργία θα μπορούσε να είναι ένας δείκτης αναγνώρισης των διαβητικών ασθενών με ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο.²⁰ Σε μια άλλη μελέτη 19% των ασθενών με αγγειακής αιτιολογίας στυτική δυσλειτουργία, είχαν αγγειογραφικά τεκμηριωμένη ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν μια στρατηγική πιο εκτεταμένης καρδιαγγειακής εκτίμησης για τους ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία.⁵⁴

Σεξουαλική δραστηριότητα και στεφανιαία νόσος

Απασχολεί συχνά τους ασθενείς και τους κλινικούς ιατρούς ο κίνδυνος, η σεξουαλική δραστηριότητα να πυροδοτήσει ένα οξύ καρδιακό επεισόδιο [π.χ. οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ), αιφνίδιο θάνατο ή ασταθή στηθάγχη]. Σε μια μελέτη ελήφθησαν συνεντεύξεις από 1.774 ασθενείς με ΟΕΜ. Η μελέτη έδειξε ότι η σεξουαλική δραστηριότητα μπορεί να πυροδοτήσει ΟΕΜ, αλλά ο σχετικός κίνδυνος είναι χαμηλός και ο απόλυτος κίνδυνος ανά ώρα είναι εξαιρετικά χαμηλός. Η αύξηση του απόλυτου κινδύνου από τη σεξουαλική δραστηριότητα είναι επίσης εξαιρετικά χαμηλή (1 πιθανότητα στο 1.000.000 για τους υγιείς). Ο σχετικός κίνδυνος δεν αυξάνει σε ασθενείς

με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου, η δε συστηματική σωματική άσκηση φαίνεται να προφυλάσσει από αυτή την πυροδότηση του OEM.⁶⁰

Σε μια μελέτη με 88 εξωτερικούς ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (ηλικίας 36-66 ετών, μέση ηλικία 52) αρρυθμία ανιχνεύθηκε σε 56% κατά τη διάρκεια συνουσίας, σε σύγκριση με 38% κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης. Η έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα που ανιχνεύθηκε πιο συχνά κατά τη συνουσία ήταν απλή και ουσιαστικά όμοια με τις διαταραχές που καταγράφονται κατά τη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα.⁶¹ Ένα μικρό ποσοστό (περίπου 1%) των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων συμβαίνουν κατά τη διάρκεια ή μετά από σεξουαλική δραστηριότητα.⁶² Ο κίνδυνος για OEM σε ασθενή με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου βρέθηκε ότι είναι 10 ανά 1.000.000 για την πρώτη ώρα, ενώ ακόμα και ο διπλασιασμός του κινδύνου για τις 2 ώρες μετά τη συνουσία έχει αμελητέα επίδραση στον ετήσιο κίνδυνο.¹¹

Ένας μικρός αλλά ξεκάθαρος κίνδυνος για καρδιακό επεισόδιο υπάρχει για τους ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου που επανέρχονται στη σεξουαλική δραστηριότητα. Έτσι το Princeton Consensus Panel παρείχε συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας στους καρδιαγγειακούς ασθενείς.⁶³ Ταξινόμησαν τους ασθενείς σε ομάδες ανάλογα με τα καρδιαγγειακά συμπτώματα τις λειτουργικές επιδράσεις τους. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν κλινικά χρήσιμες εκτιμήσεις του καρδιακού κινδύνου που σχετίζεται με τη σεξουαλική δραστηριότητα και την αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή καρδιαγγειακή νόσο.

Θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας και στεφανιαία νόσος

Η αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας μπορεί να περιλαμβάνει ένα συνδυασμό συμβουλευτικής και φαρμακευτικής αγωγής. Η αλλαγή του τρόπου ζωής σχετίζεται με βελτιωμένη σεξουαλική λειτουργικότητα περίπου στο 1/3 των παχύσαρκων ανδρών με στυτική δυσλειτουργία.⁶⁴

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE 5) χρησιμοποιούνται συχνά στην αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας. Η PDE 5 υδρολύει το κυκλικό GMP στον ιστό των σπλαγγωδών σωμάτων, καθιστώντας το ανενεργό.^{65,66} Η έγκαιρη χρήση αναστολέων της PDE 5 σε ασθενείς με υπέρταση, υπερ-

λιπιδαιμία ή ΣΔ και συνυπάρχουσα στυτική δυσλειτουργία μπορεί να βελτιώσει την αιματική ροή και να οδηγήσει σε μακροπρόθεσμη διατήρηση της λειτουργικότητας των σπλαγγωδών σωμάτων.^{67,68}

Ένα από τα πιο πρώιμα αναγνωρισθέντα οφέλη της θεραπείας με στατίνες είναι η επαναφορά της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο χαλάρωσης.⁶⁸ Αυτή η δράση επιτυγχάνεται πριν από τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης.⁶⁸ Επομένως θα ήταν αναμενόμενο οι στατίνες να βελτιώνουν τη στυτική δυσλειτουργία. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως υπάρχουν αποδείξεις ότι η προσθήκη στατίνης βελτιώνει την ανταπόκριση στη sildenafil.³⁴ Ωστόσο η στυτική δυσλειτουργία περιλαμβάνεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα μπορεί να αυξάνουν τον επιπολασμό της στυτικής δυσλειτουργίας.⁶⁹ Ο μηχανισμός με τον οποίο οι στατίνες μπορεί να προκαλούν στυτική δυσλειτουργία παραμένει αβέβαιος. Η χρήση των στατινών είναι ευρεία και δεν είναι γενικά αποδεκτό ότι είναι αιτία στυτικής δυσλειτουργίας. Παραδόξως οι περισσότερες δημοσιεύσεις μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών με στατίνες δεν αναφέρουν την επίπτωση της στυτικής δυσλειτουργίας.⁷⁰⁻⁸² Ωστόσο στη μελέτη 4S, 37 από 1.814 ασθενείς που ελάμβαναν σιμβαστατίνη, καθώς και 28 από 1.803 ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο ανέπτυξαν στυτική δυσλειτουργία. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.⁸³

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να έχουν αρνητική επίδραση στη στυτική λειτουργία. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εξαρτάται από την κατηγορία φαρμάκου.³¹ Έτσι τα θειαζιδικά διουρητικά και οι βαναστολείς φαίνεται να προκαλούν στυτική δυσλειτουργία πιο συχνά,³² ενώ οι ανταγωνιστές αντλιών ασβεστίου και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) φαίνεται να είναι ουδέτερα.⁸⁴ Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι ανταγωνιστές των α1 αδρενεργικών υποδοχέων (doxazosin) και οι αναστολείς των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτασίνης II έχουν θετική επίδραση στη στυτική λειτουργία.⁸⁵

Μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη (LIFE) έδειξε ότι μια αγωγή βασισμένη σε βαναστολέα (atenolol) συσχετίστηκε με σημαντικά (p=0.009) συχνότερη στυτική δυσλειτουργία συγκρινόμενη με τη losartan, (αναστολέα των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II), σε 9.193 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.⁸⁶ Σε μια άλλη μελέτη (ASCOTT-BPLA)

19.257 ασθενείς με υπέρταση και τουλάχιστον άλλους 3 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ετέθησαν σε αναστολέα διαύλων ασβεστίου (amlodipine) και αΜΕΑ (perindopril) ή β-αναστολέα (atenolol) και διουρητικό (bendroflumethiazide). Υπήρχε σημαντικά λιγότερη ($p < 0,0001$) επίπτωση στυτικής δυσλειτουργίας στην ομάδα που ελάμβανε amlodipine-perindopril.⁸⁷

Σε μια μελέτη που συνέκρινε τη δράση δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων (carvedilol και valsartan) στη σεξουαλική δραστηριότητα υγιών ανδρών, η carvedilol (β-αναστολέας) προκάλεσε επιδείνωση της σεξουαλικής δραστηριότητας. Αντίθετα η valsartan όχι μόνο δεν την επιδείνωσε αλλά μάλλον την βελτίωσε.⁸⁸

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα μια μελέτη από τη Φινλανδία (1.665 άνδρες) έδειξε ότι ο κίνδυνος για στυτική δυσλειτουργία ήταν μεγαλύτερος σε άνδρες που ελάμβαναν ανταγωνιστές αντλιών ασβεστίου [RR=1.6, 95% confidence interval (CI) 1.0-2.4], αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II [RR=2.2, 95% CI 1.0-4.7], μη εκλεκτικούς β-αναστολείς [RR=1.7, 95% CI 0.9-3.2] ή διουρητικά [RR=1.3, 95% CI 0.7-2.4] σε σχέση με όσους δεν τα ελάμβαναν. Η στυτική δυσλειτουργία δε συσχετίστηκε με τη λήψη νιτροδών, αΜΕΑ, εκλεκτικών β-αναστολέων και υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.⁸⁹

Η doxazosin φαίνεται να έχει κάποια αλληλεπίδραση με τους αναστολείς της PDE 5 που οδηγεί σε ορθοστατική υπόταση.⁶⁷ Ωστόσο σε μια άλλη μελέτη ο συνδυασμός sildenafil και doxazosin ήταν μια ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή σε άνδρες με στυτική δυσλειτουργία που δεν ανταποκρίθηκαν σε μονοθεραπεία με sildenafil.⁹⁰

Γενικά το πλαίσιο των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναστολέων της PDE 5 δεν αλλάζει αν ο ασθενής λαμβάνει αντιυπερτασικά φάρμακα.⁶⁷ Παρά ταύτα συνιστάται προσοχή στη χορήγηση τέτοιων συνδυασμών.

Η ασφάλεια για την καρδιά των αναστολέων της PDE 5 υπήρξε ένα θέμα με μεγάλο ενδιαφέρον. Μακροπρόθεσμες μελέτες δεν έδειξαν αύξηση των εμφραγμάτων μυοκαρδίου ή της θνητότητας, αν και η χορήγησή τους αντενδείκνυται στους ασθενείς που πρέπει να αποφεύγουν τη σεξουαλική δραστηριότητα λόγω υποκειμένης καρδιαγγειακής νόσου, μέχρι να γίνει η κατάλληλη παρέμβαση για τη στεφανιαία νόσο.⁹¹⁻⁹³

Οι αναστολείς της PDE 5 δεν επιδρούν στην ισχύ της καρδιακής συστολής ή στην καρδιακή απόδοση, προκαλούν ήπια αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία και δεν αυξάνουν τον κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας.⁶³ Κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την άσκηση δεν προκαλούν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στις αιμοδυναμικές παραμέτρους σε άνδρες με στεφανιαία νόσο. Επιπλέον, δεν έχουν αρνητική επίδραση στη στεφανιαία κατανάλωση οξυγόνου, την ισχαιμία ή την ικανότητα άσκησης.⁹⁴ Σε άνδρες με υπέρταση και στεφανιαία νόσο η καρδιακή συχνότητα δε διαφοροποιείται σε βαθμό κλινικά σημαντικό με τη χορήγηση αναστελέα PDE 5. Αυτή η ελάχιστη επίδρασή τους στην καρδιακή συχνότητα δείχνει ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν ήταν τόση ώστε να προκαλέσει αντανάκλαστική ταχυκαρδία.⁹⁴

Όλοι οι αναστολείς PDE 5 επιτείνουν την υποτασική δράση των νιτροδών και κατά συνέπεια η χορήγησή τους αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν νιτροώδη.⁹¹⁻⁹³

Συμπεράσματα

Η στυτική δυσλειτουργία και η στεφανιαία νόσος έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά. Α) έχουν τους ίδιους παράγοντες κινδύνου. Β) παρόμοιοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συμβάλουν στην απηρασμένη λειτουργία του ενδοθηλίου. Γ) η στυτική δυσλειτουργία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με αγγειακή νόσο (π.χ. στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά και περιφερική αρτηριακή νόσο). Η στυτική δυσλειτουργία επίσης σχετίζεται με την έκταση της στεφανιαίας νόσου. Τέλος, κάποια από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου μπορούν να επιδεινώσουν τη στυτική δυσλειτουργία. Επιπλέον φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας (π.χ. αναστολείς PDE 5) μπορούν να επηρεάσουν την αρτηριακή πίεση.

Η αναγνώριση της στυτικής δυσλειτουργίας ως ένα προειδοποιητικό σημείο για ασυμπτωματική αγγειακή νόσο έχει οδηγήσει στην αντίληψη ότι ένας άνδρας με στυτική δυσλειτουργία έστω και χωρίς καρδιακά συμπτώματα, είναι ένας καρδιολογικός (ή αγγειακός) ασθενής μέχρι αποδείξεως του εναντίου.^{63,95}

Η θεραπεία των παραγόντων αγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσει την αιματική ροή βελτιώνοντας τη λειτουργία του ενδοθηλίου με ταυτόχρονη βελτίωση της στεφανιαίας νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Mallis D, Moisis K, Kirana PS, Papaharitou S, Simos G,

- Hatzichristou D: Moderate and severe erectile dysfunction equally affects life satisfaction. *J Sex Med* 2006; 3: 442-449.
2. Benet AE, Melman A: The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin N Am* 1995; 22: 699-709.
 3. NIH Consensus Development Panel on Impotence: NIH Consensus Conference. Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
 4. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al: Erectile Dysfunction and Coronary Risk Factors: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *Preventive Med* 2000; 30: 328-338.
 5. Virag R, Bouilly P, Frydman D: Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1: 181-184.
 6. Doumas M, Douma S: The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 359-364.
 7. Seftel AD, Sun P, Swindle R: The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* 2004; 171: 2341-2345.
 8. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT: Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 19-24.
 9. Lau DH, Mumtaz FH, Thompson CS, Mikhailidis DP: Erectile dysfunction: a need for greater awareness. *J R Soc Health* 2004; 124: 214-216.
 10. Sairam K, Kulinskaya E, Boustead GB, Hanbury DC, McNicholas TA: Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 88: 68-71.
 11. Stein RA. Managing concomitant cardiac disease and erectile dysfunction. *Rev Urol* 2002; 4 Suppl 3: S39-S47.
 12. Rosen RC, Fisher W, Eardly I, Niederberger C, Nadel A, Sand M: The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 603-606.
 13. Jeremy JY, Mikhailidis DP: Cigarette smoking and erectile dysfunction. *J R Soc Health* 1998; 118: 151-155.
 14. Gliina S, Reichelt AC, Leao PP, Dos Reis JM: Impact of cigarette smoking on papaverine-induced erection. *J Urol* 1998; 140: 523-524.
 15. Gades NM, Nehra A, Jacobson DJ, et al: Association between smoking and erectile dysfunction: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 346-351.
 16. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP: Influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiology* 2003; 54: 507-530.
 17. Lehr HA: Microcirculatory dysfunction induced by cigarette smoking. *Microcirculation* 2000; 7: 367-384.
 18. Jeremy JY, Mikhailidis DP, Thompson CS, Dandona P: The effect of cigarette smoke and diabetes mellitus on muscarinic stimulation of prostacyclin synthesis by the rat penis. *Diabetes Res* 1986; 3: 467-469.
 19. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, Glasser DB, Mittleman MA, Rimm EB: Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in large cohort of men. *Diabetes Care* 2002; 25: 1458-1463.
 20. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, et al: Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004; 110: 22-26.
 21. Musicki B, Burnett AL: Endothelial dysfunction in diabetic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; [Epub ahead of print].
 22. Ledda A: Diabetes, hypertension and erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 17-20.
 23. Marumo K, Murai M: Aging and erectile dysfunction: the role of aging and concomitant chronic illness. *Int J Urol* 2001; 8: 50-57.
 24. Kupelian V, Shabsigh R, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB: Erectile Dysfunction as a predictor of the Metabolic Syndrome in Aging Men: Results From the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2006; 176: 222-226.
 25. Corona G, Mannucci E, Schulman C, et al: Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol* 2006; 50: 595-604.
 26. Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A: Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13: 385-388.
 27. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW: Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 96-103.
 28. Khan MA, Morgan RJ, Mikhailidis DP: Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile dysfunction. *BJU Int* 2001; 88: 987.
 29. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M: Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology* 2004; 55: 589-612.
 30. Burchardt M, Burchardt T, Anastasiadis AG, et al: Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension. *Int J Impot Res* 2001; 13: 276-281.
 31. Burnett AL: Erectile Dysfunction. *J Urol* 2006; 175: 25-31.
 32. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al: Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000; 164: 1188-1191.
 33. Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN: Total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 930-937.
 34. Herrmann HC, Levine LA, Macaluso J Jr, et al: Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med* 2006; 3: 303-308.
 35. Ponzolzer A, Temml C, Rauchenwald M, Madersbacher S: Vascular risk factors and erectile dysfunction in a cohort of healthy men. *Int J Impot Res* 2006; 18: 489-493.
 36. Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, et al: Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003; 15: 231-236.
 37. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, et al: Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease *Eur Heart J* 2006; 27: 2640-2648.
 38. Eaton CB, Liu YL, Mittleman MA, Miner M, Glasser DB, Rimm EB: A retrospective study of the relationship between biomarkers of atherosclerosis and erectile dysfunction in 988 men. *Int J Impot Res* 2006; in press.
 39. Sullivan ME, Miller MA, Bell CR, et al: Fibrinogen, lipoprotein (a) and lipids in patients with erectile dysfunction. A preliminary study. *Int Angiol* 2001; 20: 195-199.
 40. Atahan O, Kayigil O, Hized N, Metin A: Is apolipoprotein-(a) an important indicator of vasculogenic erectile dysfunction? *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 185-191.
 41. Khan MA, Thompson CS, Emsley AM, et al: The interaction of homocysteine and copper markedly inhibits the relaxation of rabbit corpus cavernosum: new risk factors for angiopathic erectile dysfunction? *BJU Int* 1999; 84: 720-724.

42. Lombardo F, Sgro P, Gandini L, Dondero F, Jannini EA, Lenzi A: Might erectile dysfunction be due to the thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase? *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 883-885.
43. Shabbir M, Mikhailidis DM, Morgan RJ: Erectile dysfunction: an underdiagnosed condition associated with multiple risk factors. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 603-606.
44. Khan MA, Morgan RJ, Mikhailidis DP: Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: an emerging link. *BJU Int* 2003; 92: 822-823.
45. Hafez ES, Hafez SD: Erectile dysfunction: anatomical parameters, etiology, diagnosis, and therapy. *Arch Androl* 2005; 51:15-31.
46. Toda N, Ayajiki K, Okamura T: Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 233-266.
47. Cartledge J, Minhas S, Eardley I: The role of nitric oxide in penile erection. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 95-107.
48. McCullough AR: The penis as a Barometer of Endothelial Health. *Rev Urol* 2003; 5(Suppl 7): S3-S8.
49. Andersson KE, Wagner G: Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
50. Maas R, Schwedhelm E, Albsmeier J, Boger RH: The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vasc Med* 2002; 7: 213-225.
51. Kirby M, Jackson G, Simonsen U: Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 225-229.
52. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al: The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 19M-23M.
53. Matfin G, Jawa A, Fonseca VA: Erectile dysfunction: interrelationship with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 64-69.
54. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, et al: Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol* 2005; 48: 996-1002.
55. Dhabuwala CB, Kumar A, Pierce JM. Myocardial infarction and its influence on male sexual function. *Arch Sex Behav* 1986;15: 499-504.
56. Montorsi P, Rotatori F, Ravagnani PM, et al: Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of vessel involvement. The COBRA Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2632-2639.
57. Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z: Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 1997; 9: 123-126.
58. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al: Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003; 44: 360-364.
59. Sekoranjana L, Bianchi-Demicheli F, Gaspoz JM, Mach F: Erectile dysfunction: a potential useful marker for cardiovascular disease. *Rev Med Suisse* 2006; 22: 774-776.
60. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH: 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: 1405-1409.
61. Drory Y, Fisman EZ, Shapira Y, Pines A: Ventricular arrhythmias during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 922-924.
62. DeBusk RF: Erectile dysfunction therapy in special populations and applications: coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 62M-66M.
63. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, Kostis JB: The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. *J Sex Med* 2006; 3: 28-36.
64. Esposito K, Giugliano F, De Sio M, Carleo D: Dietary factors in erectile dysfunction. *Int J Import Res* 2006; 18: 370-374.
65. Lau DH, Kommu S, Mumtaz FH, Morgan RJ, Thompson CS, Mikhailidis DP: The management of Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitor Failure. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 89-93.
66. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
67. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al: EUA Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update. *Eur Urol* 2006; 49: 806-815.
68. Tesfamariam B: The effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 115-120.
69. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drug complains more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 89-94.
70. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipemia. Safety of treatment, change in risk factors, and incidence in coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-1245.
71. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
72. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
73. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
74. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, et al: Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
75. Downs J, Clearfield M, Weis S, et al: Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
76. Meade T, Sleight P, Collins R, et al: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
77. Sever P, Dahlof B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lower Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
78. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1-11.

79. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, et al: Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 1-26.
80. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al: Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Education Program goals versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease. Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 4: 220-228.
81. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, et al: Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
82. Robins S, Collins D, Witter J, et al: Relation of Gemfibrozil Treatment and Lipid Levels with Major Coronary Events. VA-HIT: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-1591.
83. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
84. Dusing R: Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs* 2005; 65: 773-786.
85. Khan MA, Morgan RJ, Mikhailidis DP: The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 103-107.
86. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in Hypertensive study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
87. Dahlof B, Sever P, Poulter N, et al: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
88. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L: Sexual Activity in Hypertensive Men Treated With Valsartan or Carvedilol: A Crossover Study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27-31.
89. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen J, Auvinen A, Tammela TL, Hakama M: Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; [Epub ahead of print]
90. De Rose AF, Giglio M, Traverso P, Lantieri P, Carmignani G: Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy. *Int J Impot Res* 2002; 14: 50-53.
91. Viagra package insert. New York: Pfizer, 2005.
92. Levitra package insert. Research Triangle Park: Glaxo Smith-Kline, 2005.
93. Cialis package insert. Indianapolis: Lilly ICOS LLC, 2005.
94. Jackson G, Montorsi P, Cheitlin M: Cardiovascular Safety of Sildenafil Citrate (Viagra): An Updated Perspective. *Urology* 2006; 68: 47-60.
95. Tsimtsiou Z, Hatzimuratidis K, Nakopoulou E, Kyrana E, Salpigidis G, Hatzichristou D: Predictors of physicians' involvement in addressing sexual health issues. *J Sex Med* 2006; 3: 583-588.