

Κλινική προσέγγιση και αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς

Μ. Δούμας
Ε. Γκαλιαγκούση
Α. Ρέκλου
Α. Λαζαρίδης
Β. Νικολαΐδου
Π. Ανυφαντή

**Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σεξουαλική δυσλειτουργία επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών όσο και των σεξουαλικών συντρόφων τους. Η ανασκόπηση αυτή παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν ή όχι αγωγή, παρουσιάζοντας τις θεραπευτικές κατευθύνσεις και αναδεικνύοντας τις κλινικές επιπτώσεις της συνύπαρξης των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων. Έχει αποδειχτεί στενή συσχέτιση μεταξύ των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και της εμφάνισης σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η έλλειψη σωματικής άσκησης συνδέονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία ανευρίσκεται και σε σεξουαλική δυσλειτουργία αγγειακής αιτιολογίας. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η σεξουαλική δυσλειτουργία εμφανίζεται 3-5 έτη πριν την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, γεγονός που καθιστά τη σεξουαλική δυσλειτουργία "πρώιμο διαγνωστικό παράθυρο" της ασυμπτωματικής καρδιαγγειακής νόσου. Τα παλαιότερα αντιυπερτασικά φάρμακα (διουρητικά, β-αποκλειστές, κεντρικώς δρώντα) είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία. Αν και τα μέχρι στιγμής στοιχεία για τις νεότερες γενιές αντιυπερτασικών είναι ελλιπή, έχει παρατηρηθεί ουδέτερη επίδραση των ανταγωνιστών ασβεστίου και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στη στυτική λειτουργία. Αντίθετως, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, φαίνεται να ασκούν ευεργετικές επιδράσεις στους υπερτασικούς ασθενείς. Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 είναι αποτελεσματικοί και ασφαλείς σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα, με τους α-αποκλειστές και τα νιτρώδη να αποτελούν τη μοναδική εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έκφραση της σεξουαλικότητας αποτελεί μια βασική λειτουργία για την υγεία και την καλή ποιότητα ζωής του ανθρώπου, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα μειωμένη σε ασθενείς με συστηματικά νοσήματα. Η σεξουαλική δυσλειτουργία σχετίζεται όχι μόνο με την υγεία και την ποιότητα ζωής του ασθενούς, αλλά και με αυτή των ερωτικών του συντρόφων. Οι ιατροί πολλών ειδικοτήτων συχνά αντιμετωπίζουν τη διαχείριση αυτής της ειδικής συνυπάρχουσας κατάστασης. Για το λόγο αυτό καρδιολόγοι, υπερτασιολόγοι, νεφρολόγοι, ενδοκρινολόγοι, παθολόγοι και γενικοί ιατροί που ασχολούνται με υπερτασικούς ασθενείς, αντιμετώπι-

ζουν συχνά ασθενείς που εμφανίζουν προβλήματα στη σεξουαλική τους λειτουργία¹. Η παρούσα ανασκόπηση, έχει ως στόχο να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη διαχείριση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν ή όχι αγωγή, παρουσιάζοντας τις θεραπευτικές κατευθύνσεις και αναδεικνύοντας τις κλινικές επιπτώσεις της συνύπαρξης των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων.

Από τη στιγμή που η εκπαίδευση στον τομέα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας είναι ελλειπέστατη, τόσο σε προπτυχιακό όσο και σε μεταπτυχιακό επίπεδο, οι ιατροί είναι απαραίτητο να γνωρίζουν τον ορισμό της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, η οποία συχνά είναι αιτία σύγχυσης τόσο για τους θεράποντες όσο και για τους ασθενείς τους. Ως στυτική δυσλειτουργία ορίζεται η επίμονη ανικανότητα για επίτευξη ή/και διατήρηση επαρκούς στύσης για σεξουαλική επαφή². Σύμφωνα με την πιο σύνθετη έκφραση της γυναικείας σεξουαλικότητας, στη γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία δόθηκε ένας πιο σύνθετος ορισμός. Περιγράφεται ως η επίμονη ή επαναλαμβανόμενη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας ή σεξουαλικής διέγερσης, ή η δυσκολία ή η ανικανότητα να επιτύχει οργασμό, ή το αίσθημα του πόνου κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής³.

Η επίπτωση τόσο της ανδρικής όσο και της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας στο γενικό πληθυσμό παραμένουν αδιευκρίνιστες. Υπάρχει πολύ μεγάλο εύρος στις σχετικές αναφορές λόγω της ετερογένειας του πληθυσμού και των μεθόδων αξιολόγησης, αλλά φαίνεται ότι κυμαίνεται περίπου στα 15-20%⁴. Είναι αξιοσημείωτο όμως ότι η γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συχνότερη από τη στυτική δυσλειτουργία (43% έναντι 31% στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1999) γεγονός που έχει επανειλημμένα επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Με ποσοστό μεγαλύτερο του 25% του ενηλίκου γενικού πληθυσμού να εμφανίζει υψηλή αρτηριακή πίεση στις δυτικές κοινωνίες, η υπέρταση αποκτά διαστάσεις μιας σύγχρονης πανδημίας⁶. Δεδομένου ότι τόσο η υπέρταση όσο και η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες στο γενικό πληθυσμό, εκατομμύρια υπερτασικοί ασθενείς αναμένεται να εμφανίζουν σεξουαλική δυσλειτουργία. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι σχεδόν δύο φορές πιο συχνή και μεγαλύτερης βαρύτητας στους άνδρες υπερτασικούς α-

σθενείς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα⁷. Ομοίως, η γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συχνότερη σε υπερτασικές (42,1%) σε σύγκριση με νορμοτασικές (19,4%) γυναίκες⁸. Επιπλέον, ο επιπολασμός της υπέρτασης και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω στο μέλλον, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικιοεξααρτώμενη σχέση των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων, σε συνδυασμό με την παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης¹. Λόγω της μεγάλης συχνότητας του προβλήματος αυτού στον υπερτασικό πληθυσμό, απαιτείται σχολαστική θεραπευτική προσέγγιση του υπερτασικού ατόμου που αντιμετωπίζει σεξουαλική δυσλειτουργία. Η κλινική προσέγγιση είναι διαφορετική στον κάθε ασθενή ανάλογα με την εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας πριν ή μετά την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ο αποκλεισμός άλλων παθήσεων ή φαρμάκων που προκαλούν σεξουαλική δυσλειτουργία αποτελεί το αρχικό στάδιο στην αξιολόγηση των υπερτασικών ασθενών με σεξουαλικά προβλήματα που δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή. Η παρουσία ουρολογικών, νευρολογικών και ενδοκρινολογικών παθήσεων, ειδικά η ανεπάρκεια τεστοστερόνης στους ηλικιωμένους, είναι απαραίτητο να αποκλειστούν πριν από τη διάγνωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας αγγειακής αιτιολογίας. Επιπλέον, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι η σεξουαλική δυσλειτουργία αποτελεί μια πολυπαραγοντική κλινική οντότητα και αντιπροσωπεύει κοινό σύμπτωμα της κατάθλιψης, του άγχους, και των διαταραγμένων διαπροσωπικών σχέσεων. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής – συνιστάται στην περίπτωση υπερτασικών ασθενών που δε λαμβάνουν κάποια αγωγή – αποτελεί στρατηγική πρώτης γραμμής για τη βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας και κατ' επέκταση της ποιότητας ζωής⁹. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι δυτικού τύπου κοινωνίες δαπανούν τεράστια ποσά για τη θεραπεία της υπέρτασης και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και των επιπλοκών τους, αλλά δεν έχουν γίνει αποφασιστικά βήματα για την υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής που μπορεί να εφαρμοστεί σε αμφότερες τις περιπτώσεις, με πολύ ικανοποιητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

Έχει αποδειχτεί ότι η παρουσία των παραδο-

σιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου συνδέεται στενά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σεξουαλικής δυσλειτουργίας¹⁰. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία είναι τυπικό χαρακτηριστικό της αγγειογενούς σεξουαλικής δυσλειτουργίας, παρατηρείται και σε ασθενείς που εμφανίζουν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου αποτελεί μια κοινή παθοφυσιολογική οδό.

Η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και κατ' επέκταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μέσω τροποποίησης του τρόπου ζωής, συμβάλλει στην αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι έχει παρατηρηθεί σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε παχύσαρκους άνδρες¹¹. Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με 30% υψηλότερο κίνδυνο στυτικής δυσλειτουργίας, ενώ η φυσική δραστηριότητα σχετίστηκε με 30% χαμηλότερο κίνδυνο¹². Μεταξύ των ανδρών μέσης ηλικίας, η καθιστική ζωή έχει συνδεθεί με 70% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με εκείνους που ξεκίνησαν σωματική άσκηση¹³. Η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται μέσω τροποποίησης του τρόπου ζωής συνδυάζοντας μείωση θερμιδικής πρόσληψης και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, εξατομικευμένα σύμφωνα με συμβουλές διατροφής και άσκησης, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας στους παχύσαρκους άνδρες με στυτική δυσλειτουργία¹⁴. Ομοίως, η Μεσογειακή διατροφή βρέθηκε ότι βελτιώνει ουσιαστικά τη σεξουαλική λειτουργία γυναικών με μεταβολικό σύνδρομο¹⁵. Επιπλέον, η άσκηση φαίνεται να ασκεί ευνοϊκή επίδραση στη σεξουαλική λειτουργία, επιπρόσθετα στις ευεργετικές επιδράσεις στον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁶. Συνεπώς, σε περίπτωση συνύπαρξης πολλών τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, η μείωση του βάρους, η διακοπή του καπνίσματος καθώς και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, αφ' ενός θα έχουν ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και αφ' ετέρου θα επιβραδύνουν την επιδείνωση ή ακόμη θα αντιστρέψουν τη σεξουαλική δυσλειτουργία σε υπέρτατους ασθενείς με σεξουαλικά προβλήματα που δεν λαμβάνουν θεραπεία.

Εν τούτοις, όταν ενδείκνυται η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής παράλληλα με την τροποποίη-

ση του τρόπου ζωής, όπως συμβαίνει στη συντριπτική πλειοψηφία των υπέρτασικών ασθενών, οι ιατροί θα πρέπει να επιλέγουν το κατάλληλο αντιυπερτασικό φάρμακο με σκοπό τη μη επιδείνωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Έχει αποδειχθεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων ευθύνονται για μία από τις πέντε περιπτώσεις στυτικής δυσλειτουργίας και τα αντιυπερτασικά φάρμακα αντιπροσωπεύουν ένα τυπικό παράδειγμα¹⁷. Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης συνιστούν τα διουρητικά, τους β-αποκλειστές, τους ανταγωνιστές ασβεστίου, τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) και τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (AYA) ως θεραπεία πρώτης επιλογής για την υπέρταση¹⁸. Ωστόσο, οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί στην επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου όταν οι ασθενείς αντιμετωπίζουν σεξουαλική δυσλειτουργία. Τα παλαιότερα αντιυπερτασικά φάρμακα (διουρητικά, β-αποκλειστές) είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία. Οι αρνητικές επιπτώσεις των διουρητικών στη σεξουαλική λειτουργία αναφέρθηκαν για πρώτη φορά σχεδόν πριν από 40 χρόνια και επιβεβαιώθηκαν στη συνέχεια¹⁷. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η αρνητική επίδρασή τους ασκείται, ακόμη και όταν χορηγούνται ως συμπληρωματική θεραπεία¹⁹. Παρομοίως, οι β-αποκλειστές αποτελούν αιτία σεξουαλικής δυσλειτουργίας²⁰. Σε σχετικές μελέτες, η επίδραση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη και πιο συχνή σε παλαιότερης γενιάς β-αποκλειστές (προπρανολόλη) σε σχέση με τους νεότερους β-αποκλειστές (σελιπρολόλη και καρβεδιλόλη), με ενδιάμεσα αποτελέσματα για την ατενολόλη²¹. Η νεμιπιβολόλη, από την άλλη πλευρά, φαίνεται να έχει ευνοϊκές επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργία. Η αντικατάσταση των υπολοίπων β-αποκλειστών με νεμιπιβολόλη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της στυτικής λειτουργίας, πιθανώς μέσω της αυξημένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου²², μια ευεργετική επίδραση που επιβεβαιώθηκε σε μεγάλες μελέτες²³.

Αν και τα στοιχεία σχετικά με τις νεότερες γενιές των αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν είναι επαρκή για να οδηγήσουν σε συμπεράσματα, έχει παρατηρηθεί μία ουδέτερη επίδραση των ανταγωνιστών ασβεστίου και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στη στυτική λειτουργία^{17,24}. Αντιθέτως, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης φαίνεται ότι ασκούν ευεργετικές επιδράσεις στη στυτική λειτουργία^{25,26}. Αυτή η διαπί-

σωση έχει παθοφυσιολογική εξήγηση: η αγγειοτενσίνη II παίζει έναν σημαντικό ρόλο στη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, οδηγώντας στη διακοπή της σύσπης και επομένως εμπλέκεται στην παθογένεια της στυτικής δυσλειτουργίας²⁷. Ελλιπή στοιχεία έχουμε για τα νεότερα φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, όπως η αλισκιρένη (αναστολέας της ρενίνης).

Συμπερασματικά, τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές (με μόνη εξαίρεση τη νεπιβολόλη) θα μπορούσαν να θεωρηθούν σχετική αντένδειξη για τη έναρξη θεραπείας ασθενών με σεξουαλική δυσλειτουργία, ενώ οι ανταγωνιστές ασβεστίου και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης αποτελούν καλύτερη επιλογή, και τέλος οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης αντιπροσωπεύουν την προτιμότερη θεραπευτική επιλογή¹⁷.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στην περίπτωση των ασθενών στους οποίους η σεξουαλική δυσλειτουργία δεν προϋπήρχε, αλλά εμφανίστηκε μετά την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής, παρατηρείται ελαττωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία ή ακόμη και διακοπή της. Πραγματικά, η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι μια από τις συχνότερες αιτίες διακοπής της θεραπείας, τόσο στην καθημερινή κλινική πράξη όσο και σε μεγάλες κλινικές μελέτες, με κυριότερη συνέπεια την αδυναμία ρύθμισης της υπέρτασης¹. Το γεγονός αυτό απαιτεί την αποτελεσματική αντιμετώπιση των σεξουαλικών διαταραχών σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή.

Αρχικά, είναι απαραίτητη μια συστηματική προσέγγιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας προκειμένου να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες, ανεξάρτητες από την αντιυπερτασική αγωγή. Πρέπει να δοθεί έμφαση στην αποκάλυψη πιθανών ψυχογενών παραγόντων, άλλων συνοδών νοσημάτων ή άλλων χορηγούμενων φαρμάκων που μπορεί να ευθύνονται για σεξουαλικά προβλήματα. Είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη ότι η εμφάνιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία είτε αντιπροσωπεύει ανεπιθύμητη ενέργεια της αγωγής είτε υποδηλώνει προοδευτική αθηροσκληρώση και μικροαγγειακή βλάβη.

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής (μείωση του βάρους, σωματική δραστηριότητα, διακοπή καπνίσματος) έχει μεγάλη αξία και θα πρέπει να συνι-

στάται από τους θεράποντες ιατρούς⁹. Εάν μετά από ενδελεχή εξέταση δεν διαπιστωθούν άλλες αιτίες σεξουαλικής δυσλειτουργίας και με την τροποποίηση του τρόπου ζωής δεν επιτευχθεί βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας, φαίνεται λογικό να επιχειρηθεί η αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής.

Η μεγάλη ποικιλία αντιυπερτασικών φαρμάκων με καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας επιτρέπει τη μετάβαση από τη μία κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων στην άλλη, αλλά η επιλογή θα πρέπει να γίνεται προσεχτικά προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το φάρμακο συγκεκριμένα τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά όσον αφορά τις επιπτώσεις στη σεξουαλική λειτουργία. Όπως περιγράφεται παραπάνω, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και η νεπιβολόλη αντιπροσωπεύουν τις προτιμότερες θεραπευτικές επιλογές¹⁷.

Ωστόσο, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να έχουν κατά νου και άλλα συνοδά νοσήματα που μπορεί να επιβάλλουν τη χορήγηση ενός ειδικού αντιυπερτασικού φαρμάκου, παρά τις αρνητικές επιδράσεις του στη σεξουαλική λειτουργία. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η χορήγηση β-αποκλειστών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αυτή την περίπτωση, ο θεράπων καρδιολόγος θα μπορούσε είτε να αγνοήσει τη σεξουαλική λειτουργία είτε να εξετάσει πιθανές εναλλακτικές λύσεις, όπως η χορήγηση διλτιαζέμης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή νεπιβολόλης για την καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις, η γνώμη και οι προτιμήσεις των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Εάν η σεξουαλική δυσλειτουργία παραμένει ακόμα και μετά τις θεραπευτικές αυτές παρεμβάσεις, επόμενο βήμα είναι η χορήγηση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) για τη θεραπεία της σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ-5

Οι αναστολείς PDE-5 ασκούν αγγειοδιασταλτική δράση μέσω αποκλεισμού του ισοενζύμου PDE-5, το οποίο εντοπίζεται σε όλο το αγγειακό σύστημα συμπεριλαμβανομένων των γεννητικών οργάνων, εμποδίζοντας την αποδόμηση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP)²⁸. Η σιλδεναφίλη, ο πρώτος εγκεκριμένος φαρμακολογικός παράγοντας για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας, έχει γνωρίσει τεράστια επιτυχία μετά την κυκλοφορία της το 1998²⁹. Οι προσπάθειες

ανάπτυξης αναστολέων PDE-5 με διαφορετικό βιολογικό ή φαρμακοκινητικό προφίλ έχουν οδηγήσει σε νεότερα φάρμακα όπως η βαρδεναφίλη και η ταδαλαφίλη αλλά και σε άλλα που βρίσκονται ακόμη σε στάδιο κλινικών ερευνών. Σε σύγκριση με τη σιλδεναφίλη, η βαρδεναφίλη είναι πιο ισχυρή και έχει ταχύτερη έναρξη δράσης, ενώ η ταδαλαφίλη έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (με χρόνο ημίσειας ζωής 17ώρες)³⁰.

Ενώ η αποτελεσματικότητα των αναστολέων PDE-5 στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας είναι πλέον αναγνωρισμένη, είχαν αρχικά εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης σε υπερτασικούς ασθενείς. Η μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε με τη χρήση των αναστολέων PDE-5 σε νορμοτασικά άτομα έθεσε προβληματισμούς σχετικά με την επίδρασή τους στην αρτηριακή πίεση ασθενών που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή³¹⁻³³. Ωστόσο, αυτός ο προβληματισμός ανήκει στο παρελθόν, καθώς έχει αποδειχτεί ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι μικρή και δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των νορμοτασικών και υπερτασικών ατόμων. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η χορήγηση αναστολέων PDE-5 σε υπερτασικούς ασθενείς δεν συνδέεται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ακόμη και κατά τη συγχροήγηση πολλών φαρμάκων. Συμπερασματικά, η χορήγηση αναστολέων PDE-5 είναι ασφαλής σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα, με τους α-αποκλειστές και τα νιτρώδη να αποτελούν τη μοναδική εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα.

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων της PDE-5 και α-αποκλειστών μπορεί να οδηγήσει σε ορθοστατική υπόταση. Η χρήση και των τριών αναστολέων PDE-5, ωστόσο, δεν αποθαρρύνεται από το FDA, με βασική προϋπόθεση τη χορήγησή τους σε μικρές δόσεις στην περίπτωση ασθενών που λαμβάνουν α-αποκλειστές. Ομοίως, σε ασθενείς που λαμβάνουν μέγιστες δόσεις των PDE-5 αναστολέων, οι α-αποκλειστές χορηγούνται σε μικρή δοσολογία.

Η συγχροήγηση αναστολέων της PDE-5 με λαβηταλόλη αντιπροσωπεύει μια άλλη περίπτωση που εμπνέει ανησυχία, δεδομένου ότι η τελευταία αποκλείει και τους α-υποδοχείς. Παρόμοιοι προβληματισμοί θα μπορούσαν να διατυπωθούν και για την νεμπιβολόλη λόγω της επίδρασης που ασκεί στη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου. Λόγω της ένδεια διαθέσιμων στοιχείων,

φαίνεται λογικό να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν λαβηταλόλη και νεμπιβολόλη³⁸.

Επικίνδυνα επεισόδια συμπτωματικής υπότασης έχουν παρατηρηθεί κατά τη συγχροήγηση των PDE-5 αναστολέων με τα νιτρώδη. Η επίδραση αυτή οφείλεται στην αυξημένη αγγειοδιασταλτική δράση της cGMP, που είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού της αυξημένης παραγωγής του cGMP (από τα νιτρώδη) και μειωμένης αποδόμησης του cGMP (από τους αναστολείς PDE-5). Ως εκ τούτου, όλοι οι PDE-5 αναστολείς θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν είτε βραχείας είτε μακράς δράσης νιτρώδη.

Είναι αξιοσημείωτο, ότι η προσθήκη αναστολέων PDE-5 σε υπερτασικούς ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία όχι μόνο βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους, αλλά ταυτόχρονα έχει θετικές επιδράσεις στον έλεγχο της υπέρτασης. Η συγχροήγηση αναστολέων της PDE-5 οδηγεί τους υπερτασικούς άνδρες να συνεχίζουν και να μη διακόπτουν την αντιυπερτασική αγωγή³⁹. Επιπλέον, η έναρξη των PDE-5 αναστολέων βρέθηκε να βελτιώνει τη συμμόρφωση σε ποσοστό 36%⁴⁰. Θα πρέπει να επισημανθεί, ωστόσο, ότι η έναρξη αναστολέων PDE-5 σε υπερτασικούς ασθενείς προϋποθέτει σταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης και συνεπώς αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενη, επιδεινούμενη ή κακοήγη υπέρταση, οι οποίοι εξ ορισμού θεωρούνται «ψηλού κινδύνου» για καρδιαγγειακή νόσο, τουλάχιστον πριν την εκτίμηση της κατάστασής τους από έναν καρδιολόγο⁴¹. Όσον αφορά τη θεραπεία της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας, η οποία υπολείπεται σε σύγκριση με τη στυτική δυσλειτουργία, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών της φάσης III δεν είναι ενθαρρυντικά και αναμένονται τα αποτελέσματα της έρευνας με νεότερες ουσίες.

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Έχει φανεί ότι η σεξουαλική δυσλειτουργία πέρα από την αρνητική επίδραση που ασκεί στην ποιότητα ζωής, μπορεί να αποτελεί ένδειξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η έγκαιρη διάγνωση της υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου μειώνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα, γεγονός που καθιστά τη σεξουαλική δυσλειτουργία "πρώιμο διαγνωστικό παράθυρο" της ασυμπτωματικής καρδιαγγειακής νόσου.

Η υπόθεση αυτή βασίζεται παθοφυσιολογικά στις δομικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν τόσο τη σεξουαλική δυσλειτουργία όσο τη καρδιαγγειακή νόσο. Οι αθηρωματώδεις βλάβες στο αγγειακό σύστημα του πέους αντικατοπτρίζουν ανάλογες μεταβολές και στα άλλα αγγεία του σώματος. Σύμφωνα με την «υπόθεση του μεγέθους των αρτηριών», φαίνεται ότι επηρεάζονται αρχικά οι μικρής διαμέτρου αρτηρίες του πέους (1-2 mm) και στη συνέχεια τα μεγαλύτερα αγγεία όπως οι στεφανιαίες αρτηρίες (3-4 mm), οι καρωτίδες και οι λαγόνιες αρτηρίες⁴².

Έχει εκτιμηθεί ότι η στυτική δυσλειτουργία προηγείται κατά 3 έως 5 έτη σε σχέση με τη συμπτωματική στεφανιαία νόσο⁴³. Σε κάθε ασθενή με στυτική δυσλειτουργία αγγειακής αιτιολογίας πιθανολογείται σε ποσοστό 50% η συνύπαρξη στεφανιαίας στένωσης και σε 10% ασυμπτωματική σημαντική στεφανιαία νόσος^{44,45}. Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα) αποτελούν παράγοντες κινδύνου και για τη στυτική δυσλειτουργία, ενώ συναντώνται σε υψηλότερα ποσοστά στους ασθενείς αυτούς. Η στυτική δυσλειτουργία έχει φανεί ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου⁴⁶⁻⁴⁸. Παρ' όλο που ο προγνωστικός ρόλος της στυτικής δυσλειτουργίας, πέραν της βαθμολόγησης κινδύνου με το Framingham score, σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο έχει αμφισβητηθεί⁴⁹, η πλέον πρόσφατα δημοσιευμένη μετανάλυση που συμπεριελάμβανε 36.744 συμμετέχοντες έδειξε ότι οι άνδρες με στυτική δυσλειτουργία, συγκρινόμενοι με την ομάδα αναφοράς, παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο: 48% για καρδιαγγειακή νόσο, 46% για στεφανιαία νόσο, 35% για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 19% για όλες τις αιτίες θανάτου, ακόμη και μετά την προσαρμογή των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου⁵⁰.

Αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων, φαίνεται λογικό οι ιατροί που ασχολούνται με υπερτασικούς ασθενείς με σεξουαλική δυσλειτουργία να εξετάζουν το ενδεχόμενο υποκείμενων υποκλινικών καρδιαγγειακών νοσημάτων και να προχωρούν σε κατάλληλες διαγνωστικές και/ή θεραπευτικές παρεμβάσεις⁵¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι μια νόσος που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών και είναι ιδιαίτερα συχνή σε υπερτασικούς ασθενείς. Οι ιατροί που ασχολούνται με την αντιμετώπιση υπερτασικών ασθενών θα πρέπει να είναι σε θέση να διαγιγνώσκουν εγκαίρως τη σεξουαλική δυσλειτουργία και να διαχειρίζονται σωστά αυτές τις περιπτώσεις, προκειμένου να αμβλυνθούν οι αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και τη συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή. Η κλινική προσέγγιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας προϋποθέτει τον αποκλεισμό συννοσημάτων και συγχορηγούμενων φαρμάκων που μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση της νόσου, την τροποποίηση του τρόπου ζωής, τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων με ουδέτερη ή ακόμη και ευεργετική δράση στη σεξουαλική λειτουργία, και τέλος την προσθήκη των αναστολέων PDE-5.

Οι αναστολείς PDE-5 έχουν προσφέρει νέες προοπτικές στη διαχείριση της στυτικής δυσλειτουργίας και η αποτελεσματικότητά και η ασφάλειά τους σε υπερτασικούς ασθενείς έχει δειχθεί σε πολλές μελέτες. Η χορήγησή τους αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν νιτρώδη, ενώ απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν συγχορηγούνται α-αποκλειστές. Είναι σημαντικό, οι ιατροί που αντιμετωπίζουν υπερτασικούς ασθενείς με σεξουαλική δυσλειτουργία να εξετάζουν το ενδεχόμενο υποκείμενων υποκλινικών καρδιαγγειακών νοσημάτων και να προχωρούν σε κατάλληλες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ο ρόλος της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στην πρόωμη διάγνωση της ασυμπτωματικής καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται να είναι κομβικός και τονίζει περαιτέρω τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς.

SUMMARY

Doumas M, Gkaliagkousi E, Reklou A, Lazaridis A, Nikolaidou V, Anyfanti P. Clinical approach and management of sexual dysfunction in hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 43-50.

Sexual dysfunction has a negative impact on the quality of life of both patients and their sexual partners. This review provides information regarding the management of sexual dysfunction in hypertensive patients receiving medication or not, by introducing

therapeutic guidelines and demonstrating the clinical implications of the coexistence of both these clinical entities. Recent studies have demonstrated that sexual dysfunction arises 3-5 years before the appearance of cardiovascular disease, a fact that renders sexual dysfunction an “early diagnostic window” of asymptomatic cardiovascular disease. It is widely known that older antihypertensive drugs (diuretics, b-blockers, centrally acting) exert a negative impact on sexual function. While up to date data concerning newer antihypertensive agents are inconclusive, a neutral impact of calcium antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors on erectile function has been observed. On the contrary, angiotensin II receptor blockers seem to exert beneficial effects on hypertensive patients. Phosphodiesterase-5 inhibitors are effective and safe for patients receiving antihypertensive medication with a-blockers and nitrates being the only exception to this rule.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Viigimaa M, Doulmas M, Vlachopoulos C, et al. European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 2011; 29 (2): 403-7.
2. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270 (1): 83-90.
3. Bachman GA, Avci D. Evaluation and management of female sexual dysfunction. *Endocrinologist* 2004; 14: 337-345.
4. Manolis A, Doulmas M. Sexual dysfunction: the ‘prima ballerina’ of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008; 26 (11): 2074-84.
5. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281 (6): 537-44.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365 (9455): 217-23.
7. Doulmas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl* 2006 May; 27 (3): 469-77.
8. Doulmas M, Tsiodras S, Tsakiris A, et al. Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *J Hypertens* 2006; 24 (12): 2387-92.
9. Esposito K, Giugliano D. Lifestyle/dietary recommendations for erectile dysfunction and female sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 2011; 38 (3): 293-301.
10. Doulmas M, Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (4): 269-74.
11. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999; 36 (1): 68-70.
12. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med* 2003; 139 (3): 161-8.
13. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000; 56 (2): 302-6.
14. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (24): 2978-84.
15. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Mediterranean diet improves sexual function in women with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2007; 19 (5): 486-91.
16. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med* 2009; 6 Suppl 3: 254-61.
17. Doulmas M, Douma S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(5): 359-64.
18. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, et al. European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-87.
19. Williams GH, Croog SH, Levine S, et al. Impact of antihypertensive therapy on quality of life: effect of hydrochlorothiazide. *J Hypertens Suppl* 1987; 5(1): S29-35.
20. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288(3): 351-7.
21. Douma S, Doulmas M, Petidis K, Triantafyllou A, Zamboulis C. Beta blockers and sexual dysfunction: bad guys – good guys. In: Beta Blockers: New Research – editors: Momoka Endo and Narami Matsumoto. Nova Science Publishers Inc 2008; 1-13.
22. Doulmas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006; 8(2): 177-82.
23. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 327–331.
24. Douma S, Doulmas M, Tsakiris A, Zamboulis C. Male and female sexual dysfunction: Is hypertension an innocent bystander or a major contributor? *Rev Bras Hypertens* 2007; 14: 139-147.
25. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321(5): 336-41.
26. Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 29-34.
27. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al. Possible role of

- bradykinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence. *Urology* 2001; 57(1): 193-8.
28. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, et al. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 1998; 159(6): 2164-71.
 29. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8(2): 47-52.
 30. Maggi M, Filippi S, Ledda F, et al. Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(2): 143-54.
 31. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, et al. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999; 83(5A): 13C-20C.
 32. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, et al. Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. The management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol* 2005; 174: 230-239.
 33. Emmick JT, Stuewe SR, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl H): H32-H47.
 34. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. Sildenafil Study Group. *J Hypertens* 2000; 18(12): 1865-9.
 35. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. *Am J Cardiol* 2003; 92(9A): 37M-46M.
 36. van Ahlen H, Wahle K, Kupper W, et al. Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. *J Sex Med* 2005; 2(6): 856-64.
 37. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004; 17(12 Pt 1): 1135-42.
 38. Manolis A, Doumas M. Hypertension and sexual dysfunction. *Arch Med Sci* 2009; 5: S337-S350.
 39. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 459-63.
 40. McLaughlin T, Harnett J, Burhani S, Scott B. Evaluation of erectile dysfunction therapy in patients previously nonadherent to long-term medications: a retrospective analysis of prescription claims. *Am J Ther* 2005; 12: 605-11.
 41. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 313-21.
 42. 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.
 43. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. *Eur Urol* 2007; 52: 1590-1600.
 44. 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: 360-64.
 45. 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.
 46. Ma RC, So WY, Yang X, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2045-2050.
 47. Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2040-2044.
 48. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, et al. ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010; 121: 1439-1446.
 49. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 350-356.
 50. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease. Meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1378-85.
 51. Manolis AJ, Doumas M, Viigimaa M, Narkiewicz K. Hypertension and sexual dysfunction. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2007; 8. Updated on May 2011.