

## 정상 젊은 성인 남성에서 Sildenafil Citrate가 자율신경계에 미치는 영향

고려대학교 의과대학 신경과학교실

박문호, 고성범, 김병조, 박건우, 이대희

= Abstract =

### Effects of Sildenafil Citrate on Autonomic Nervous System in Normal Young Man

Moon Ho Park, M.D., Seong Beom Koh, M.D.,  
Byung Jo Kim, M.D., Kun Woo Park, M.D., Dae Hie Lee, M.D.

*Department of Neurology, College of Medicine Korea University, Seoul, Korea*

**Background :** Sildenafil citrate(Viagra<sup>®</sup>) improves sexual functions in men with erectile dysfunction and is widely prescribed. But little is known about the effects of sildenafil citrate on autonomic nervous system.

**Methods :** Seventeen health male subjects(age 26~36 years) were investigated. Blood pressure (BP), heart rate(HR), and autonomic nervous function tests, such as BP rise in the sustained hand-grip, sympathetic skin reflex(SSR), HR variation with deep breathing(HR variation), and Valsalva ratio, were measured before and 60 minutes after administration of a single 50mg oral dose of sildenafil citrate.

**Results :** Systolic BP were slightly decreased after sildenafil citrate administration ( $118.8 \pm 11.7$  mmHg  $\rightarrow$   $112.7 \pm 13.8$  mmHg,  $p=0.048$ ). HR and diastolic BP were not changed significantly after sildenafil citrate administration. And autonomic nervous function tests were not changed significantly after sildenafil citrate.

**Conclusions :** Sildenafil citrate does not cause significant changes in autonomic nervous system except systolic BP.

**KEY WORDS :** Sildenafil citrate, Autonomic nervous system, Blood pressure.

---

교신저자 : 이대희

소 속 : 고려대학교 의과대학 신경과학교실

주 소 : 서울 성북구 안암동 5가 126-1 ☎ 136-705

전 화 : 82-2-920-5093 FAX : 82-2-925-2472 E-mail : leenu@korea.ac.kr

## 서 론

Sildenafil citrate(Viagra®, 이하 sildenafil)는 발기 부전 치료에 쓰이는 약이다<sup>1-4)</sup>. Sildenafil은 음경해면체에 주로 존재하는 환식구아노신노노포스페이트(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)의 분해효소인 제5형 phosphodiesterase(PDE5)를 선택적으로 억제시키는 특이적 혈관확장제이다<sup>4)</sup>.

Sildenafil은 두통이나 안면홍조 등과 같은 혈관확장과 관련된 경미한 부작용이 알려져 있다<sup>5,6)</sup>. 간혹 sildenafil 복용 후 뇌심혈관계 질환이나 안구동맥 질환 발생 등과 같은 심각한 부작용의 연관 가능성이 보고되었다<sup>7-11)</sup>. 그러나 이러한 심각한 부작용은 다른 약물 복용이나 동반된 질환, 성관계 자체에서의 혈액동학적 변화 등과 관련되어 질 수 있으므로 sildenafil과의 정확한 상관 관계를 밝혀내기는 어렵다<sup>12-14)</sup>.

기존의 연구에 의하면 sildenafil의 혈액동학적 효과는 심박동수는 변하지 않고, 혈압이 약간 감소할 수 있다고 알려져 있을 뿐<sup>15)</sup>, sildenafil의 신경계 효과에 대해서는 자세히 알려져 있지는 않다. 특히 뇌심혈관계와 성기능의 조절에 중요한 역할을 하는 자율신경계인 교감신경계과 부교감신경계에 대한 sildenafil의 효과는 잘 알려져 있지 않다. 이러한 이유로 최근 American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on sildenafil은 sildenafil의 중추신경계 효과에 대하여 연구가 필요하다고 주장하기도 하였다<sup>8)</sup>.

이에 본 연구는 sildenafil에 의한 혈액동학적 변화와 성기능은 물론 뇌심혈관 질환에 관여하는 자율신경계 기능에 대하여 조사하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

연구대상은 병원 직원 중에서 건강한 남자 17명을 선정하였다. 모든 검사 대상자는 신경학적 검사에서 이상이 없으며, 당뇨병이나 말초신경질환이 없고, 혈

압강하제 등 자율신경계에 영향을 미칠 수 있는 약제를 복용하지 않았다. 그리고, 전신쇠약, 만성 폐쇄성 폐질환이나 심부전증 등이 없어 자율신경계 기능검사를 시행할 수 있었으며, 기립성 현훈, 실신, 뇨 저류, 대변 실금, 발기 불능 이상 등의 자율신경계 이상 증상이 없었다. 모든 대상자는 검사 전에 본 검사의 이유, 예상 소요 시간과 위험이나 고통 등이 없다는 것 등을 알리고 검사의 동의와 협조를 얻었다. 연구대상자의 평균 연령은  $28.29 \pm 2.66$ 세(연령분포 26~36세)였다.

### 2. 연구방법

혈액동학적 변화는 sildenafil 복용 전후에 안정된 상태에서 혈압과 심박수의 변화를 측정하였다. 자율신경계 기능 검사는 기존의 방법을 참조하여 시행하였다<sup>16,17)</sup>. 교감 신경계 기능 검사는 등장 운동(isometric exercise) 이후 혈압의 변화와 교감신경성 피부반사(sympathetic skin reflex)를 조사하였다. 등장 운동 이후 혈압의 변화는 악력계(handgrip dynamometer; JAMAR®, Sammons Preston INC, 미국)와 자동 혈압계(BCI® 58200A2, Waukesha, 미국)를 이용하여 지속적 악력 검사(sustained handgrip test)를 시행하였다. 지속적 악력 검사는 주로 사용하는 손(dominant hand)으로 악력을 3회 측정하여 가장 높은 값을 최대악력(maximum voluntary contraction)으로 하고, 대상자가 지속적으로 5분간 또는 포기할 때까지 최대악력의 30%로 손으로 악력계를 쥐어 잡고, 수축기와 이완기 혈압을 연속적으로 측정하였다<sup>18)</sup>. 교감신경성 피부반사는 양쪽 손바닥과 발바닥에 전극을 부착하고, 정중신경에 0.05msec 동안 35mA의 자극을 4-5회 반복하여, 가장 짧은 잠복기와 전위를 측정하였다.

부교감 신경계 기능 검사는 심호흡에 따른 심박수의 변화(heart rate variation with deep breathing)와 발살바비(Valsalva ratio)를 조사하였다. 심호흡에 따른 심박수의 변화는 누운 자세에서 1분에 6-8회의 심호흡을 시킨 후 그 동안의 최대 및 최소 심박수의

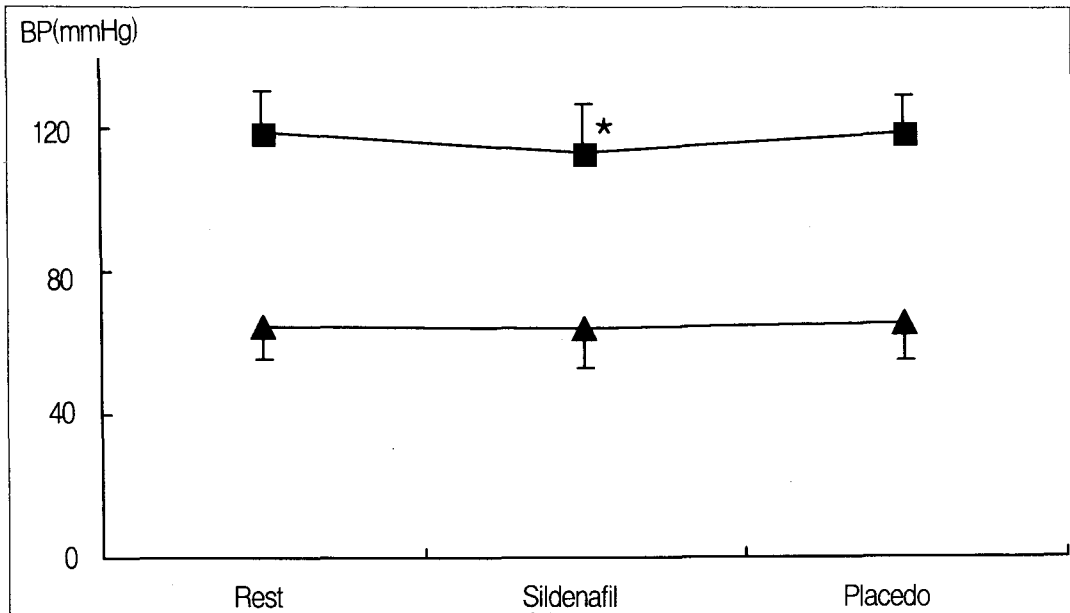


Fig. 1. Blood pressure changes after sildenafil administration

BP : blood pressure

■ : systolic blood pressure, ▲ : diastolic blood pressure

\*Systolic BP changes are significantly different ( $p=0.046$ ) after sildenafil by Wilcoxon Signed Rank test. There was no significant difference in diastolic BP after sildenafil and systolic/diastolic BP after placebo ( $p>0.05$ ).

차이를 측정하였다. 발살바비는 누운 자세에서 40mmHg의 저항에 대해 15초 동안 숨을 내 쉬게 하였다. 이 때 피검자의 최고 심박수를 측정하고, 곧이어 숨을 내쉬고 정상적인 호흡을 하여 약 30초 경과하는 동안의 최저 심박수를 측정하여, 발살바비를 구하였다.

모든 검사는 3일 동안 sildenafil이 많이 사용될 것으로 생각되는 오후 8시에서 오후 10시 사이에 총 3회 시행하였다. 첫날에는 sildenafil이나 위약(placebo)을 사용하지 않고 안정된 상태에서 검사를 시행하였다. 둘째날과 셋째날에는 검사자와 피검자에게 sildenafil과 위약에 대하여 구별해 주지 않고 검사를 시행하였다. Sildenafil과 동일한 모양의 위약을 구할 수 없어서, sildenafil 투약 후 검사는 정장소화제로 사용되는 Andilac(일약약품, 한국) 500mg의 내용

물을 제거하고 sildenafil 50mg을 Andilac® 약제의 캡슐(capsule) 안에 넣어 사용하고, 위약 투약 후 검사는 Andilac®의 내용물을 50mg만 남겨 놓고 사용하여, sildenafil과 위약을 구별하지 못하도록 하였다. 투약은 입(oral)으로 하였으며, 둘째날과 셋째날의 검사는 sildenafil의 평균 최고 혈중 농도 시간인 복용 약 1시간 후<sup>11,15)</sup>에 동일한 조건에서 시행하여 비교하였다. 또한 피검자에게 투약후 발생한 부작용과 같은 주관적인 증상이 있는지도 조사하였다.

본 연구의 검사는 검사실의 기온을 21-25℃로 유지하였으며, 안정된 상태에서 피검자에게 충분한 검사 방법을 설명한 후 시행하였으며, 1명의 검사자가 피검자 지도요령과 일반적인 심전도와 심박동수, 혈압의 변화, 교감신경성 피부반사 반응 양상을 익혀서 검사의 일관성을 기하도록 하였다.

Table 1. Autonomic function tests before and after sildenafil

	BP changes after handgrip (mmHg)		Sympathetic skin reflex				HR changes	
	Systolic rise	Diastolic rise	Hand latency (ms)	Hand amplitude (mV)	Foot latency (ms)	Foot amplitude (mV)	HR response with deep breathing (bpm)	Valsalva ratio
Rest	27.0±9.2	21.3±10.6	1.5±0.1	0.5±0.2	2.0±0.1	0.1±0.1	32.7±4.7	1.8±0.3
After sildenafil	29.8±5.3	17.0±5.3	1.4±0.1	0.4±0.3	1.9±0.1	0.2±0.1	33.8±4.5	2.4±0.8
After placebo	27.5±9.3	20.3±9.1	1.4±0.1	0.5±0.4	2.0±0.1	0.2±0.1	33.1±4.4	1.9±0.4

Values are mean ± standard deviation.

BP: blood pressure, HR : heart rate

There were no significant difference by Wilcoxon Signed Ranks test ( $p > 0.05$ ).

모든 수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 통계적 분석은 Wilcoxon Signed Ranks test를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 평가하였다.

## 결 과

혈역동학적 변화는 첫째날 안정시 수축기 혈압은  $118.8 \pm 11.7$  mmHg이고, sildenafil을 복용 후 수축기 혈압은  $112.7 \pm 13.8$  mmHg로 약 6.2 mmHg가 낮아졌다 (Wilcoxon Signed Ranks test,  $p = 0.046$ ). 그러나 위약 복용 후 수축기 혈압은  $118.2 \pm 10.3$  mmHg로 차이는 없었다. 또한 안정시 이완기 혈압은  $64.8 \pm 9.2$  mmHg로 sildenafil 복용 후  $64.2 \pm 11.4$  mmHg와 위약 복용 후  $65.2 \pm 10.1$  mmHg로 sildenafil 복용 후에 약간 감소하였으나, 통계적 의미는 없었다 (Fig. 1). 심박수는 안정시에  $63.7 \pm 5.8$  회/분, sildenafil 복용 후  $64.2 \pm 6.9$  회/분, 위약 복용 후  $63.8 \pm 7.5$  회/분과 비교하여 차이는 없었다.

자율신경계 기능에 대한 검사로 지속적 악력 검사 이후의 혈압의 변화는, sildenafil 복용 전의 안정기 상태에서 수축기 혈압은  $27.0 \pm 9.2$  mmHg가 증가하였고, sildenafil 복용 후에는  $29.8 \pm 5.3$  mmHg가

증가하였으나 통계적으로 차이가 없었으며, 이완기 혈압의 변화도 sildenafil 복용 전후로 차이가 없었다. 또한 교감신경성 피부반사, 심호흡에 따른 심박수의 변화, 발살바비는 sildenafil이나 위약 복용 전후로 차이가 없었다 (Table 1).

투약 후 호소한 증상은 자율신경계 증상으로 생각되는 뇨 저류와 같은 배뇨 장애나 심계항진 등은 없었으며, sildenafil 복용 후에 2명이 가벼운 두통과 1명이 약 10분간 지속된 안면홍조를 호소하였으나, 위약 복용 후에는 특별한 증상을 호소하지는 않았다.

## 고 찰

Sildenafil은 발기부전 치료 목적 이외에 발기 능력을 향상시킨다고 하여 성기능 향상제라는 인식으로 자의적으로 과량을 복용하거나 자주 복용할 수 있어 부작용을 야기할 수 있다. Sildenafil 부작용의 대부분은 두통, 안면홍조, 소화불량과 같은 가벼운 증상이다<sup>5,6</sup>. 그러나 간혹 뇌심혈관계 질환과 같은 심각한 부작용에 대한 보고가 있었다<sup>7-11</sup>). 이에 따라, sildenafil과 뇌심혈관계 질환에 의한 사망과의 연관성에 대한 의구심은 있으나, 확실한 연관성은 제시되지 않았다. 다만 최근의 5000명 이상을 대상으로 한 연

구에서는 sildenafil과 뇌심혈관계 질환에 의한 사망과의 연관성은 발견할 수 없다고 하였다<sup>19)</sup>.

Sildenafil의 혈역동학적 효과는 정맥으로 80mg을 투여하였을 때 수축기 혈압과 이완기 혈압을 9.2/6.7 mmHg 낮추었다고 하였다<sup>15)</sup>. 또한 sildenafil 경구 투여량 200mg이 정맥 투여량 80mg과 같은 혈장 농도를 나타내므로, 실제로 발기부전 치료 목적으로 사용하는 경구 투여량 50mg이나 100mg에서는 혈압을 낮추는 효과는 미약하다고 하였다<sup>15)</sup>. 본 연구에서는 안정시에 sildenafil 복용 후에 수축기 혈압이 약 6.2 mmHg가 낮아졌고, 이완기 혈압은 큰 변화가 없었다. 기존의 다른 연구에 의하면 sildenafil 복용 후 정상인에서 혈압이 평균 10 mmHg 정도 낮아져 본 연구와 비슷한 결과를 나타내었다<sup>15)</sup>. 혈압측정 방법으로 자동혈압계보다는 수은혈압계가 정확하다고 알려져 있다. 그러나 본 연구에서 측정된 자율신경계 기능 검사에서 1분 간격으로 연속적으로 혈압을 측정해야 하기 때문에 규칙적으로 측정 가능한 자동혈압계를 이용하였고, 검사의 일관성을 위하여 혈압 측정 및 혈압의 연속적인 변화는 동일한 자동혈압계를 사용하였다.

최근 Phillips 등<sup>20)</sup>은 근육혈관(muscle blood vessels)의 신경절후 교감신경력(postganglionic sympathetic activity)을 비교 측정된 실험에서 sildenafil 복용 전후로 혈압과 심박수는 크게 변하지 않았으나, 근육교감신경력(muscle sympathetic nerve activity)과 혈중 노르에피네프린(norepinephrine)은 sildenafil 복용 후 증가됨을 관찰하여, sildenafil은 교감신경을 항진시킨다고 주장하였다. 또한 sildenafil 복용 후에 약력계를 이용한 등장 운동 등의 스트레스 실험(stress test)을 시행하면 sildenafil 복용전과 비교하여 근육교감신경력은 2-8배까지 증가한다고 하였다. Sildenafil은 혈압을 낮추는 항고혈압 작용도 있으므로, 혈압이 낮아질 때 나타날 수 있는 반응성 교감신경의 항진과 구별하기 위하여, 혈압의 변화와 중심정맥압의 변화에 따른 근육교감신경력을 측정 비교하였는데, 혈압이나 중심정맥압의 변화에 관계없이, sildenafil은 직접적으로 교감신경을 항진시

킨다고 하였다. Sildenafil이 혈뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 있기 때문에<sup>21, 22)</sup>, sildenafil의 교감신경에 대한 영향은 혈압이나 심장의 혈역동학적 변화에 관계없이 직접적으로 중추 교감신경에 영향을 줄 수 있다고 추측하기도 하였으며, 이러한 교감신경에 대한 영향으로 sildenafil과 뇌심혈관계 질환과의 연관성을 제시하기도 하였다<sup>20)</sup>. Sildenafil 복용 후 성관계에서, 성관계 자체에 의한 교감신경 항진과 더불어 sildenafil에 의한 교감신경 항진이 동반될 수 있다. 뇌심혈관질환은 교감신경 항진과도 관계가 있을 수 있으므로<sup>23, 24)</sup>, 뇌심혈관질환의 위험 인자가 있는 환자는 sildenafil 복용에 주의가 필요하다고 하였다<sup>20)</sup>.

이에 본 연구에서도 sildenafil과 교감신경과의 관계를 알아보기 위하여, 자율신경계 기능 검사 중에서 교감신경과 관련이 있는 지속적 악력 검사 이후의 혈압의 변화와 교감신경성 피부반사를 시행하였다. 교감신경계 아드레날성(sympathetic adrenergic system) 기능 검사인 지속적 악력 검사의 혈압 변화는 sildenafil 복용 전후에 차이를 발견할 수 없었으며, 교감신경계 콜린성(sympathetic cholinergic system) 기능 검사인 교감신경성 피부반사에서도 sildenafil 복용 전후에 차이를 발견할 수 없었다. 이는 sildenafil이 교감신경계에 미치는 영향이 임상적으로 크지 않아 차이가 나타나지 않을 수 있으며, Phillips 등<sup>20)</sup>이 연구한 교감신경계 검사 항목인 근육교감신경력이나 혈중 노르에피네프린과는 다른 검사 항목이어서 차이가 나타날 수 있다.

본 연구에서는 부교감신경계 기능도 같이 연구하였다. 부교감신경계 콜린성(parasympathetic cholinergic) 기능인 심미주신경(cardiovagal) 검사로 심호흡에 따른 심박수의 변화와 발살바비를 측정하였는데, sildenafil 복용 전후로 차이를 발견할 수 없었다. 이는 방법에 차이는 있지만 sildenafil이 심박수에는 크게 영향이 없다는 것과 일치하는 결과이다<sup>15)</sup>.

본 연구에서는 주관적인 증상에 대해서도 조사하였는데, 자율신경계 이상으로 발생한 것으로 생각되는 증상은 없었으며, 단지 sildenafil의 일반적인 부작용

인 두통이 11.76%에서 안면홍조가 5.88%가 발생하였다. 본 연구에서 자율신경계에 대한 영향이 sildenafil 50mg이 불충분하여 마치 영향이 없는 것으로 나타날 수 있다. 하지만 sildenafil의 일반적인 사용량은 25~50mg이므로, 실제 사용되는 양에서는 자율신경계에 대한 영향은 없을 것으로 생각한다. 그러나 성기능 향상제라는 잘못된 인식으로 과량 복용할 소지가 있고 또한 과량 복용시 부작용이 증가하였다는 보고<sup>11)</sup>도 있으므로, 다량의 sildenafil과 자율신경계 기능 변화에 대한 추후 연구가 필요하겠다.

본 연구는 여러 가지 제약점을 가지고 있다. 첫째로 대상군의 수가 적어 본 실험의 결과를 일반화 시키기에는 부족하므로, 추후 대상군의 수를 늘려 조사할 필요가 있다. 둘째로 대상군 선택의 오류(source of bias)가 있을 수 있다. 본 실험의 대상군은 비교적 건강하고 젊은 남성을 대상으로 하여, 실제 sildenafil을 많이 복용하는 사람과 차이가 있을 수 있다. 셋째로 본 실험에서 측정된 자율신경계 기능 검사가 자율신경계의 모든 기능을 대표하는 것은 아니기 때문에 sildenafil의 자율신경계에 대한 정확한 작용 기전 관계를 밝혀 내기에는 부족하다. 넷째로 본 실험에서 위약과 sildenafil을 구별하지 못하게 하기 위하여 다른 약제에 사용되는 캡슐을 이용하였다. 따라서 다른 약제의 캡슐에 의하여 sildenafil의 약동학적 작용이 변하여 다른 결과가 나타날 가능성이 있다. 이는 타 실험<sup>6)</sup>에서 사용한 것과 같이 동일한 모양과 제형의 위약을 사용하면 보다 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 17명의 건강한 성인 남자를 대상으로 sildenafil 복용 전후의 혈액동학적 변화를 포함한 자율신경계 기능 변화를 조사하여, sildenafil 복용 후에 약간의 혈압의 저하를 관찰할 수 있었으나 자율신경계 기능의 변화는 관찰할 수 없었다. 추후 sildenafil의 자율신경계 기능에 대한 지속적인 연구로 sildenafil과 신경계 기능에 대한 보다 정확한 상관 관계의 이해가 필요하겠다.

## 참 고 문 헌

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.
2. Furlow WL. Prevalence of impotence in the United States. *Med Aspects Hum Sex* 1985; 19:13-16.
3. Shabsigh R, Fishman IJ, Scott FB. Evaluation of erectile impotence. *Urology* 1988;32:83-90.
4. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. Sildenafil : an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8:47-52.
5. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10:69-73.
6. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998;338: 1397-1404.
7. Arora RR, Timoney M, Melilli L. Acute myocardial infarction after the use of sildenafil. *N Eng J Med* 1999;341:700.
8. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, Zusman RM. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-282.

9. Food and Drug Administration. Summary of Reports of Death in Viagra Users Received from Marketing (late March) through mid-November 1998. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm>
10. Egan R, Pomeranz H. *Sildenafil (Viagra) associated anterior ischemic optic neuropathy. Arch Ophthalmol 2000;118:291-292.*
11. Marmor MF, Kessler R. *Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. Surv Ophthalmol 1999; 44:153-162.*
12. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. *Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995;75:835-837.*
13. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP. *Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. Arch Intern Med 1984;144:1745-1748.*
14. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. *Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1999;341:700-701.*
15. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. *Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. Am J Cardiol 1999;83:13C-20C.*
16. Ravits JM. *AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. Muscle Nerve 1997;20:919-937.*
17. Low PA. *Laboratory evaluation of autonomic failure. In :Low PA. Clinical autonomic disorders: evaluation and management. 1st ed. Minnesota :Little, Brown and Company, 1993; 169-195.*
18. Ewing DJ, Irving JB, Kerr F, Wildsmith JA, Clarke BF. *Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus: a test of autonomic function. Clin Sci Mol Med 1974;46: 295-306.*
19. Shakir SAW, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. *Cardiovascular events in user of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. BMJ 2001;322:651-652.*
20. Phillips BG, Kato M, Pesek CA, Winnicki M, Narkiewicz K, Davison D, Somers VK. *Sympathetic activation by sildenafil. Circulation 2000;102:3068-3073.*
21. Vobig MA. *Retinal side-effects of sildenafil. Lancet 1999;353:1442.*
22. Beavo JA. *Cyclic nucleotide phosphodiesterase: functional implications of multiple isoforms. Physiol Rev 1995;75:725-748.*
23. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. *Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. Circulation 1986;73: 913-919.*