

Cinsel aktivite ve fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri: Kardiyovasküler risk faktörü mü?

Sexual activity and phosphodiesterase type 5 inhibitors: A cardiovascular risk factor?

Erhan Ateş¹, Mustafa Tıprıdamaz¹, Arzu Ateş²

ÖZ

Cinsel aktivite, kardiyovasküler sistem üzerinde geçici fizyolojik değişikliklere neden olabilirken, erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) de hemodinamik etkiler göstermektedir. Bu derleme, cinsel aktivitenin ve PDE5i'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel risklerini değerlendirerek, mevcut klinik verileri gözden geçirmektedir. Mevcut literatür, stabil kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda PDE5i'nin genellikle güvenli olduğunu, ancak belirli hasta gruplarında dikkatli kullanılmaları gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Cinsel ilişki, PDE5 inhibitörleri, kalp, myokard infarktüsü, ölüm, risk

ABSTRACT

Sexual activity can induce transient physiological changes in the cardiovascular system, while phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, which are widely used in the treatment of erectile dysfunction, also exert hemodynamic effects. This review evaluates the potential cardiovascular risks associated with sexual activity and PDE5 inhibitors by examining current clinical data. The existing literature suggests that PDE5 inhibitors are generally safe in patients with stable cardiovascular disease; however, caution is warranted in specific patient populations.

Keywords: Sexual intercourse, PDE5 inhibitors, Heart, Myocardial infarction, Death, Risk

GİRİŞ

Cinsel aktivite, insan hayatının ayrılmaz ve önemli bir parçasıdır. Sadece insan türünün devamını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda zihinsel, fiziksel ve sosyal sağlık üzerinde ve yaşam kalitesi üzerinde de etkili olur. Erkeklerde ereksiyon fonksiyonu özellikle ileri yaş ve bazı hastalıkların varlığında yerine getirilememekte ve başta Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE5i) olmak üzere çeşitli yollarla bu fonksiyon sağlanmaya ve sürdürülmeye çalışılmaktadır. Ancak çeşitli nedenlerle insanlar cinsel ilişkiye girmekten ve PDE5i kullanımından çekinebilmektedir. İnsanların PDE5i'den korkmalarının en büyük nedeni, bu ilaçların potansiyel sağlık risklerine dair duydukları kaygılar ve yanlış bilgiye

dayalı endişelerdir. Bu derlemede, hem sağlıklı bireyler hem de kalp hastaları için aktif bir cinsel yaşamın faydaları ve riskleri, ayrıca erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan bu ilaçların bu bağlamdaki olası etkileri tartışılacaktır.

CİNSEL UYARILMA VE CİNSEL İLİŞKİYE KARDİOVASKÜLER VE NÖROENDOKRİN YANIT

Çok sayıda çalışma, cinsel uyarılma ve cinsel ilişkiye verilen kardiyovasküler ve nöroendokrin yanıtları incelemiştir. Bu çalışmaların çoğu, heteroseksüel vajinal ilişki sırasında erkeklerin fizyolojik tepkilerini değerlendirmiştir.^[1-4] Ön sevişme sırasında, sistolik ve diyastolik sistemik arteriyel kan basıncı ile kalp hızı hafifçe artar. Cinsel uyarılma aşamasında, bu artış kısa süreli ve ılımlı düzeydedir. En büyük artış, orgazm sırasında meydana gelir ve bu süreç yaklaşık 10–15 saniye sürer. Orgazmın hemen ardından, sistemik kan basıncı ve kalp hızı hızla normale döner. Erkekler ve kadınlar, cinsel aktivite sırasında benzer nöroendokrin, kan basıncı ve kalp hızı yanıtları gösterir.^[5,6]

Genç evli erkekler üzerinde yapılan çalışmalar, bireyin düzenli partneriyle gerçekleştirdiği cinsel aktivitenin, kısa süreli

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
²T. C. Sağlık Bakanlığı, Nazilli Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Departmanı, Aydın, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Doç. Dr. Erhan Ateş

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı 09010 Aydın, Türkiye

Tel: +90 506 532 31 43

E-mail: drerhanates@yahoo.com

Geliş/ Received: 01.03.2025

Kabul/ Accepted: 04.03.2025

olarak hafif-orta düzeyde fiziksel aktiviteye eşdeğer olduğunu göstermiştir. Bu aktivite, 3–4 metabolik eşdeğer (METs) seviyesinde olup, iki kat merdiven çıkmak veya hızlı yürüyüş yapmak ile karşılaştırılabilir.^[7] Kalp hızı genellikle 130 atım/dakika sınırını aşmaz. Sistolik kan basıncı ise nadiren 170 mmHg'yi geçer.^[8,9] Ancak, normotansif erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada, orgazm sırasında tepe kalp hızı ve sistolik kan basıncında önemli farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir.^[10] Çoğu çalışma genç ve orta yaşlı sağlıklı erkekler üzerinde yapıldığından, cinsel ilişkinin miyokardiyal oksijen talebini iki kat merdiven çıkmaya eşdeğer görmek genelleştirilmiş bir değerlendirme olup, özellikle yaşlı bireyler, düşük fiziksel kondisyona sahip olanlar veya kardiyovasküler hastalığı bulunan kişiler için her zaman geçerli olmayabilir¹. Bu nedenle, bireyin fiziksel kapasitesini de dikkate alarak, cinsel aktivitenin 3–5 METs arasında hafif-orta düzeyde bir fiziksel aktiviteye eşdeğer olduğu söylenebilir. Bazı hastalar, özellikle ileri yaştaki bireyler^[11], tıbbi veya duygusal nedenlerle orgazma ulaşmada zorluk yaşayabilir. Bu bireyler, orgazma ulaşmaya çalışırken kardiyovasküler sistem üzerinde daha yüksek bir yük oluşturarak kendilerini daha fazla zorlayabilirler. Ancak, bu konuda spesifik veri eksikliği bulunmaktadır.

CİNSEL AKTİVİTE VE ANİ ÖLÜM

Mevcut sınırlı çalışmalar temel alındığında, ani ölümlerin %0,5–1,5'inin cinsel aktiviteyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Vakaların çoğu, genellikle beşinci ve altıncı dekadındaki erkekleri içermekte olup, ölümler çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak meydana gelmektedir.^[12–14] Bununla birlikte, cinsel aktiviteyle ilişkili ani ölümün klinik özellikleri ve risk faktörleri literatürde yeterince araştırılmamıştır. Güncel bir çalışmada Lopez-Garcia ve ark.^[15] otopsi yapılan 18.046 doğal ölüm vakası arasından, cinsel aktiviteyle ilişkili ani ölüm gerçekleşen 64 vaka'nın (%0,35) verilerini inceledikleri çalışmada, vakaların %87'sinin ani kardiyak ölüm olarak kaydedilmiş olduğunu, en yaygın altta yatan patolojinin de iskemik kalp hastalığı (%58) olduğunu ortaya koymuştur. Kardiyak olmayan başlıca ölüm nedenleri beyin kanaması (%8) ve astım (%5) olarak belirlenmiştir. Genç erişkinlerde (<36 yaş) ise ani aritmik ölüm sendromu (%36) ve astım (%27) en yaygın ölüm nedenleri olarak bildirilmiştir. Vakaların %64'ünde, başta obezite olmak üzere kardiyovasküler risk faktörleri mevcut olduğu gösterilmiştir. Toksikolojik analizlerde ise vakaların %23'ünde yasadışı uyuşturucular (özellikle kokain), %8'inde kan alkol düzeyi $\geq 0,5$ g/L olacak şekilde etanol tespit edilmiştir. Erektile disfonksiyon için PDE5i kullanımı nedeni ölüm sadece %9 olarak bildirilmiştir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü nedeni ölümlerde iki farklı PDE5i'nin kombine reçetesiz kullanımı bildirilmiştir.^[16]

FOSFODIESTERAZ TIP 5 İNHİBİTÖRLERİ

Siklik nükleotid fosfodiesterazları (PDE), siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) gibi ikincil haberci moleküllerinin hücresel seviyelerini, fosfodiester bağlarını parçalayıp bozarak düzenleyen geniş bir enzim ailesidir.^[17] Fosfodiesteraz enzimleri, 11 ana izoenzim grubuna ayrılmıştır: PDE-1'den PDE-11'e kadar olan bu grupların her biri, farklı substrat spesifitesine sahiptir. PDE5, PDE6 ve PDE9 seçici cGMP hidrolazları iken; PDE4, PDE7 ve PDE8 cAMP seçici; PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 ve PDE11 karışık spesifliğe sahiptir.^[17] PDE5, özellikle vasküler düz kaslarda bolca bulunmakla birlikte, aynı zamanda beyin, akciğer, kalp, karaciğer, böbrek, mesane, prostat, üretra, penis, rahim ve iskelet kası gibi farklı insan organlarında da mRNA ve izoform ekspresyonları tespit edilmiştir. Bu organlarda, PDE5, nitrik oksit (NO)–cGMP yoluyla aracılık edilen birçok fizyolojik işlevi yerine getirir. Geniş doku dağılımı ve çeşitli işlevleri nedeniyle, PDE5, cGMP aracılığıyla gerçekleşen süreçlerin etkilerini uzatmak veya artırmak amacıyla farmakolojik müdahale için önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır.^[17]

cAMP ve cGMP, hücre içi protein kinazlarını (PK) aktive ederek hücre sinyallemesinde önemli roller oynar. Bu kinazlar, iyon iletimi, hücresel apoptoz ve glikojenoliz gibi çeşitli metabolik süreçleri modüle eder. Düz kas hücrelerinde, cGMP'nin, cGMP-bağımlı PK-G'ye bağlanması, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının azalmasına ve buna bağlı olarak düz kas tabakasının gevşemesine ve vazodilatasyona yol açar.^[17] cGMP, çözünür guanilat siklaz (sGS) tarafından guanozin 5'-trifosfattan (GTP) sentezlenir. Bu enzim, kendisi NO tarafından aktive olan heterodimerik bir enzimdir. Nitrik oksit, vasküler tonun kontrolü, platelet agregasyonu ve hücre iletişimi gibi bir dizi düzenleyici işlevin yanı sıra, enfeksiyon, kronik enflamasyon ve tümörlere karşı immünolojik yanıtta yer alan hücrel bir sinyal molekülüdür.^[18]

Cinsel uyarılma, sinirlerden ve endotelial hücrelerden doğrudan penise salınan nitrik oksit salgılanmasına neden olur. Nitrik oksit, düz kas hücrelerine girerek GS enzimine bağlanır. Bu etkileşim, GTP'den cGMP üretimine yol açar. Fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri, PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP'nin yıkımını engeller. cGMP birikimi, cGMP'ye bağımlı PK-G aktivasyonuna neden olarak hücre içi kalsiyum seviyesini düşürür. Arteriyel ve trabeküler düz kasların gevşemesi, arteriyel kan akışının artmasına ve penil ereksiyonun sağlanmasına katkıda bulunur.^[19]

FOSFODİESTERAZ TİP 5 İNHİBİTÖRLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

1986 yılında Pfizer, PDE5 katalitik bölgesine erişim için cGMP ile rekabet edecek seçici bir PDE5i geliştirilmesine yönelik prelinik çalışmalara başladı. Böyle bir ajanın vasküler dokuda NO–cGMP sinyal yolunun etkilerini uzatabileceği ve bu sayede anjina pectoris gibi NO eksikliği ile ilişkili durumları iyileştirebileceği öne sürüldü. Prelinik çalışmalarda, daha sonra sildenafil sitrat olarak adlandırılan bu bileşik güçlü vazodilatör etkiler gösterdi ve ileri geliştirme için seçildi.^[20] 1991 yılında sildenafil, kardiyovasküler hastalıklar için klinik denemelere girdi. Tek doz çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde sistemik kan basıncında düşüş sağladığı, ayrıca iskemik kalp hastalığı olan hastalara intravenöz olarak uygulandığında hafif vazodilatör ve antiplatelet etkiler gösterdiği gözlemlendi.^[17,21]

O dönemde, erektil disfonksiyon (ED) tedavi seçenekleri oldukça sınırlıydı ve deneysel intrakavernöz prostatiklin analog enjeksiyonları, ruhsatsız antidepresanlar ve bitkisel ilaçlarla sınırlıydı. Ancak bu yöntemler hem etkinlik açısından yetersiz, hem de potansiyel olarak zararlıydı.^[22] Bu durumla ilgili önemli bir bilimsel atılım, 1990 yılında NO'nun penil ereksiyonları kolaylaştıran temel nörotransmitter olarak tanımlanmasıyla gerçekleşti. Cinsel uyarılma sırasında endotelden ve parasempatik kavernoöz sinir uçlarından yüksek düzeyde NO salınması, cGMP aracılı korpus kavernozum düz kas gevşemesine, vasküler dolgunluğa, lokal venöz dönüşün engellenmesine ve kalıcı bir ereksiyona yol açıyordu.^[18] 1993 yılına gelindiğinde, sildenafilin anjina tedavisindeki geleceği giderek belirsizleşiyordu. Ancak sildenafilin penil ereksiyonları tetikleme ve bu etkinin net bir mekanizmayla açıklanabilmesi, PDE5i'nin ED tedavisinde kullanılmasına yönelik ilk klinik çalışmaların başlatılmasını sağladı. Mart 1998'de, sildenafil sitrat (Viagra®; Pfizer; New York City, ABD), ABD ve Avrupa Birliği'nde, ED tedavisinde birinci basamak ilaç olarak onaylandı.^[22,23] Onaydan sonraki sekiz ay içinde, sildenafil için altı milyondan fazla reçete yazıldı ve ilaç benzeri görülmemiş bir medya ilgisiyle karşılandı.^[24] Kısa süre içinde, diğer PDE5i de ED tedavisi için test edilip onaylandı. 2003 yılında, Tadalafil (Cialis®; Eli Lilly & Company; ABD), Vardenafil (Levitra®; Bayer; ABD); 2012 yılında ise PDE5'e daha seçici ve tolere edilebilir bir ajan olan Avanafil (Stendra®; Vivus, ABD) ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylandı. Ayrıca, bazı ülkelerde farklı PDE5i de ruhsat aldı. Bunlar, Güney Kore, Rusya, Filipinler'de Udenafil^[25], Güney Kore'de Mirodenafil^[26], Brezilya'da Lodenafil^[27] idi.

FOSFODİESTERAZ TİP 5 İNHİBİTÖRLERİ-KARDİYOVASKÜLER OLAY İLİŞKİSİ

Sildenafil Sitrat'ın Mart 1998'de ED tedavisinde birinci basamak ilaç olarak onaylanıp kullanıma girmesini takiben kardiyovasküler etkiler ile ilgili ilk bulgular Kloner ve ark.^[28] tarafından 1999'da yayımlandı. Mart – Kasım 1998 arasındaki altı milyon reçete içinden FDA tarafından bildirilmiş sildenafil ilişkili 130 ölüm değerlendirildi. Yetmiş yedi erkek, belgelenmiş kardiyovasküler olaylar sonucunda hayatını kaybetti. On altı erkek nitrogliserin veya organik nitrat kullanıyordu.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin ED tedavisinde kullanıma girmesinden sonraki 10 yıllık dönemde birçok geniş çaplı çalışma ile ilaç-kardiyovasküler olay ilişkisi araştırılmıştır. Mittleman ve ark.'nın^[29] ED'si olan erkeklerde sildenafil sitrat kullanımının akut myokard infarktüsü (MI) tetiklenmesiyle ilişkili olup olmadığını araştırdığı ve 80 randomize kontrollü çalışmanın verisini değerlendirdiği çalışmada 11.000'den fazla hastada toplam 69 MI vakası gözlemlenmiştir. Sildenafil maruziyetiyle ilişkili son Sildenafil dozu ile MI başlangıcı arasındaki ortalama süre 14±2,9 gün olarak belirlenmiştir. Sildenafil alımından sonraki 24 saat içinde MI için görel risk 0,80, ilk altı saat içinde ise 0,79 olarak hesaplanmıştır. Sildenafilin kısa vadede MI riskiyle ilişkili olmadığı, sildenafil kullanımının kardiyovasküler olay riskini artırmadığı sonucuna varmışlardır.^[29] Kontaras ve ark.^[30] sildenafilin güvenli bir ilaç olduğunu ve uygun kullanımında MI veya ani kardiyak ölüm riskini artırmadığını bildirmiştir. Üretici tarafından yürütülen 67 çift kör, plasebo kontrollü çalışmadan (>14.000 erkek) ve üreticinin pazarlama sonrası güvenlik veritabanından (39.277 hasta) derlenen bir çalışmadaki veritabanlarının analizinde, sildenafil ile kardiyovasküler olaylar arasında herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilememiş, kardiyovasküler olaylar etkileşimlerine ilişkin yeni bir güvenlik riski ortaya konulmamıştır.^[31] Eretil disfonksiyon tanısı almış ve sildenafil reçetesi verilen erkeklerde ciddi kardiyovasküler olayların (MI, inme vb) ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin oranlarını belirlemeyi amaçlayan uluslararası, prospektif, gözlemsel bir kohort çalışması olan Uluslararası Erkek Sağlığı Çalışmasında toplam 3813 hasta'nın 30'unda 35 kardiyovasküler olay bildirilmiştir.^[32] Tüm nedenlere bağlı mortalite, MI ve inme insidansı sırasıyla 100 hasta yılı başına 0,4, 0,6 ve 0,1 olarak hesaplanmıştır. Ölümcül olmayan kardiyovasküler olay öncesindeki ay içinde sildenafil kullandığını bildiren altı erkekten ikisi, olaydan önceki 24 saat içinde sildenafil kullanımını rapor etmiştir.

Sildenafil dışındaki FDA onaylı preparatlarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hazell ve ark.^[33] tadalafil reçete

edilen erkeklerde iskemik kalp hastalığı veya MI kaynaklı ölüm insidansının İngiltere erkek popülasyonu ile benzer olduğunu göstermiştir. İtalyan Androloji ve Cinsel Tıp Derneği (SIAMS), ED tanısı almış 604 erkek hastada altı aylık vardenafil tedavisine verilen yanıtı değerlendirmek amacıyla bağımsız, çok merkezli bir çalışma yürütmüştür.^[34] Vardenafil ile tedavi edilen 185 erkek hastanın takibinde hafif yan etkiler %5'ten az oranda bildirilmiş olup, kardiyovasküler risk sınıfları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Erektile disfonksiyon ve ilişkili alta yatan hastalıkları olan bireylerde vardenafilin güvenliğinin ve etkinliğinin araştırıldığı, 47 ülkeden verilerin değerlendirildiği REALISE çalışmasında (n=73,946) ciddi advers olaylar %0,06, ciddi ilaç reaksiyonları %0,04 olarak bildirilmiştir.^[35] Lowe ve Costabile^[36] 2012 yılında FDA'ya bildirilen sildenafil, tadalafil ve vardenafil ile ilişkili 10 yıllık kardiyovasküler olaylar ve mortalite oranlarını değerlendirmiştir. Toplam 26.451 advers olay bildirilmiş olup, bunların 2.181'i (%8,2) ölümle sonuçlanmıştır. Sildenafil, bildirilen ölümlerin 1.824'ü (%83,6) ile en fazla ilişkilendirilen ilaç olmuştur. Tadalafil, 236 ölüm (%11) ile ikinci sırada yer almıştır. Toplam 3.162 kardiyovasküler olay (%12) rapor edilmiştir. Bunların %76'sı Sildenafil, %14'ü Tadalafil ve %10'u Vardenafil ile ilişkilidir. Bu veriler, sildenafilin advers olaylar ve özellikle kardiyovasküler olaylarla en çok ilişkilendirilen PDE5 inhibitörü olduğunu göstermektedir.

FOSFODİESTERAZ TIP 5 İNHİBİTÖRLERİNİN İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİĞİ

Bir PDE5i'nin nitrat içeren bir madde ile eşzamanlı kullanımı, hipotansiyon riskine bağlı olarak mutlak kontrendike kabul edilmektedir. Mevcut öneriler doğrultusunda: Kısa etkili PDE5i'leri (sildenafil, vardenafil, avanafil) nitrat içeren bir madde alımından sonraki 24 saat; uzun etkili PDE5i (tadalafil) nitrat içeren bir madde alımından sonraki 48 saat içinde kullanılmamalıdır.^[37]

Riociguat (Adempas), pulmoner arteriyel hipertansiyon ve cerrahiye uygun olmayan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Riociguat, Sgs'ı güçlü bir şekilde uyararak cGMP seviyelerini artırır. Bu etkisi, PDE5i ile sinerjistik bir etki göstererek cGMP düzeylerinde belirgin bir artışa neden olur. Tüm PDE5i ile riociguat (ve diğer çözümler guanilat siklaz stimülatörlerinin) eşzamanlı kullanımı, aşırı sistemik hipotansiyon riski nedeniyle kontrendikedir.^[38]

Nicorandil, hem nitrat benzeri hem de ATP-duyarlı potasyum kanalı (K⁺ATP) aktive edici özelliklere sahip bir ilaçtır.

Bu çift etki mekanizması sayesinde, ilaç dengeli bir koroner ve periferik vazodilatör olarak hareket eder ve hem preload'u hem de afterload'u azaltır. Randomize, çift kör karşılaştırmalı çalışmalarda, anjina pektoris hastalarında nicorandil, egzersiz tolerans testi ile ölçüldüğünde, isosorbid di- ve mononitrat, metoprolol, propranolol, atenolol, diltiazem, amlodipin ve nifedipin ile eşdeğer etkinlik göstermiştir.^[39] Nicorandil, anjina pektoris hastaları için faydalı bir temel tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ayrıca, yüksek riskli hastalarda akut miyokard enfarktüsünü takiben bir müdahale stratejisinin parçası olarak kullanıldığında kardiyoprotektif etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Nicorandilin nitrik oksit salınımına neden olma özelliklerinin cGMP seviyelerini artırma potansiyeli nedeniyle, PDE5 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.^[40]

Sacubitril/valsartan (Entresto), kalp yetmezliği tedavisi için onaylanmış bir neprilizin inhibitörü ve anjiyotensin reseptör antagonisti kombinasyonudur. Neprilizin, natriüretik peptitler, bradikinin, adrenomedüllin, endotelin, substans P ve anjiyotensin I ve II gibi çeşitli proteinleri/peptitleri parçalayan bir endopeptidazdır. Sacubitril tarafından neprilizin inhibisyonu, natriüretik peptitlerin (ve diğer proteinlerin/peptitlerin) yanı sıra cGMP seviyelerinde de artışa yol açar. Sacubitril/valsartan ile sildenafilin eşzamanlı kullanımı, tek başına sacubitril/valsartan kullanımına kıyasla hafif fakat belirgin bir kan basıncı düşüşü sağlamaktadır (ambulatoristolik/diyastolik/ortalama kan basıncında -5/-4/-4 mmHg düşüş). Sacubitril/valsartan ve sildenafil kombinasyonu genellikle klinik olarak iyi tolere edilse de, sacubitril/valsartan ile sildenafil (ve diğer PDE5 inhibitörleri) birlikte reçete edilirken dikkatli olunması önerilmektedir.^[41,42]

Benign prostat hiperplazisi (BPH), ilişkili alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve ED, yaşlanan erkeklerde sıklıkla bir arada görülmektedir. BPH'ye bağlı AÜSS tedavisinde α -1 blokerler günümüzde birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir.^[43] Hipotansiyon, özellikle ortostatik hipotansiyon, α 1-blokerler ve PDE5i birlikte kullanımıyla ortaya çıkabilecek önemli bir yan etkidir ve prospektüslerde bu konuda uyarılar bulunmaktadır.^[44] Üroselektif α 1-blokerler ile hipotansiyon riski daha düşüktür. Örneğin, tadalafil, non-üroselektif doksazosinin hipotansif etkisini artırırken, üroselektif tamsulosin ile belirgin bir hemodinamik etkileşime neden olmamıştır.^[45] Bu nedenle, hem ED hem de BPH'si olan hastalarda, tadalafil ile tamsulosin 0,4 mg kombinasyonu, özellikle güvenli bir kan basıncı profiline sahip olabilir.

Hipertansiyonu olan ve standart antihipertansif ajanlardan (örneğin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal

antagonistleri, diüretikler ve β -blokerler) birini kullanan hastalara PDE5i uygulandığında, genellikle kan basıncında hafif ek bir düşüş görülmekte ancak advers olaylarda belirgin bir artış gözlemlenmemektedir.^[46] Bu nedenle, çoğu antihipertansif tedavinin PDE5i ile birlikte uygulanması genellikle güvenli kabul edilmektedir. Ancak, α 1-blokerlerle eşzamanlı kullanım konusunda dikkatli olunmalıdır.

FOSFODİESTERAZ TIP 5 İNHİBİTÖRLERİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE OLUMLU ETKİLERİ

Vasküler tonus ve kan akışı, öncelikli olarak endotele bağımlı vazodilatasyon ile düzenlenir. Endotel hücreleri NO üretir, bu da komşu düz kas hücrelerine difüze olarak cGMP üretimini artırır. cGMP, düz kas hücrelerini gevşeterek vazodilatasyona neden olur. cGMP, PDE5 enzimi tarafından yıkılır; bu nedenle PDE5i cGMP'nin yıkımını engelleyerek vazodilatasyonu artırır. Sistemik ve pulmoner vaskülatürde bulunan PDE5'i hedef alarak, PDE5i kardiyovasküler hastalıklara fayda sağlayabilir. Bunun yanı sıra, PDE5i yalnızca vazodilatasyonu artırmakla kalmaz, aynı zamanda miyositleri doğrudan koruyucu etkilere sahiptir.

Endotelial Fonksiyon

Fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri yalnızca cGMP'nin yıkımını engellemekle kalmaz, aynı zamanda NO seviyelerini de artırır. Bu ajanlar, NO'nun bir göstergesi olan nitrit/nitrat oranını hem kısa^[47] hem de uzun^[48] vadede artırmaktadır. Mevcut veriler, PDE5i, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) için mRNA transkripsiyonunu uyararak NO üretimini artırdığını göstermektedir.^[47,49]

Akım aracılı dilatasyondaki iyileşme, PDE5i uzun süreli kullanımıyla korunmakta ve hatta ilaç kesildikten sonra da devam etmektedir.^[50] Endotelin-1, güçlü bir vazokonstriktör olup, endotelial disfonksiyon varlığında seviyeleri yükselmektedir. Ancak, PDE5i kısa^[47,51] ve uzun süreli^[48,52] kullanımı ile endotelin-1 seviyeleri azalmaktadır. Ayrıca, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM) gibi enflamatuvar mediyatörler de endotelial disfonksiyon sırasında artmakta olup, PDE5i kısa^[51] ve uzun vadeli^[52] kullanımı ile plazma konsantrasyonlarında azalma göstermektedir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, sağlıklı^[53,54] ve ED'li erkeklerde^[55] dolaşımdaki endotelial progenitör hücre seviyelerini artırmaktadır.

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, hayvan modellerinde iskemi öncesi şartlandırmaya (ischemic preconditioning)

benzer kardiyoprotektif etkiler göstermiştir.^[56] Koroner oklüzyon modellerinde, PDE5i koroner tıkanmadan hemen önce veya kronik olarak dört hafta boyunca uygulandığında infarktüs boyutunu azaltmıştır.^[57] Bu modellerde ayrıca, PDE5i kalp hipertrofisini azaltmış, fraksiyonel kısalmayı korumuş ve hayatta kalım oranını iyileştirmiştir.^[57] Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri tarafından sağlanan endotelial hücre koruması, koroner no-reflow oluşumunu önleyebilir ve akut MI sonrası re-perfüzyon tedavisinin etkinliğini artırabilir. Miyokard enfarktüsü sonrası koroner no-reflow'un önlenmesi, sol ventrikülün olumsuz yeniden şekillenmesini (remodeling) sınırlayabilir ve nihayetinde kalp yetmezliğine ilerlemeyi engelleyebilir.^[56]

Konjestif Kalp Yetmezliği

Plasebo kontrollü çalışmalarda, sildenafilin Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) hastalarında oksijen alımında artış, kardiyak endekte yükselme, sistemik vasküler dirençte azalma, aort sertliğinde azalma, egzersiz süresinde uzama, yürüme mesafesinde artış, depresyon skorlarında düşüş, yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^[57] Sildenafilin hemodinamik iyileşmeleri dört hafta boyunca korunduğu^[58], ayrıca pulmoner arter basıncı, nefes darlığı skoru ve aerobik verimlilik üzerindeki olumlu etkilerinin altı aya kadar devam ettiği ve bu süreçte daha belirgin bir iyileşme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir.^[59]

Normal miyokarda PDE5 ekspresyonu minimal düzeyde ya da hiç bulunmaz. Ancak, kardiyomiyosit veya ventriküler hipertrofi ile ilişkili kronik miyopatiler gibi çeşitli miyokard hastalıklarında PDE5 ekspresyonunun arttığı görülmektedir. Histolojik incelemeler, KKY olan altı hastanın miyokardında PDE5 bulunduğunu, ancak normal donör kalplerinde bulunmadığını göstermiştir.^[60] Ayrıca, miyokardiyal PDE5 ekspresyonunun oksidatif stres belirteçleri ile korele olduğu da bildirilmiştir. Basınç yükselmesi ile miyokarda PDE5 seviyeleri artırmıştır. Süperoksit dismutaz uygulaması bu artışı baskılamış ve sol ventrikül hipertrofisi ile KKY gelişimine karşı koruyucu etki göstermiştir. Bu bulgular, oksidatif stresin PDE5 ekspresyonunu artırarak hipertrofiye yol açabileceğini düşündürmektedir. İnsan cerrahi örneklerinde, normal miyokarda PDE5 ekspresyonu bulunmazken, hipertrofik miyokarda PDE5 ve PDE5 mRNA ekspresyonunun yalnızca basınca maruz kalan odacıkta arttığı gösterilmiştir.^[61]

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, cGMP seviyelerini artırır. Normal koşullarda, bu durum PKG aktivasyonunu tetikler, hücre içi kalsiyum seviyelerini düşürerek miyokard kontraktilesini azaltır. Ancak, hipertrofik miyokarda PKG aktivitesi inhibe edilir, bu nedenle cGMP farklı bir yola

yönelerek fosfodiesteraz-3'ü (PDE3) inhibe eder.^[61] PDE3 inhibisyonu, cAMP seviyesini yükseltir. cAMP artışı, protein kinaz A (PKA) aktivasyonunu uyarır. Protein kinaz A aktivasyonu, hücre içi kalsiyum seviyelerini ve miyokard kontraktilitesini artırır.^[61] Bu bulgular, PDE5i hipertrofik miyokarda paradoksal olarak kontraktiliteyi artırabileceğini göstermektedir. Bazı araştırmacılar sildenafilin PKG aktivasyonu, Rho-kinaz inhibisyonu ve anti-apoptotik Bcl-2 artışı yoluyla miyokardiyal apoptoz, fibrozis ve hipertrofiyi, azalttığını bildirmiştir.^[49] Buna ek olarak, sildenafil, KKY hastalarında endotele bağımlı vazodilatasyonu iyileştirir.^[62]

Doksohubisin Kardiyotoksitesisi

Kronik doksohubisin kardiyotoksitesite modelinde, sildenafil, doksohubisin kaynaklı apoptozu karşı koruma sağlamış ve sol ventrikül fonksiyonlarını korumuştur.^[63] Fare modelinde yapılan bir çalışmada, yalnızca doksohubisin verilen grupla karşılaştırıldığında, doksohubisin + tadalafil tedavisi ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirmiş, hipertrofiyi azaltmıştır.^[64] Araştırmacılar, tadalafilin cGMP, PKG aktivitesi ve mitokondriyal süperoksit dismutaz seviyelerini artırarak mitokondriyal antioksidan ve anti-apoptotik mekanizmaları aktive ettiğini ve doksohubisin kemoterapötik etkilerini bozmadığını belirtmiştir. Bu nedenle, doksohubisin tedavisi gören hastalarda profilaktik PDE5i kullanımı umut verici görünmektedir.

Kardiyoprotektif Etki

Doksohubisin kardiyotoksitesisini önleyen mekanizmalar, akut MI'ya karşı da kardiyoprotektif etkiler sağlayabilir.^[65] Kısaca, endotelial ve özellikle indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından sentezlenen NO, kardiyoproteksiyonun temel bileşenlerinden biridir.^[66,67]

Bazı prelinik ve klinik çalışmalar, PDE5i'nin kardiyoprotektif özelliklere sahip olabileceğini öne sürmektedir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri'nin kardiyoprotektif etkilerinin potansiyel mekanizmaları arasında kan basıncının düşmesi, genel enflamasyonun azalması, doku fibrozisinin azalması ve trombozisin önlenmesi bulunmaktadır.^[68] Diğer olası mekanizmalar ise iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma, endotelial aktivasyonun baskılanması, trombosit proteinlerinin düzenlenmesi ve oksidatif stresin azaltılması olarak sıralanabilir.^[69]

Danimarka'da yapılan geniş çaplı bir ulusal kohort çalışmasında, 2000–2012 yılları arasında ilk kez ED tedavisi alan 71.710 erkek dâhil edildi. Eretil disfonksiyon tedavisi alan kohortta, ilk üç yıl içinde genel erkek popülasyonu ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riski daha

düşük bulundu; ancak bu avantaj üç yıldan sonra kayboldu. Miyokard enfarktüsü riski ise kalıcı olarak düşük kaldı.^[70] Kloner ve ark., 15 yıllık bir dönemde PDE5i kullanan 23.816 erkek ile kullanmayan 46.682 erkeği karşılaştırdı.^[71] Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanan erkeklerde majör advers kardiyovasküler olayların toplam insidansı %13, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %25, koroner revaskularizasyon ihtiyacı %15, kalp yetmezliği insidansı %17, stabil olmayan anjina oranı %22, kardiyovasküler ölümler %39 daha düşük bulundu. Bu sonuçlar, başlangıçta koroner arter hastalığı olmayan ancak kardiyovasküler risk faktörleri bulunan erkeklerde ve tip 2 diyabetli hastalarda da benzer şekilde gözlemlendi. Bu bulgular, PDE5i'nin kardiyovasküler koruyucu etkileri olabileceğini ve doz-bağımlı bir fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bir meta-analizde, PDE5i kullanan erkeklerde plasebo grubuna göre: Sol ventrikül hipertrofisi olan bireylerde kalp kütlesinde azalma, kardiyak endekste artma ve ejeksiyon fraksiyonunda yükselme ortaya konularak PDE5i anti-remodeling özelliklere sahip olduğu ve afterload değişikliklerinden bağımsız olarak kardiyak inotropizmi iyileştirdiği, kardiyak hipertrofisi ve erken evre kalp yetmezliği olan erkeklere makul bir şekilde önerilebileceği bildirilmiştir.^[72] Başka bir çalışmada da iskemi-reperfüzyon hasarında PDE5 inhibisyonunun, kalp fonksiyonunu iyileştirdiği, kardiyomiyosit apoptozunu ve nekrozunu, ventrikül infarkt boyutunu azalttığı gösterilmiştir.^[73]

Kan Basıncı Homeostasisi

Yapılan hayvan çalışmalarında sildenafil tedavisi'nin, ortalamaya arteriyel basıncı %15, kalp hızını %8, intrarenal anjiyotensin II seviyelerini %50 ve renal atrofi oranını %36 azalttığı gösterildi.^[74] Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin üretiminde dikkate değer bir azalmaya neden olduğu, renovasküler hipertansif farelerin karakteristik özelliği olan yüksek böbrek DNA hasarını da anlamlı şekilde azalttığı bildirildi. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri'nin dirençli hipertansiyon hastalarında ortalama arteriyel basınç ve toplam periferik dirençte azalmaya, akut olarak diastolik fonksiyonu ve hemodinamik profilde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.^[75]

Kontrendike olmasına rağmen bir NO donörü ile bir PDE5i'nin kombinasyonunun, tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalarda daha iyi kan basıncı kontrolü sağlamak için klinik olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır. Kan basıncı ve kalp atış hızının yakından izlenmesiyle, stabil koroner arter hastalığı olan ve sildenafil alan erkekler, düşük başlangıç dozu ve kademeli olarak artan doz titrasyonu ile intravenöz nitroglicerini (<160 g/dak) tolere edebilecekleri gösterildi.^[76,77]

Periferik Dolaşım

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri'nin sistemik vazodilatasyon ve endotel fonksiyonu üzerindeki etkileri, Raynaud fenomeni olan hastalara fayda sağlayabileceği gösterilmiştir. Raynaud hastalığı olan 40 hastaya 10 mg vardenafil tedavisi ile hastaların %70'inde parmak kan akımı artışı, %68'inde klinik semptomlarda iyileşme bildirilmiştir.^[78] Sildenafil ile yapılan başka bir çalışmada ise Raynaud ataklarının sıklığı ve süresinde azalma, kapiller kan akış hızında belirgin artma görülmüştür.^[79] Bu çalışmada, kronik parmak ülserleri olan altı hastanın tamamında gözle görülür iyileşme gözlemlenmiştir. Hastaların %89'u, çalışma tamamlandıktan sonra of-f-label (endikasyon dışı) olarak sildenafil kullanmaya devam etmek istemiştir. Sistemik skleroz ve tedaviye dirençli parmak ülserleri olan 19 hastada, ortalama 5,2 aylık sildenafil tedavisi sonrasında parmak ülser sayısı hasta başına 3,1'den 1,1'e düşmüştür.^[80] Bu bulgular, PDE5i'nin Raynaud fenomeni ve sistemik skleroz ilişkili parmak ülserlerinde potansiyel tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Cinsel aktivite ile ani ölüm nadir görülür. İleri yaş ve kardiyovasküler komorbidelerin çokluğu oluşumunda etkilidir. Erektile disfonksiyon nedeniyle PDE5i kullanımı, kardiyovasküler sistem üzerine risk oluşturmaz, aksine olumlu etkileri vardır. Nitrat ile kullanımında mutlak olmak üzere Riociguat ve Nicorandil ile kullanımı kontrendikedir. Diğer kardiyovasküler ilaçlar ile kullanımı güvenlidir. Alfa blokerler ile kullanılacak ise üroselektif olanları düşük dozda tercih edilmelidir. Cinsel aktivite sırasında PDE5i kullanımı nedenle ani ölümlerde reçetesiz, farklı PDE5i birarada kullanımı ve kontrendike bir ilaç ile birlikte kullanımı söz konusudur.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. Bohlen JG, Held JB, Sanderson MO, Patterson RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med.* 1984;144(9):1745–8. [\[CrossRef\]](#)
2. Chen X, Zhang Q, Tan X. Cardiovascular effects of sexual activity. *Indian J Med Res.* 2009;130(6):681–8.
3. Krüger T, Exton MS, Pawlak C, von zur Mühlen A, Hartmann U, Schedlowski M. Neuroendocrine and cardiovascular response to sexual arousal and orgasm in men. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23(4):401–11. [\[CrossRef\]](#)
4. Exton MS, Bindert A, Krüger T, Scheller F, Hartmann U, Schedlowski M. Cardiovascular and endocrine alterations after masturbation-induced orgasm in women. *Psychosom Med.* 1999;61(3):280–9. [\[CrossRef\]](#)
5. Carmichael MS, Warburton VL, Dixen J, Davidson JM. Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav.* 1994;23(1):59–79. [\[CrossRef\]](#)
6. Exton NG, Truong TC, Exton MS, Wingenfeld SA, Leygraf N, Saller B, et al. Neuroendocrine response to film-induced sexual arousal in men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25(2):187–99. [\[CrossRef\]](#)
7. Hellerstein HK, Friedman EH. Sexual activity and the postcoronary patient. *Arch Intern Med.* 1970;125(6):987–99. [\[CrossRef\]](#)
8. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2000;86(2):175–81. [\[CrossRef\]](#)
9. Cheitlin MD. Sexual activity and cardiac risk. *Am J Cardiol.* 2005;96(12B):24M–8M. [\[CrossRef\]](#)
10. Littler WA, Honour AJ, Sleight P. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram during human coitus. *J Reprod Fertil.* 1974;40(2):321–31. [\[CrossRef\]](#)
11. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med.* 2007;357(8):762–74. [\[CrossRef\]](#)
12. Finocchiaro G, Westaby J, Behr ER, Papadakis M, Sharma S, Sheppard MN. Association of Sexual Intercourse With Sudden Cardiac Death in Young Individuals in the United Kingdom. *JAMA Cardiol.* 2022;7(3):358–9. [\[CrossRef\]](#)
13. Sharifzadehgan A, Marijon E, Bougouin W, Karam N, Narayanan K, Waldmann V, et al. Sudden cardiovascular arrest during sexual intercourse. *Circulation.* 2018;137(15):1638–40. [\[CrossRef\]](#)
14. Lee S, Chae J, Cho Y. Causes of sudden death related to sexual activity: results of a medicolegal postmortem study from 2001 to 2005. *J Korean Med Sci.* 2006;21(6):995–9. [\[CrossRef\]](#)
15. Lopez-García P, de Leon MSS, Hernandez-Guerra AI, Fernandez-Liste A, Lucena J, Morentin B. Sudden death related to sexual activity: a multicenter study based on forensic autopsies (2010–2021). *Forensic Sci Int.* 2024;354:111908. [\[CrossRef\]](#)
16. Nagasawa S, Saka K, Yamagishi Y, Yajima D, Chiba F, Yamaguchi R, et al. Association between sexual activity-related death and non-prescription use of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Leg Med (Tokyo).* 2021;48:101815. [\[CrossRef\]](#)
17. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl (Suppl 1):S252–7. [\[CrossRef\]](#)
18. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;170(2):843–50. [\[CrossRef\]](#)
19. Cruz-Burgos M, Losada-García A, Cruz-Hernández CD, Cortés-Ramírez SA, Camacho-Arroyo I, Gonzalez-Covarrubias V, et al. New approaches in oncology for repositioning drugs: the case of PDE5 inhibitor sildenafil. *Front Oncol.* 2021;11:627229. [\[CrossRef\]](#)

20. Terrett NK, Bell AS, Brown D, Ellis P. Sildenafil (VIAGRATM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorg Med Chem Lett*. 1996;6(15):1819–24. [\[CrossRef\]](#)
21. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol*. 1999;83(5A):13C–20C. [\[CrossRef\]](#)
22. 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(20):1397–404. [\[CrossRef\]](#)
23. Ignarro LJ. Nitric oxide is not just blowing in the wind. *Br J Pharmacol*. 2019;176(2):131–4. [\[CrossRef\]](#)
24. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1802–13. [\[CrossRef\]](#)
25. Paick J-S, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Lee SW, Ahn TY, et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008;5(4):946–53. [\[CrossRef\]](#)
26. Paick J-S, Ahn TY, Choi HK, Chung W-S, Kim JJ, Kim SC, et al. Efficacy and safety of mirodenafil, a new oral phosphodiesterase type 5 inhibitor, for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2008;5(11):2672–80. [\[CrossRef\]](#)
27. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, de Góes PM, Nardoza A Jr, de Almeida Claro JF, Pagani E. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med*. 2009;6(2):553–7. [\[CrossRef\]](#)
28. Kloner RA, Zusman RM. Cardiovascular effects of sildenafil citrate and recommendations for its use. *Am J Cardiol*. 1999;84(5B):11N–7N. [\[CrossRef\]](#)
29. Mittleman MA, Maclure M, Glasser DB. Evaluation of acute risk for myocardial infarction in men treated with sildenafil citrate. *Am J Cardiol*. 2005;96(3):443–6. [\[CrossRef\]](#)
30. Kontaras K, Varnavas V, Kyriakides ZS. Does sildenafil cause myocardial infarction or sudden cardiac death? *Am J Cardiovasc drugs*. 2008;8(1):1–7. [\[CrossRef\]](#)
31. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract*. 2010;64(2):240–55. [\[CrossRef\]](#)
32. Mittleman MA, Maclure M, Lewis MA, Hall GC, Moore N, Giuliano F, et al. Cardiovascular outcomes among sildenafil users: results of the International Men's Health Study. *Int J Clin Pract*. 2008;62(3):367–73. [\[CrossRef\]](#)
33. Hazell L, Boshier A, Harris S, Wilton LV, Shakir SAW. An observational cohort study investigating the cardiovascular safety of tadalafil when prescribed in primary care in England: mortality due to ischaemic heart disease. *BJU Int*. 2007;99(2):387–93. [\[CrossRef\]](#)
34. Isidori AM, Corona G, Aversa A, Gianfrilli D, Jannini EA, Foresta C, et al. The SIAMS-ED trial: a national, independent, multicentre study on cardiometabolic and hormonal impairment of men with erectile dysfunction treated with vardenafil. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:858715. [\[CrossRef\]](#)
35. Van Ahlen H, Zumbé J, Stauch K, Hanisch JU. The real-life safety and efficacy of vardenafil (REALISE) study: results in men from Europe and overseas with erectile dysfunction and cardiovascular or metabolic conditions. *J Sex Med*. 2010;7(9):3161–9. [\[CrossRef\]](#)
36. Lowe G, Costabile RA. 10-Year analysis of adverse event reports to the Food and Drug Administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors. *J Sex Med*. 2012;9(1):265–70. [\[CrossRef\]](#)
37. Kloner RA, Burnett AL, Miner M, Blaha MJ, Ganz P, Goldstein I, et al. Princeton IV consensus guidelines: PDE5 inhibitors and cardiac health. *J Sex Med*. 2024;21(2):90–116. [\[CrossRef\]](#)
38. Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, Tulloh RMR, Gibbs JSR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD011205. [\[CrossRef\]](#) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011205.pub2>
39. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs*. 2000;60(4):955–74. [\[CrossRef\]](#)
40. Satake N, Zhou Q, Morikawa M, Inoue M, Shibata S. Potentiating effect of nicorandil, an antianginal agent, on relaxation induced by isoproterenol in isolated rat aorta: involvement of cyclic GMP-inhibitable cyclic AMP phosphodiesterase. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;25(3):489–94. [\[CrossRef\]](#)
41. Hsiao HL, Langenickel TH, Petruck J, Kode K, Ayalasonmayajula S, Schuehly U, et al. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction of sacubitril/valsartan (LCZ696) and sildenafil in patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):468–76. [\[CrossRef\]](#)
42. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Nephritis Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic to Transl Sci*. 2023;8(1):88–105. [\[CrossRef\]](#)
43. Adamou C, Ntasiotis P, Athanasopoulos A, Kallidonis P. The hemodynamic interactions of combination therapy with α -blockers and phosphodiesterase-5 inhibitors compared to monotherapy with α -blockers: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(8):1407–20. [\[CrossRef\]](#)
44. Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. *Am J Cardiol*. 2005;96(12B):42M–6M. [\[CrossRef\]](#)
45. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1935–40. [\[CrossRef\]](#)
46. Kloner RA, Goldstein I, Kirby MG, Parker JD, Sadovsky R. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):583–94. [\[CrossRef\]](#)
47. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, Fabbri A, Spera G, Fini M, Rosano CGM. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(1):37–44. [\[CrossRef\]](#)
48. Rosano GMC, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol*. 2005;47(2):212–4. [\[CrossRef\]](#)
49. Chau VQ, Salloum FN, Hoke NN, Abbate A, Kukreja RC. Mitigation of the progression of heart failure with sildenafil involves inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(6):H2272–9. [\[CrossRef\]](#)
50. Schwartz BG, Jackson G, Stecher VJ, Campoli-Richards DM, Kloner RA. Phosphodiesterase type 5 inhibitors improve endothelial function and may benefit cardiovascular conditions. *Am J Med*. 2013;126(3):192–9. [\[CrossRef\]](#)
51. Konstantinopoulos A, Giannitsas K, Athanasopoulos A, Spathas D, Perimenis P. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(2):155–60. [\[CrossRef\]](#)

52. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, Pili M, Rosano G, Spera G. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res.* 2007;19(2):200–7. [CrossRef]
53. Foresta C, De Toni L, Di Mambro A, Garolla A, Ferlin A, Zuccarello D. The PDE5 inhibitor sildenafil increases circulating endothelial progenitor cells and CXCR4 expression. *J Sex Med.* 2009;6(2):369–72. [CrossRef]
54. Foresta C, Lana A, Cabrelle A, Ferigo M, Caretta N, Garolla A, et al. PDE-5 inhibitor, Vardenafil, increases circulating progenitor cells in humans. *Int J Impot Res.* 2005;17(4):377–80. [CrossRef]
55. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, Necozone S, Properzi G, Spartera C, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol.* 2004;171(4):1601–4. [CrossRef]
56. Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):873–82. [CrossRef]
57. Schwartz BG, Levine LA, Comstock G, Stecher VJ, Kloner RA. Cardiac uses of phosphodiesterase-5 inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):9–15. [CrossRef]
58. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, Goldraich LA, Stein R, Clausell N. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Card Fail.* 2008;14(3):189–97. [CrossRef]
59. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2136–44. [CrossRef]
60. Lu Z, Xu X, Hu X, Lee S, Traverse JH, Zhu G, et al. Oxidative stress regulates left ventricular PDE5 expression in the failing heart. *Circulation.* 2010;121(13):1474–83. [CrossRef]
61. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation.* 2007;116(3):238–48. [CrossRef]
62. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):845–51. [CrossRef]
63. Fisher PW, Salloum F, Das A, Hyder H, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation.* 2005;111(13):1601–10. [CrossRef]
64. Koka S, Das A, Zhu SG, Durrant D, Xi L, Kukreja RC. Long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy without interfering with chemotherapeutic effect. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(3):1023–30. [CrossRef]
65. Kukreja RC, Salloum F, Das A, Ockaili R, Yin C, Bremer YA, et al. Pharmacological preconditioning with sildenafil: basic mechanisms and clinical implications. *Vascul Pharmacol.* 2005;42(5-6):219–32. [CrossRef]
66. Salloum FN, Abbate A, Das A, Houser J-E, Mudrick CA, Qureshi IZ, et al. Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(3):H1398–406. [CrossRef]
67. Rosanio S, Ye Y, Atar S, Rahman AM, Freeberg SY, Huang M-H, et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with combining sildenafil with low-dose atorvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2006;20(1):27–36. [CrossRef]
68. Friebe A, Sandner P, Schmidtko A. Meeting report of the 8th International Conference on cGMP “cGMP generators, effectors, and therapeutic implications” at Bamberg, Germany, from June 23 to 25, 2017. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2017;390(12):1177–88. [CrossRef]
69. Kukreja RC. Cardiovascular protection with sildenafil following chronic inhibition of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol.* 2007;150(5):538–40. [CrossRef]
70. Vestergaard N, Søgaard P, Torp-Pedersen C, Aasbjerg K. Relationship between treatment of erectile dysfunction and future risk of cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(14):1498–505. [CrossRef]
71. Kloner RA, Stanek E, Crowe CL, Singhal M, Pepe RS, Bradsher J, Rosen RC. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on major adverse cardiovascular events and overall mortality in a large nationwide cohort of men with erectile dysfunction and cardiovascular risk factors: a retrospective, observational study based on health. *J Sex Med.* 2023;20(1):38–48. [CrossRef]
72. Giannetta E, Feola T, Gianfrilli D, Pofi R, Dall'Armi V, Badagliacca R, et al. Is chronic inhibition of phosphodiesterase type 5 cardioprotective and safe? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2014;12:185.
73. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2005;280(13):12944–55. [CrossRef]
74. Dias AT, Rodrigues BP, Porto ML, Gava AL, Balarini CM, FP Freitas S, et al. Sildenafil ameliorates oxidative stress and DNA damage in the stenotic kidneys in mice with renovascular hypertension. *J Transl Med.* 2014;12:35. [CrossRef]
75. Quinaglia T, de Faria APC, Fontana V, Barbaro NR, Sabbatini AR, Sertório JT, et al. Acute cardiac and hemodynamic effects of sildenafil on resistant hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(12):2027–36. [CrossRef]
76. Parker JD, Bart BA, Webb DJ, Koren MJ, Siegel RL, Wang H, et al. Safety of intravenous nitroglycerin after administration of sildenafil citrate to men with coronary artery disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover trial. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1863–8. [CrossRef]
77. Oliver JJ, Hughes VEC, Dear JW, Webb DJ. Clinical potential of combined organic nitrate and phosphodiesterase type 5 inhibitor in treatment-resistant hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2010;56(1):62–7. [CrossRef]
78. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, Weihrauch J, Hunzelmann N, Krieg T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):231–3. [CrossRef]
79. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112(19):2980–5. [CrossRef]
80. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1475–8. [CrossRef]