



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Effekten av PDE5-hemmere på hjertesvikt**

En systematisk litteraturstudie om PDE5-hemmeres effekt på hjertesvikt

Odin Bangsund

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin, MED-3950, mai 2024

## Forord

Da PDE5-hemmeren sildenafil kom på markedet i 1998 under navnet Viagra, var det en revolusjon i måten vi behandlet erektil dysfunksjon på. Medisinen som i utgangspunktet var ment for å behandle angina pectoris viste seg å ha bivirkninger som var mer interessante enn å behandle angina. Populariteten til Viagra var enorm og forbedret livskvaliteten til menn over hele verden i løpet av kort tid. Oppdagelsen av sildenafil som en effektiv behandling for erektil dysfunksjon er et utmerket eksempel på hvordan medisinsk forskning kan føre til uventede, med svært verdifulle terapeutisk funn.

De siste årene har forskningen på PDE5-hemmere utvidet seg betraktelig, og vi ser nå at disse medisinene kan ha lovende potensial innenfor andre medisinske område, inkludert behandlingen av hjertesvikt. Hjertesvikt er en alvorlig og kompleks tilstand med betydelige konsekvenser for pasientens helse og livskvalitet. Nye behandlingsstrategier er derfor av stor interesse, og PDE5-hemmere har vist seg å kunne påvirke flere av de underliggende mekanismene som bidrar til hjertesvikt.

Denne litteraturstudien er en fordypning i hvordan eksisterende medisiner kan få nye anvendelser. Gjennom arbeidet med denne oppgaven har jeg fått øynene opp for det uoppdagete potensialet som finnes i medikamentene vi bruker, og at bivirkningers negative konnotasjoner fort forsvinner med en gang de kalles hovedvirkninger. I denne litteraturstudien har jeg utforsket den tilgjengelige forskningen på PDE5-hemmere hos pasienter med hjertesvikt. Målet har vært å bedre forstå deres potensiale og sikkerhetsprofil i denne sammenhengen, og bidra til den pågående diskusjonen om deres anvendelser i klinisk praksis.

Jeg ønsker å takke min veileder Aina Ravna, medstudenter og familie for deres støtte og veiledning gjennom arbeidet med oppgaven. Jeg håper funnene og innsikten presentert her kan være til nytte for videre forskning og klinisk praksis, og at det kan bidra til å forbedre behandlingen og livskvaliteten hos pasienter med hjertesvikt.

Bodø, mai 2024



Odin Bangsund

Innholdsfortegnelse:

<b>1</b>	<b>Sammendrag</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Forkortelser</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Bakgrunn</b> .....	<b>6</b>
3.1	Definisjon.....	6
3.2	Forekomst.....	6
3.3	Årsaker til hjertesvikt .....	7
3.4	Patofysiologi.....	8
3.5	Diagnostikk .....	9
3.6	Behandling .....	10
3.7	PDE5-hemmere.....	11
3.8	Historien til PDE5-hemmere .....	12
3.9	Farmokodynamikk og farmakokinetikk .....	12
3.10	Eliminering av PDE5-hemmere.....	14
3.11	PDE5-hemmere og hjertet.....	15
<b>4</b>	<b>Formål</b> .....	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Metode</b> .....	<b>16</b>
5.1	Datainnsamling .....	16
5.2	Seleksjonskriterier .....	18
5.3	Flytdiagram over seleksjon.....	19
<b>6</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>20</b>
6.1	Tabell 1: Oversikt over inkluderte studier .....	20
6.2	Abdelaziz SM, Hussein RRS, Mokadem ME, Mahmoud HB. (2020) .....	26
6.3	Amin A, Mahmoudi E, Navid H, Chitsazan M. (2012).....	26
6.4	Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, Ageev F, Edelmann F. (2020).....	27

6.5	Greutmann M, Tobler D, Engel R, Heg D, Mueller C, Frenk A, et. al. (2023).....	28
6.6	Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, Pellicori P, Gal TB, Amir O, et al. (2022) .....	28
6.7	Wan SH, McKie PM, Slusser JP, Burnett JC Jr, Hodge DO, Chen HH. (2021).....	28
6.8	Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE, Semigran MJ, LeWinter M, Chen H, et al. (2015) 29	
6.9	Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. (2011) .....	30
6.10	Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. (2012).....	30
6.11	Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. (2013)	31
6.12	Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, Berger RMF, Damman K, van Veldhuisen DJ, et al. (2017).....	31
6.13	Damy T, Hobkirk J, Walters M, Ciobanu A, Rigby AS, Kallvikbacka-Bennett A, et al. (2015) 32	
6.14	Kim KH, Kim HK, Hwang IC, Cho HJ, Je N, Kwon OM, et al. (2015).....	32
6.15	Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. (2011) .....	33
6.16	Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RMF, et al. (2015) .....	33
6.17	Fernandes AMS, Andrade AC, Barroso ND, Borges IC, Carvalho-Andrade D, Rodrigues ES Jr, et al. (2015) .....	34
7	<i>Diskusjon</i> .....	34
7.1	Sikkerheten til PDE5-hemmere ved hjertesvikt.....	37
7.2	Styrker og svakheter.....	38
8	<i>Konklusjon</i> .....	39
9	<i>Kilder</i> .....	40

# 1 Sammendrag

**Bakgrunn:** Fosfodiesterase-5-hemmere er medisiner som i dag brukes primært for erektil dysfunksjon. Den siste tiden er det blitt gjennomført en del studier som utforsker PDE5-hemmeres potensiale i ulike hjertesykdommer. Studiene har vist lovende resultater i hvordan PDE5-hemmere kan forbedre ulike parametere av hjertesvikt. Denne litteraturstudien søker å belyse dette interessante fagfeltet og forsøker å utforske det samlede kunnskapsgrunnlaget om PDE5-hemmere og hjertesvikt.

**Metode:** Systematisk litteratursøk ble utført i databasen PubMed og relevante artikler som svarte på inklusjon- og eksklusjonskriteriene ble selektert. I søket ble det benyttet faguttrykk, synonymer og MeSH-terminologi. Filter ble benyttet for å selektere ut randomiserte kontrollerte studier publisert mellom 2010 og 2024.

**Resultater:** For pasienter med HFrEF viste flere studier at PDE5-hemmere kan forbedre visse parametere av hjertesvikt, som venstre ventrikulær funksjon, ejeksjonsfraksjon og treningskapasitet. Resultatene blant pasientene med HFpEF var mer blandede noe som tyder på at effekten av PDE5-hemmere kan være begrenset til spesifikke undergrupper av HFpEF. Sikkerheten ved bruk av PDE5-hemmere ved hjertesvikt var generelt sett god og kun milde bivirkninger var assosiert med PDE5-hemmerene.

**Konklusjon:** Denne litteraturstudien antyder at PDE5-hemmere har potensial som en komplementær behandling for hjertesvikt, spesielt hos HFrEF-pasienter. Videre forskning med større grupper og lengre oppfølgingstid er nødvendig for å bekrefte disse funnene og for å avklare deres rolle i behandling av HFpEF.

## 2 Forkortelser

HFrEF – hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon

HFpEF – hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon

EF - ejeksjonsfraksjon

NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid

MRA – mineralkortikoid reseptor antagonist

LVEF – venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon

n-3 PUFA – omega-3 flerumettede fettsyrer

ED – erektil dysfunksjon

PDE5 - fosfodiesterasehemmere

PAH – pulmonalarteriell hypertensjon

PHT – pulmonal hypertensjon

PCWP – pulmonal kapillært kiletrykk

PAWP – pulmonal arterielt kiletrykk

PKA – cGMP avhengige protein kinaser

6MWT – 6-minutters gangtest

LHF -venstresidig hjertesvikt

SBP – systolisk blodtrykk

DBP – diastolisk blodtrykk

METS – metabolic equivalents of task

PASP – pulmonal arterielt systolisk trykk

LAV – venstre atriumvolum

RVSP – høyre ventrikkels systoliske trykk

RV – høyre ventrikkel

PAP – pulmonalarterielt trykk

EOB – exercise oscillatory breathing

RVTG – transtrikuspid systolisk trykkgradient

PVR – pulmonal vaskulær resistans

LVESV – venstre ventrikkels endesystoliske volum

## **3 Bakgrunn**

### **3.1 Definisjon**

Hjertesvikt er et klinisk syndrom karakterisert med typiske symptomer som tungpusthet, ankelødem og fatigue, og som i tillegg kan ha funn som halsvenestuvning, knatrelyder på lungeauskultasjon og perifert ødem. Årsaken til symptomene og funnene er strukturell og/eller funksjonell kardial abnormalitet som resulterer i redusert cardiac output (CO) og/eller økt intrakardielt trykk ved hvile eller fysisk aktivitet (1).

### **3.2 Forekomst**

Tilstanden forekommer relativt hyppig, særlig blant eldre, og symptomene øker med økende grad av svikt. Hjertesvikt er i utgangspunktet en progressiv sykdom, men nyoppdaget svikt kan i en del tilfeller stabiliseres eller reverseres med tidlig behandling av utløsende faktorer.

Insidensen av hjertesvikt er ca. 350/100 000 personer per år. Median alder for menn og kvinner er henholdsvis 75 og 81 år. Prevalensen anslås til omkring 1-2%, dvs. 50 000-100 000 pasienter i Norge. (2)

### 3.3 Årsaker til hjertesvikt

Hjertesvikt kan deles inn i flere kategorier, vanligvis i akutt- og kronisk, høyresidig og venstresidig svikt, avhengig av hvilken side som er mest affisert. Når hjertesvikt som affiserer en side oppstår, vil det som regel over tid også affisere den andre.

Venstresidig hjertesvikt er den vanligste formen for hjertesvikt. Grunnen er at hjertets venstreside gjør det tyngste arbeidet med å pumpe ut blod til hele kroppen. Det er mange årsaker til sviktutvikling, enten det er tilstander eller sykdommer som rammer hjertet direkte eller indirekte. Det vanligste er kransåresykdom, hvor arteriene som forsyner hjerte utvikler forfettinger som gjør at hjertemuskelen ikke får nok oksygen. Disse forfettingene kan komme langsomt over tid, eller akutt. En annen viktig årsak til hjertesvikt er hypertensjon, hvor venstre hjertehalvdel blir belastet over lang tid. Dette fører til hypertrofi av hjerteveggen og senere svikt. Myokardhypertrofi på grunn av hypertensjon medfører en dobling i risiko for hjertesvikt (2, 3). Hypertensjon og koronarsykdom står for 75-80% av årsakene til hjertesvikt. Iskemisk hjertesykdom gir 6x økt risiko for hjertesvikt ved at myokardperfusjon blir svekket eller at det oppstår nekrose av myokard (2).

Hjertesvikt kan også oppstå ved sykdommer som i større grad affiserer hjerte direkte. Det kan dreie seg om infeksjøs myokarditt forårsaket av virus, bakterier eller sopp, eller ikke-infeksjøs myokarditt som oppstår som et ledd i revmatologiske sykdommer, bindevevssykdommer, vaskulitter eller annen autoimmun sykdom. Kardiomyopati kan være en annen årsak til hjertesvikt. De kan utvikles av ulike grunner, men er ofte arvelige (4). Høyresidig hjertesvikt skyldes som regel av at venstre hjertehalvdel svekkes, som leder til økt trykk i lungevenene som da vil øke belastningen på høyre hjertekammer. Høyresidig hjertesvikt kan også oppstå uten at det er venstresidig svikt. Det skjer som oftest på grunn av iskemi som et resultat av trange koronarårer eller pulmonal hypertensjon.

Videre kan man dele hjertesvikt inn i hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF), og hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF). Ejeksjonsfraksjon (EF) er et mål som beskriver prosentandelen av blodet i venstre ventrikel som pumpes ut med hvert hjerteslag.



Hos et voksent menneske i hvile vil ventriklene være fylt med ca. 120 ml blod på slutten av diastolen. Etter at ventriklene har pumpet ut blodet (endesystolen), vil det normalt være igjen 50 ml i ventriklene. Da kan man regne ut ejectionsfraksjon ved å ta slagvolumet, altså volumet som ble pumpet ut i systolen, og dele på endediastolisk volum  $\times 100$ . I dette tilfellet med en frisk person vil regnestykket bli  $70/120 \times 100 = 58\%$  (5).

HFrEF vil ha symptomer og funn som er typisk for hjertesvikt. På ekkokardiografi vil man se en EF på  $<40\%$ , altså har hjertet en redusert evne til å pumpe blod ut i kroppen. HFpEF vil ha de typiske funnene og symptomene for hjertesvikt, selv om de kan mangle i tidlig fase. På ekkokardiografi vil det være en EF på  $>50\%$ . Enkelte kliniske studier bruker verdier  $\geq 40\%$  som definisjon på bevart EF (6).

### 3.4 Patofysiologi

Etter som det er mange typer hjertesvikt og mange årsaker til hjertesvikt, vil også patofysiologien variere. Prinsipielt kan man si at hjerte ikke klarer å pumpe ut et tilstrekkelig blodvolum slik at kroppens metabolske behov blir møtt (7). I svært sjeldne tilfeller er hjertesvikt et resultat av et økt behov for oksygen, som ved hypertyreose eller ved redusert oksygenbærende kapasitet, som ved anemi. Den vanligste årsaken til hjertesvikt er likevel en systolisk eller diastolisk dysfunksjon (7). I slike tilfellene klarer ikke hjertemuskelen å kontrahere tilstrekkelig og ventriklene blir ikke fullstendig tømt. Dette kalles systolisk dysfunksjon. I tilfeller hvor hjertet ikke klarer å relaksere tilstrekkelig slik at ventriklene får tid til å fylles med blod, resulterer det i en diastolisk dysfunksjon (7).

Når hjertet svikter, kan det ikke lenger pumpe blod effektivt, og det blir en økning i endediastolisk volum, endediastolisk trykk og venetrykk. Dette fører til en reduksjon i minuttvolum som kalles «forward failure», og er nesten alltid kombinert med venestase, som kalles «backward failure» (7). Kroppens kardiovaskulære system vil prøve å kompensere for dette gjennom flere homeostatiske mekanismer. Økningen i endediastolisk volum dilaterer hjerte og fører til at myocytene strekkes og forlenges. Strekkingen av myocytene gjør at de kontraherer kraftigere, slik at det blir en økning i minuttvolumet (7). Hvis de dilaterte ventriklene klarer å opprettholde minuttvolumet, sies det at pasienten har en kompensert hjertesvikt. Dilatasjon av ventriklene kommer på bekostning av en økt veggspenning, som

også vil øke hjertets oksygenbehov. Over tid vil ikke hjertet klare å kompensere mer og det går over til en ukompensert svikt (7).

Som en del av de kompensatoriske mekanismene aktiveres nevrohormonelle systemer. Økt utslipp av noradrenalin fører til økt hjertefrekvens og forsterker myokards kontraktilitet. Aktivisering av renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) systemet fører til økt væskeretensjon som igjen øker vaskulær tonus. Utslipp av atrialt natriuretisk peptid hjelper til med å balansere effekten av RAAS-systemet ved å øke utskillelsen av natrium og vann, samt dilatere blodkar (7).

Hjertesvikt over tid vil medføre strukturelle endringer i myokard. Dette skjer ved at myocytene, som respons på den økte belastningen, produserer flere sarkomerer som resulterer i en hypertrofiering av myocytene. I tilstander hvor det er trykkoverbelastning i hjertet vil sarkomerene legge seg parallelt til lengdeaksen av myocytene. Dette kalles konsentrisk hypertrofi og fører til en økning av myokard, uten at ventrikkellumen utvides. I tilstander hvor det er volumoverbelastning vil sarkomerene legges i serie med de eksisterende sarkomerene slik at muskelfibrene øker i lengde. I slike tilfeller vil ventrikkellumen utvides, mens hjerteveggtykkelsen enten forblir den samme, reduseres eller øker (7). Patologisk hypertrofi skiller seg fra fysiologisk hypertrofi ved at det dannes interstitiell fibrose og endringer av det intracellulære proteinet titin som bidrar til stivhet i myokard. Ved fysiologisk hypertrofi er elastisiteten bevart og diastolisk funksjon er normal (6)

De vanligste årsakene til venstresidig hjertesvikt er iskemisk hjertesykdom, systemisk hypertensjon, klaffesykdommer og andre sykdommer som primært rammer myokard. De morfologiske og kliniske effektene av venstresidig svikt kommer fra en redusert systemisk perfusjon og økt trykk opp til lungene. Høyresidig hjertesvikt er som regel alltid en konsekvens av venstresidig svikt, ettersom trykket øker i den pulmonale sirkulasjonen, vil det medføre en økt belastning på høyresiden av hjertet. Isolerte tilfeller av høyresidig svikt er sjeldent og opptrer som regel hos pasienter med lungesykdom, og kalles derfor *cor pulmonale*.

### **3.5 Diagnostikk**

Diagnostisering av hjertesvikt baserer seg på en samlet vurdering av kliniske observasjoner og avanserte diagnostiske tester. Som nevnt tidligere inkluderer kardinalsymptomene nedsatt

kapasitet til fysisk anstrengelse og funksjonsdyspné. Pasienter kan også erfare palpitasjoner og vertigo. De mest fremtredende kliniske tegnene omfatter pulmonal stuvning, samt perifert ødem og halsvenestuvning (6).

Dersom pasienten har sykehistorie forenelig med hjertesvikt, bør henvisning til ekkokardiografi være neste steg for å avklare om det dreier seg om svikt. Hos pasienter uten tidligere hjertesykdom og kliniske tegn på hjertesvikt, vil det være nyttig med en bestemmelse av N-terminalt forstadium til B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP). Dersom det er økte verdier, henvises pasienten til ekkokardiografi. Dersom verdiene er normale bør man vurdere om tilstanden kan skyldes ikke-kardielle årsaker som lungesykdom, hypotyreose, anemi etc. Ved tvilstilfeller bør pasienten henvises til ekkokardiografi (6). I tillegg finnes det en rekke bildeteknikker en kan benytte seg av i utredningen av hjertesvikt, som blant annet røntgen-thorax, transthorakal ekkokardiografi, MR, single foton emisjon CT (SPECT), PET m.m. (1).

### **3.6 Behandling**

Ifølge European Society of Cardiology (ESC) sine retningslinjer for medikamentell behandling av HFrEF, er målene for behandlingen å forbedre pasientenes kliniske status, funksjonelle kapasitet og livskvalitet, samt redusere sykehusinnleggelse og mortalitet.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-hemmere) har lenge blitt brukt i behandling av hjertesviktpasienter grunnet dets blodtrykkssenkende effekt. Det har vist seg at ACE-hemmere reduserer mortalitet og morbiditet hos pasienter med HFrEF og er anbefalt med mindre pasienten ikke tolererer medisinen. Doseringen av ACE-hemmere bør titreres opp til maksimal tolererbar dose for å kunne tilstrekkelig hemme renin-angiotensin-aldosteron systemet (1).

Betablokkere er også et vanlig medikament i hjertesviktbehandling og det er konsensus om at beta-blokkere og ACE-hemmere er komplementære og kan gis samtidig så lenge diagnosen HFrEF er konstatert. Det finnes ingen bevis på at beta-blokkere bør gis før oppstart av ACE-hemmere. Beta-blokkere bør innledes hos klinisk stabile pasienter med en lav dose og gradvis økes til maksimal tolererbar dose (1). Beta-blokkere virker på hjertesvikt på flere måter, blant annet med å redusere hjertefrekvensen som gir hjertet mer tid til å fylles med

blod. Det kan forbedre hjertets effektivitet og bidra til bedre oksygentilførsel til hjertemuskelen. Beta-blokkere vil i tillegg ha en blodtrykksdempende effekt, samt øke hjertets kontraktilitet.

MRA (mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists), som spironolakton og epleranon blokkerer reseptorer som binder aldosteron og i varierende grad andre steroidhormonreseptorer (feks. kortikosteroider og androgener). Disse medikamentene er anbefalt hos alle symptomatiske pasienter med HFrEF og venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon (LVEF) <35% for å redusere mortalitet og sykehusinnleggelse. Det er viktig å utvise forsiktighet med disse medikamentene hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med serumkaliumverdier på >5.0 mmol/L (1).

Diuretika er anbefalt som en del av antihypertensiv behandling, og for symptomlindring ved væskeoverskudd (6).

Når det gjelder HFpEF finnes det ingen spesifikk behandling, med unntak av ved avleiringssykdommer. Ved hjertesvikt behandler man årsaker og bakenforliggende tilstander, og disse er i hovedsak det samme som ved HFrEF. Med andre ord er behandlingen for HFrEF og HRpEF i stor grad den samme.

Det finnes en rekke andre behandlinger med mindre sikre fordeler som ofte brukes på pasienter med HFrEF som inkluderer digoxin, renin-hemmere og n-3 polyumettede fettsyrer (n-3 PUFA) (1).

### **3.7 PDE5-hemmere**

Fosfodiesterase-5 (PDE5)-hemmere er en gruppe legemidler som brukes til behandling av erektil dysfunksjon (ED). For å forstå hvordan disse legemidlene fungerer er det nyttig å vite hva som skjer i kroppen under normal ereksjon. Under seksuell stimulering frigjøres nitrogenoksid (NO) fra corpus cavernosum i penis. Gjennom en kaskade av reaksjoner aktiverer NO syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) som fungerer som en sekundær budbringer og medierer avslapning av glatt muskulatur i arteriolene i corpus cavernosum, noe som fører til vasodilatasjon og ereksjon.

PDE5 er et enzym som finnes i corpus cavernosum og bryter ned cGMP, dermed termineres dens virkning som fører til at ereksjonen forsvinner. Under normale forhold vil PDE5 regulere omfanget og varigheten av ereksjonen. PDE5-hemmere bidrar altså med hemming av PDE5 enzymet som vil forlenge halveringstiden til cGMP, som fører til opprettholdelse av glatt-muskel relaksasjon og vasodilatasjon i corpus cavernosum. Dette resulterer i at ereksjonstiden forlenges (8).

### **3.8 Historien til PDE5-hemmere**

Den første PDE5-hemmeren som ble oppdaget var sildenafil som senere ble solgt under navnet Viagra. Det at sildenafil ledet til ereksjon hos de som tok det, var i utgangspunktet noe forskerne ikke forutså. Sildenafil ble utviklet av Pfizer i et forskningsprogram med målsetning om å utvikle et medikament mot koronar hjertesykdom, blant annet angina pectoris. I løpet av de kliniske prøvene oppdaget forskerne at sildenafil var mer effektiv i å indusere ereksjon enn det var mot angina pectoris. Etter denne oppdagelsen innså Pfizer at behandling mot ED var et urørt landskap hvor det også var muligheter for stor finansiell gevinst. I 1998 godkjente Food And Drug Administration (FDA) Viagra som den første tablett for ED.

### **3.9 Farmokodynamikk og farmakokinetikk**

Sildenafil, vardenafil og tadalafil er de mest kjente PDE5-hemmerene som brukes mot ED. De har alle den samme virkningsmekanismen, men forskjellig farmakodynamikk når det gjelder selektivitet og spesifisitet for hemming av PDE5, noe som i hovedsak påvirker deres sikkerhetsprofil. Den rasjonelle bruken av et medikament og utformingen av et effektivt doseringsregime støttes av forståelsen av det sentrale paradigme innen klinisk farmakologi, som er at det finnes et definert forholdt mellom administrert dose av et legemiddel, de resulterende medikamentkonsentrasjonene i ulike kroppsvæsker og vev, og intensiteten av farmakologiske effekter forårsaket av disse konsentrasjonene. I klinisk praksis er forholdet mellom konsentrasjon (eksponering) og gunstige og/eller toksiske effekter (respons) ikke alltid enkelt (9).

Absorpsjon av vardenafil, tadalafil og sildenafil skjer relativt raskt etter oral administrasjon. Sildenafil når maksimal konsentrasjon ( $C_{max}$ ) innen 1 time (varierer fra 0.5-2 timer) i fastende tilstand. Virkningen starter vanligvis mellom 0.5-2 timer etter inntak, men det er rapportert

virkningsstart så tidlig som 11 minutter etter inntak. Vardenafil har også rask absorpsjon og virkningsstart ligger vanligvis mellom 0.5-2 timer etter inntak. Tidligste rapporterte virkningsstart er på 16 minutter. For en dose på 10 mg vardenafil, ble tid til høyeste konsentrasjon oppnås ( $t_{max}$ ) rapportert å være noe lengre (ca. 0.9 timer) enn for dosene på 20 og 40 mg (ca. 0.7 timer). Tadalafil har en  $t_{max}$  på omtrent 2 timer med virkningsstart på 30-120 minutter etter inntak, også med tadalafil er det rapportert om virkningsstart etter 16 minutter etter inntak (9).

De rapporterte verdiene for  $C_{max}$  etter terapeutiske doser av tadalafil, vardenafil og sildenafil varierer mellom 127 og 560  $\mu\text{g/L}$  (for doser mellom 25 og 100 mg), 9.05 og 20.9  $\mu\text{g/L}$  (for doser mellom 10 og 20 mg) og 378  $\mu\text{g/L}$  (for en dose på 20 mg), henholdsvis (9).

Sildenafil og vardenafil har begrenset biotilgjengelighet ved oral administrasjon. Årsaken er en omfattende presystemisk metabolisme i tarmveggen og hepatisk første-passasje metabolisme via CYP3A4 og/eller CYP3A5. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten ved oral administrasjon er omtrent 40% for sildenafil og 15% for vardenafil. Den absolutte biotilgjengeligheten av tadalafil etter oral administrasjon er ikke rapportert, men minst 36% av dosen absorberes fra en oral løsning (9).

Alle tre PD5-hemmerene har et høyt distribusjonsvolum som overstiger det totale kroppsvæskévolumet (42 L). Dette indikerer at medikamentene distribueres i vev og muligens binder seg til ekstravaskulære proteiner. Etter intravenøs administrasjon er det gjennomsnittlige steady-state distribusjonsvolumet ( $V_{ss}$ ) 105 L for sildenafil, 208 L for vardenafil. Tadalafil har tilsynelatende et distribusjonsvolum på 60-70 L (9).

CYP3A-systemet er den viktigste metabolske banen for sildenafil, vardenafil og tadalafil. I tillegg bidrar også CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 i metabolismen av sildenafil, og CYP2C9 i metabolismen av vardenafil. Tadalafil metaboliseres i hovedsak av CYP3A4 til en katekolmetabolitt, som videre gjennomgår omfattende metylering og glukuronidering (9).

Både sildenafil og vardenafil har aktive metabolitter som oppnår høye nok plasmakonsentrasjoner til å bidra til den samlede effektiviteten og sikkerhetsprofilen til disse legemidlene. Den viktigste sirkulerende metabolitten til sildenafil er N-desmetylsildenafil som har 50% av sildenafiles potens i å hemme PDE5 og står for rundt 20% av de farmakologiske effektene av sildenafil. Metabolittene til vardenafil har også farmakologisk virkning. Den viktigste metabolitten, M1, har 28% av vardenafiles potens for å hemme PDE5,

mens de to andre metabolittene til vardenafil har henholdsvis 5.6 og 4.9%. Den viktigste sirkulerende metabolitten til tadalafil er metylkatekolglukuronid som har over 10 000 ganger lavere affinitet for PDE5, enn tadalafil, og forventes dermed å være klinisk inaktivt ved observert metabolittkonsentrasjon (9).

### **3.10 Eliminering av PDE5-hemmere**

Den primære elimineringen av PDE5-hemmere skjer via hepatisk metabolisme, med renal utskillelse av uendret legemiddel som utgjør  $\leq 1\%$  av eliminasjonsveiene. Sildenafil skilles ut primært som metabolitter i avføringen (73-88 %) og i mindre grad i urinen (6-15 %). På lignende måte blir vardenafil omfattende metabolisert etter oralt inntak og i hovedsak skilt ut som metabolitter i avføringen (91-95 %), og i mindre grad i urinen (2-6 %). Kun 1 % av dosen med vardenafil skilles ut i urinen i uendret form. Tadalafil skilles ut primært som inaktive metabolitter, hovedsakelig i avføringen (61 %) og i mindre grad i urin (36 %) (9).

Sildenafil har en systemisk clearance på 41 l/time etter intravenøs administrasjon hos friske personer. Befolkningsestimert oral clearance (CL/F) av sildenafil hos pasienter med ED er på 58.5 l/time. Den totale kropps-clearance av vardenafil etter intravenøs administrasjon er 56 l/time, lik sildenafil. Sildenafil og vardenafil kan klassifiseres som legemidler med ikke-restriktiv klaring og med en moderat til høy leverekstrasjonsratio basert på deres relativt høye systemiske clearance etter intravenøs administrasjon. I tråd med denne klassifiseringen har både vardenafil og sildenafil relativt lav oral biotilgjengelighet på grunn av omfattende første-passasje metabolisme. Tadalafil har i motsetning en gjennomsnittlig oral clearance på 2.5 l/time hos friske personer og kan klassifiseres som et medikament med lav leverekstrasjonsratio (9).

PDE5-hemmerne har tydelige forskjeller i deres elimineringshalveringstider med 3-5 timer for sildenafil, 4-5 for vardenafil og 17.5 timer for tadalafil. Den lengre halveringstiden for tadalafil resulterer i et bredt vindu av klinisk respons sammenlignet med sildenafil og vardenafil. Tadalafil har blitt påvist i plasma 5 dager etter oral administrasjon på grunn av den lange halveringstiden. Dermed gir bruk av tadalafil mulighet for legemiddelakkumulering som gir økt risiko for bivirkninger ved overdreven bruk (9).

### 3.11 PDE5-hemmere og hjertet

cGMP er en sekundær budbringer som spiller en viktig rolle ved å mediere cellulære responser i alle kroppens organer og reguleres av PDE enzymene som konverterer cGMP til sin inaktive form. PDE klassifiseres grovt inn i 11 familier basert på enzymenes molekylære struktur, funksjon og substrat-spesifisitet. PDE-enzymene som hydrolyserer cGMP er PDE5, PDE6 og PDE9, mens PDE4, PDE7 og PDE8 hydrolyserer cAMP. PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 og PDE11 har evnene til å hydrolysere både cAMP og cGMP (10). Den regulatoriske delen til PDE5 har to GAF-domener (cGMP spesifikke fosfodiesteraser, Adenylyl sykklaser og FhIA), GAF-A og GAF-B som kontrollerer den katalytiske aktiviteten og dimeriseringen av cGMP (11, 12). I mennesker uttrykkes det 3 isoformer av PDE5; PDE5A1, PDE5A2 og PDE5A3, hvor PDE5A1 og PDE5A2 uttrykkes i de fleste vev, mens PDE5A3 finnes utelukkende i cellene til glatt muskulatur. PDE5 uttrykkes i store mengder i den glatte muskulaturen i corpus cavernosum og i det kardiovaskulære systemet. Selv om PDE5 finnes i muskelcellene til koronarårene (13) har ikke friskt myokard et veldig høyt uttrykk (14). Det er likevel blitt observert en oppregulering av PDE5 i myokard hos pasienter med hjertesvikt og høyre ventrikkelhypertrofi (15, 16). Siden cGMP nivåene regulerer vaskulær tonus, blir det et naturlig mål for terapeutiske intervensjoner i ulike sykdommer, som blant annet pulmonalarteriell hypertensjon (PAH) og lower urinary tract symptoms (LUTS) som er, i tillegg til ED, de eneste godkjente indikasjonene for bruk av PDE5-hemmere (17).

PAH er tett forbundet med hjertesvikt og er som nevnt en av de godkjente indikasjonene for behandling med PDE5-hemmere. PAH karakteriseres ved et vedvarende gjennomsnittlig pulmonalarterielt trykk  $\geq 25$  mmHg, samtidig med pulmonalkapillært kiletrykk (PCWP)  $\leq 15$  mmHg (18-20). Vedvarende motstand i lungene kombinert med økt vasokonstriksjon fører til en belastning på høyre ventrikkel som igjen kan føre til hjertesvikt. På samme måte som PDE har et økt uttrykk i pasienter med hjertesvikt, er det også et økt uttrykk hos pasienter med PAH (21) og sildenafil har vist seg å signifikant forbedre den pulmonale vasorelaksasjonen (22-24).

Som tidligere nevnt vil hjerteinfarkt og andre stimuli, inkludert trykk- og volumoverbelastning, utløse en kompleks prosess av myokardiale forstyrrelser, som blant annet hypertrofi og tap av myocytter, tynning og dilatasjon av ventrikkelveggen, samt fibrose (25, 26). Disse patofysiologiske mekanismene vil initialt øke hjertets kapasitet



kompensatorisk, men vil over tid føre til en skadelig remodelering av myokard og dets kontraktilitet, som til slutt resulterer i hjertesvikt. I HFrEF er det dysfunksjon av venstre ventrikel som fører til hypoperfusjon av vev. Dette resulterer i en økning av oksidativt stress og inflammasjon. HFpEF forårsakes av et komplekst samspill av risikofaktorer, som f.eks. overvekt, hypertensjon og høy alder (17).

I musemodeller er det vist at behandling med sildenafil etter et hjerteinfarkt forbedret kardiell funksjon og overlevelse, samt reduserte celledød i den iskemiske randsonen (27, 28).

Sildenafil har også en antihypertrofisk effekt som er assosiert med aktivering av cGMP-avhengige protein kinaser (PKA). Sildenafils aktivering av PKA har vist seg å påvirke mitokondriell funksjon ved hjertesvikt (29) hvor det gjennom en kaskadereaksjon aktiveres et molekyl som spiller en kritisk rolle i mitokondriell biogenese, ATP-generering, nøytralisering av reaktive oksygenforbindelser og angiogenese (30). Disse mekanismene gjør PDE5-hemmere til et interessant medikament ettersom årsakene til hjertesvikt er multifaktoriell, og PDE5-hemmere kan påvirke flere ulike nivåer av patogenesisen.

## **4 Formål**

Formålet med denne litteraturgjennomgangen er å utforske potensialet til PDE5-hemmere på hjertesviktpasienter ved å gjennomgå den aktuelle forskningen gjort på dette området.

## **5 Metode**

### **5.1 Datainnsamling**

Datainnsamlingen ble gjennomført ved å identifisere og inkludere randomiserte kontrollerte studier som sammenlignet behandling med PDE5-hemmere med placebo. Søkene ble gjort i PubMed. Etter at forskningsspørsmålet ble definert, ble de ulike komponentene av forskningsspørsmålet definert ved hjelp av PICO-formatet

P (population/problem): Heart failure/adults

I (Intervensjon): PDE5 inhibitors

C (Comparison): standard heart failure treatment

O (Outcome): effect/effectiveness/efficiency

Selve søket ble bygd opp i 2 deler, hvor første del viser søkeord relatert til hjertesvikt og andre del viser søkeord relatert til PDE5-hemmere og satt inn i PubMed «search builder». Søket ble bygd opp ved hjelp av synonymer for hjertesvikt og PDE5-hemmere, samt MeSH-terminologi.

#1 Heart failure	"Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure, Diastolic"[Mesh] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR "HFpEF" OR "HFrEF" OR "cardiovascular disease" OR "congestive heart failure" OR "HF"
#2 PDE5 inhibitors	"Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[Mesh] OR "Phosphodiesterase 5 Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "PDE5-inhibitor*" OR "PDE5I" OR "Sildenafil" OR "Tadalafil" OR "Avanafil" OR "Vardenafil"

## 5.2 Seleksjonskriterier

### Inklusjonskriterier

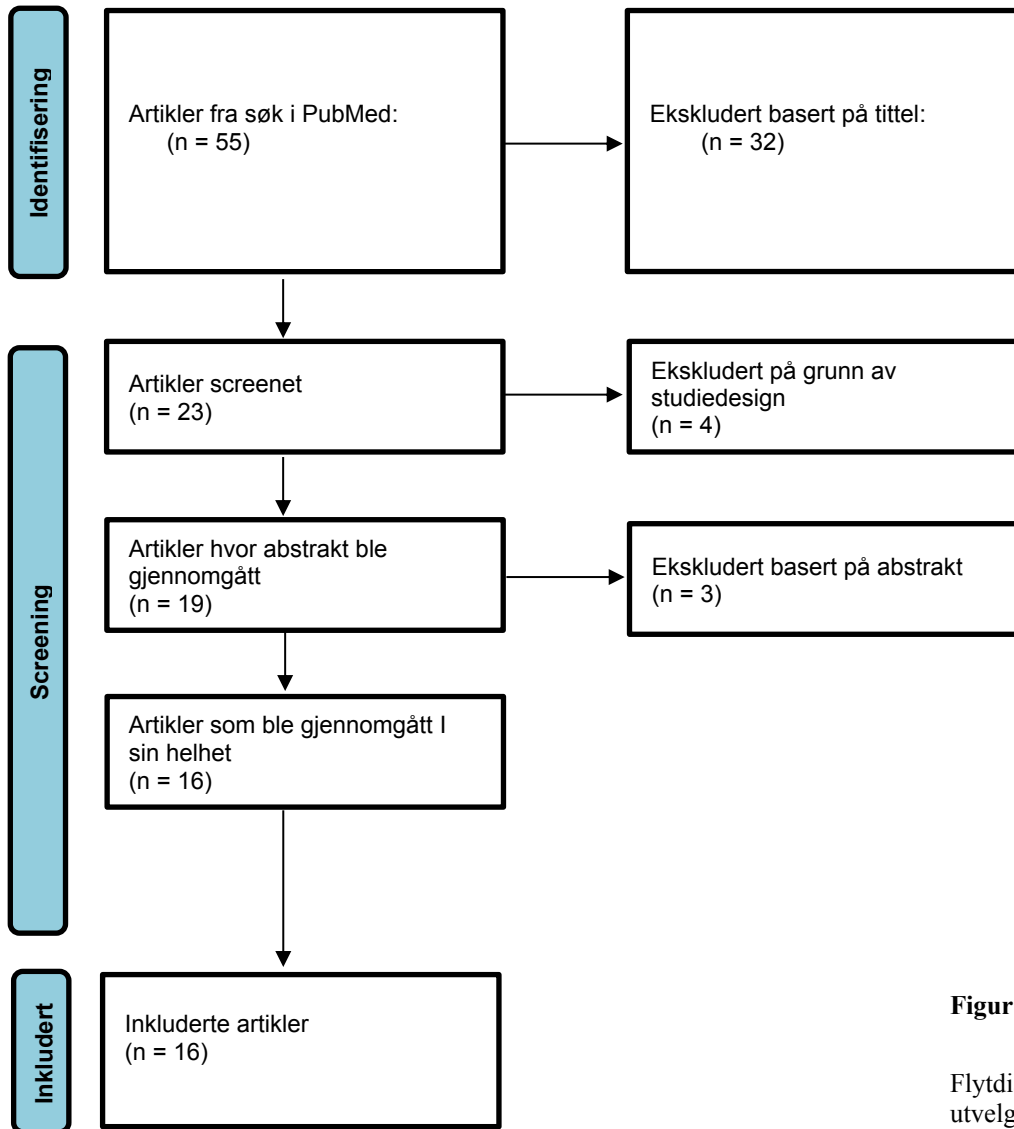
- Randomiserte kontrollerte studier
- Tilgjengelig på PubMed
- Tilgjengelig via UiT's lisenser
- Engelsk eller norsk
- Deltagere med HFpEF eller HFrEF

### Eksklusjonskriterier

- Ikke-kliniske studier
- Studier som fokuserer på annen hjertesykdom enn svikt
- Deltagere <18 år

Det ble så brukt filter for å kun inkludere randomiserte kontrollerte studier publisert mellom 2010 og 2024 som ga et resultat på 55 artikler. Artiklene ble gjennomgått basert på tittelens relevans hvor 32 artikler ble ekskludert. 4 artikler ble ekskludert ettersom de var kun studieprotokoll for fremtidige studier. Etter en gjennomgang av abstrakt ble ytterligere 3 artikler ekskludert, og endelig antall var 16 artikler. De utvalgte artiklene ble gjennomgått i sin helhet og vurdert som relevant. Studiekvaliteten ble vurdert ved hjelp av Helsebibliotekets sjekklister for RCT inspirert av Critical Appraisal Skills Programme (31). Figur 1 viser flytdiagram over utvelgelsesprosessen.

### 5.3 Flytdiagram over seleksjon



**Figur 1:**

Flytdiagram som viser utvelgelsesprosessen av artiklene.

## 6 Resultater

### 6.1 Tabell 1: Oversikt over inkluderte studier

Forfattere	Tittel	Deltagere (c+k)	Hva ble målt?	Resultater	Kvalitet
Abdelaziz SM, Hussein RRS, Mokadem ME, Mahmoud HB.	Clinical and hemodynamic effects of oral sildenafil on biventricular function on patients with left ventricular systolic dysfunction (2020)	80 (40+40)	Evaluere effekten av sildenafil på biventrikulær funksjon på pasienter med venstre ventrikulær systolisk dysfunksjon	Forbedring av symptomer på hjertesvikt som dyspne og ortopne, og øker myokards funksjonelle kapasitet målt ved METS (p=0.017) og treningsvarighet (p=0.013). Sildenafil økte minuttvolumet (p=0.033)	★★★★
Amin A, Mahmoudi E, Navid H, Chitsazan M.	Is chronic sildenafil therapy safe and clinically beneficial in patients with systolic heart failure? (2012)	106 (53+53)	Evaluere sikkerheten og toleransen av sildenafil kombinert med standard hjertesviktbehandling, samt om sildenafil kan forbedre kliniske utfall og redusere symptomer hos pasienter med venstresidig hjertesvikt	Sildenafil var trygt å gi pasienter med LHF. Ingen forbedring i 6MWT eller NYHA.  SBP (sildenafil: - 2.10±15.96 mmHg, placebo: - 2.27±16.35 mmHg, p=0.87)  6MWT (sildenafil: +85±13 m, placebo:	★★★★

				+71±70 m), ingen signifikans p=0.67.  Bivirkningene viste lik forekomst i begge gruppene.	
Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, Ageev F, Edelmann F.	Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study (2020)	50 (30+20)	Endring i 6 min. gangtest og endring i NYHA.	6MWT økte med 50m (KI=95%, 36-64). Bedring i NYHA og treningskapasitet.	★★★★
Greutmann M, Tobler D, Engel R, Heg D, Mueller C, Frenk A, et al.	Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on SystEmic Right VEentricular size and function. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial: SERVE (2023)	100 (50+50)	Vurdere virkningen av tadalafil på høyresidig systolisk funksjon på pasienter med systemiske høyre-ventrikler	Ingen signifikante endringer i høyre ventrikel endesystolisk volum (3.4 ml, KI=95% - 4.3-11.0, p=0.39)	★★★★★
Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, Pellicori P,	Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity	69 (46+23)	Vurdere sikkerheten, tolererbarheten og effektiviteten av sildenafil i pasienter	Ingen forbedring av symptomer, quality of life, PASP eller 6MWT. Flere	★★★★★

Gal TB, Amir O, et al.	for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SilHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial (2022)		med HF <sub>r</sub> EF og indirekte bevis på PHT	alvorlige bivirkninger i sildenafilgruppen (33% vs 21%)	
Wan SH, McKie PM, Slusser JP, Burnett JC Jr, Hodge DO, Chen HH.	Effects of phosphodiesterase V inhibition alone and in combination with BNP on cardiovascular and renal response to volume load in human preclinical diastolic dysfunction (2021)	20 (10+10)	Undersøke om PDE5 hemming alene, eller kombinert med BNP kan forbedre kardiorenal respons på volumbelastning ved prediastolisk dysfunksjon	Ingen forbedringer med tadalafil alene. Tadalafil + BNP: økt LVEF (4.1 vs 1.8%, p=0.08) Reduksjon i LAV (-4.3 ± 10.4 vs. 2.8 ± 6.6 ml, p=0.03). Reduksjon i RVSP (-4.0 ± 3.0 vs. 2.1 ± 6.0 mmHg, p=0.01).	★★★
Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE, Semigran MJ, LeWinter M, Chen H, et al.	Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction (2015)	48 (23+25)	Vurdere effekten av sildenafil på ventrikulær og vaskulær funksjon hos pasienter med HFpEF	Reduksjon i arteriell elastans (-0.29±0.28 mmHg/mL versus +0.02±0.29, P=0.008). Venstre ventrikkels kontraktilitet redusert med 11-16%.	★★★★★
Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD.	Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of	44 (22+22)	Undersøke effekten av sildenafil på pulmonal hypertensjon og høyre	Forbedring i gjennomsnittlig PAP (-42.0 ± 13.0%) og RV funksjon. Redusert	★★★★★

	phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study (2011)		ventrikkelfunksjon på pasienter med HFpEF	høyre atrietrykk ( $-4.0 \pm 7.2\%$ ).	
Guazzi M, Vicenzi M, Arena R.	Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study (2012)	32 (16+16)	Undersøke effekten av sildenafil på hjertesviktpasienter med exercise oscillatory breathing gjennom å påvirke pulmonal vasokonstriksjon	Sildenafil reverserte EOB hos 87% ved 6 mnd og 93% ved 12 mnd ( $p<0.01$ ). Forbedring i peak VO2 fra 9.6-12.4 og 13.2 ml/min/kg ( $p<0.01$ )	★★★★★
Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al.	Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial (2013)	216 (113+103)	Vurdere effekten av sildenafil på treningskapasitet og klinisk status hos pasienter med HFpEF	Ingen signifikant forbedring i treningskapasitet eller klinisk status.	★★★★★
Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, Berger RMF, Damman K, van Veldhuisen DJ, et al.	Effects of sildenafil on cardiac structure and function, cardiopulmonary exercise testing and health-related quality of life measures in heart failure patients with preserved	52 (26+26)	Undersøke effekten av sildenafil på kardial struktur og funksjon, kardiopulmonær anstrengelsestesting og helse relatert quality of life hos pasienter med HFpEF og PHT	Ingen påvirkning av kardial struktur eller funksjon, integrative treningsresponses, laboratorieparametre og/eller livskvalitet	★★★★★



	ejection fraction and pulmonary hypertension (2017)				
Damy T, Hobkirk J, Walters M, Ciobanu A, Rigby AS, Kallvikbacka-Bennett A, et al.	Development of a Human Model for the Study of Effects of Hypoxia, Exercise, and Sildenafil on Cardiac and Vascular Function in Chronic Heart Failure (2015)	18 (9+9)	Undersøke sildenafilens kardiiovaskulære effekt i pasienter med kronisk hjertesvikt	Reduksjon i SaO <sub>2</sub> i hvile mens man puster luft, dette ble ikke forverret av hypoksi. Sildenafil førte til reduksjon av RVTG i hvile og forhindrer økninger forårsaket av hypoksi, men ikke trening.	★★★★
Kim KH, Kim HK, Hwang IC, Cho HJ, Je N, Kwon OM, et al.	PDE 5 inhibition with udenafil improves left ventricular systolic/diastolic functions and exercise capacity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction; A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2015)	41 (21+20)	Undersøke effekten av udenafil på venstreventrikkels hemodynamikk og treningskapasitet på pasienter med HFrEF	Udenafil forbedrer LV diastolisk/systolisk funksjon og treningskapasitet i kombinasjon med etablert farmakoterapi, uten signifikante alvorlige bivirkninger i pasienter med HFrEF.	★★★★★
Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD.	PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status	45 (23+22)	Undersøke sildenafilens effekt på venstre ventrikkels EF, diastolisk funksjon, kardial geometri, og klinisk status	Forbedrer funksjonell kapasitet og klinisk status.	★★★★★

	in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study (2011)				
Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RMF, et al.	Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial (2015)	52 (26+26)	Undersøke effekten av sildenafil på pulmonalt blodtrykk, pulmonary artery wedge pressure, minuttvolum og treningskapasitet i pasienter med HFpEF og PHT	Ingen reduksjon i lungearterietrykk. Ingen forbedring i andre invasive hemodynamiske eller kliniske parametre.	★★★★
Fernandes AMS, Andrade AC, Barroso ND, Borges IC, Carvalho-Andrade D, Rodrigues ES Jr, et al.	The immediate effect of sildenafil on right ventricular function in patients with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial (2015)	24 (13+11)	Undersøke effekten av sildenafil på høyre ventrikkelfunksjon på pasienter med hjertesvikt, målt med MR	Ingen signifikant forbedring av høyre ventrikkelfunksjon	★★★★

## **6.2 Abdelaziz SM, Hussein RRS, Mokadem ME, Mahmoud HB. (2020)**

I studien *Clinical and hemodynamic effects of oral sildenafil on biventricular function on patients with left ventricular systolic dysfunction* undersøkes effekten av sildenafil på biventrikulær funksjon hos pasienter med hjertesvikt. 80 pasienter deltok og var fordelt 1:1 mellom sildenafil og placebo. Kontrollgruppen mottok behandling i tråd med retningslinjene for HFrEF som innebar ACE, ARB, beta-blokkere, aldosteron-reseptor-antagonister og digoxin. Sildenafilgruppen fikk den samme retningslinjebaserte behandlingen, i tillegg til 25 mg sildenafil 3x/dag. Pasientene i begge gruppene ble vurdert i starten av studien med en grundig anamnese, transthorakal-ekkokardiografi og arbeids-EKG, og fulgt opp etter 3 måneder. Etter 3 måneder ble det funnet ingen signifikant forskjell mellom kontrollgruppen og sildenafilgruppen når det gjaldt endringer i systolisk og diastolisk blodtrykk, hjertefrekvens eller komorbiditeter ved baseline. Sildenafilgruppen viste en signifikant forbedring i treningsvarighet og i METS (metabolic equivalents of task). Det ble også funnet signifikant økning i EF hos sildenafilgruppen etter behandling, sammenlignet med kontrollgruppen.

## **6.3 Amin A, Mahmoudi E, Navid H, Chitsazan M. (2012)**

*Is chronic sildenafil therapy safe and clinically beneficial in patients with systolic heart failure?* Er en dobbeltblindet randomisert placebo-kontrollstudie som undersøkte effektene av sildenafil på gjennomsnittlig blodtrykk og treningskapasitet på pasienter med HFrEF. Totalt 106 pasienter ble fordelt likt mellom en placebogruppe og kontrollgruppe. Alle pasientene fikk sin opprinnelige behandling for hjertesvikt, hvor sildenafilgruppen i tillegg fikk 25 mg 2x/dag i 2 uker, deretter 50 mg 3x/dag i 10 uker. Klinisk undersøkelse og NYHA-klassifisering ble gjennomført periodevis og en 6-minutters gangtest ble gjennomført ved starten av studien, og ved 12 uker. I løpet av studien døde 2 pasienter i placebogruppen. Ved slutten av studien var gjennomsnittlig blodtrykk likt i begge gruppene ( $85.19 \pm 6.80$  mmHg vs.  $84.03 \pm 8.75$  mmHg i henholdsvis placebo og sildenafilgruppen). Frekvensen av sykehusinnleggelser og akuttinnleggelser var lavere i sildenafilgruppen, men forskjellen var

ikke signifikant ( $p=0.33$  for sykehusinnleggelser og  $p=0.07$  for akuttinnleggelser). På 6-minutters-gangtest var det ikke-signifikant forbedring på 14 m ( $p=0.67$ ). 15% i placebogruppen hadde forbedring i NYHA-klassifisering fra NYHA-III til NYHA-II sammenlignet med 22% fra sildenafilgruppen. 7% i placebogruppen hadde forbedring fra NYHA-III til NYHA-I, sammenlignet med 2% i sildenafilgruppen. 23% i placebogruppen og 23% i sildenafilgruppen hadde forbedring fra NYHA-II til NYHA-I.

#### **6.4 Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, Ageev F, Edelmann F. (2020)**

*Is chronic sildenafil therapy safe and clinically beneficial in patients with systolic heart failure?* er en randomisert åpen pilot-studie med 50 pasienter med HFpEF og kombinert pre- og postkapillær hypertensjon. Deltagerne ble fordelt mellom en sildenafilgruppe ( $n=30$ ) og kontrollgruppe ( $n=20$ ). Sildenafilgruppen fikk 25 mg sildenafil 3x/dag i 3 måneder, deretter 50 mg 3x/dag i 3 måneder. Etter 6 måneder hadde sildenafilgruppen en signifikant økning i 6-minutters gangtest (6MWT) på 50 m (95% KI, 36-64 m). Ingen endringer fant sted i kontrollgruppen. I sildenafilgruppen var treningsvarighet målt med sykkeltest og økt med 75 sekunder (95% KI, 23-130 m), samt at det var en forbedring av NYHA-klasse. Disse endringene fant ikke sted i kontrollgruppen. I sildenafilgruppen var pulmonal vaskulær resistanse redusert med 0.65 Wood units (95% CI,  $-0.76$  to  $-0.53$ ,  $P < 0.001$ ) og  $AcTRVOT$  (Acceleration Time of the Right Ventricular Outflow Tract er en ekkokardiografisk målemetode brukt for å bedømme pulmonal hypertensjon og høyre ventrikkelfunksjon), som er omvendt korrelert med perifer vaskulær resistanse, økte med 31 ms (95% CI, 23 to 40,  $P < 0.001$ ) i løpet av de første 3 månedene, de neste 3 månedene hvor det ble gitt høy-dose sildenafil (150 mg/dag) var det en mindre betydelig effekt med henhold til pulmonal vaskulær resistanse. Ingen endringer i pulmonal vaskulær resistanse skjedde i kontrollgruppen. Endringen i pulmonal vaskulær resistanse (PVR) korresponderte med en reduksjon i pulmonalarterielt systolisk blodtrykk (PASP) i hvile med 17 mmHg (95% CI, 20.4 to 13.5,  $P < 0.001$ ) i sildenafilgruppen. Det var også en signifikant forbedring av mitral E/é ratio på -2.4 (95% KI, -3.3 til -1.4,  $p=0.001$ ).

## **6.5 Greutmann M, Tobler D, Engel R, Heg D, Mueller C, Frenk A, et al. (2023)**

I studien *Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on Systolic Right Ventricular size and function. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial: SERVE* ble det undersøkt om hvilken effekt tadalafil hadde på høyre ventrikkels systoliske funksjon på pasienter med hjertesvikt etter 3 år. Studien inneholdt 100 deltagere som ble fordelt likt mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen. Tadalafilgruppen fikk 20 mg tadalafil 1x/dag. Det var ingen endring i høyre ventrikkels endesystoliske volum hos tadalafilgruppen ( $145 \pm 57$  ml vs.  $148 \pm 56$  ml,  $p=0.27$ ) eller hos placebogruppen ( $123 \pm 49$  vs.  $121 \pm 46$ ,  $p = 0.67$ ). Det var heller ingen endringer i endediastolisk volum, samt høyre- og venstre ventrikulær ejsjonfraksjon i både tadalafilgruppen og kontrollgruppen.

## **6.6 Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, Pellicori P, Gal TB, Amir O, et al. (2022)**

*Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SilHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial* tok for seg 69 pasienter med HFrEF og pulmonalarterielt systolisk trykk (PASP) på  $\geq 40$  mmHg. Deltagerene ble tilfeldig fordelt i forholdet 2:1 til å motta sildenafil (opptil 40 mg 3x/dag) eller placebo. Det var ingen signifikant forskjell i 6MWT ved oppfølging etter 8 uker, eller ved studiens slutt ved 24 uker ( $p=0.37$  og  $p=0.88$ , henholdsvis). Det var ingen signifikante endringer i livskvalitet eller symptomer mellom de to gruppene. Det var heller ingen signifikant forbedring av gjennomsnittlig systolisk blodtrykk og ingen signifikant forbedring av 6MWT sammenlignet med placebogruppen, hverken ved 8-uker eller 24-uker ( $p=0.37$  og  $p=0.88$ , henholdsvis).

## **6.7 Wan SH, McKie PM, Slusser JP, Burnett JC Jr, Hodge DO, Chen HH. (2021)**

*Effects of phosphodiesterase V inhibition alone and in combination with BNP on cardiovascular and renal response to volume load in human preclinical diastolic dysfunction.* I denne studien ønsket forskerne å se om tadalafil alene og i kombinasjon med B-type natriuretisk peptid vil korrigere kardiorenal respons på økende volumbelastning hos pasienter

med prediastolisk dysfunksjon. Det var totalt 20 deltagere med LVEF >50% med moderat til alvorlig diastolisk dysfunksjon. Hver deltager gjennomgikk begge behandlingene (tadalafil+subkutan placebo og tadalafil med subkutan BNP) Volumbelastningen ble gitt ved infusjon av saltvann (Na 0.9%). Med behandling av tadalafil alene var det reduksjon av både systolisk og diastolisk blodtrykk med volumbelastning (SBP 137.5 vs. 130.2 mmHg,  $p < 0.01$ ; DBP 68.3 vs. 63.2 mmHg,  $p=0.05$ ). Det var ingen endringer i EF ved volumbelastningen (59.8 vs. 62.4%,  $p=0.23$ ). Det var også en reduksjon i blodtrykk observert ved kombinasjonsbehandlingen med tadalafil og BNP (SBP 136.5 vs. 124.1 mmHg,  $p < 0.01$ ; DBP 68.4 vs. 63.0 mmHg,  $p=0.09$ ). Kombinasjonen av tadalafil og SC BNP resulterte i økt ejeksjonsfraksjon (LVEF), redusert venstre ventrikkels endesystolisk volum (LVESV), redusert høyre ventrikkels systolisk trykk (RVSP), og viste en tendens til å redusere venstre atrialt volum (LAV) ved volumbelastning. Med tadalafil alene var det signifikant økt urinflow og natriumekskresjon, men ingen signifikant økning i eGFR, renal plasmagjennomstrømning eller urin cGMP-ekskresjon. Med kombinasjon av tadalafil og SC BNP var det en økning i natrium ekskresjon og urin-cGMP ekskresjon, men ingen signifikant økning i urin-flow, eGFR eller renal plasmagjennomstrømning. Med tadalafil alene var det ingen signifikant endring i ANP og en trend mot økt plasma cGMP ved volumbelastning. Kombinasjon av tadalafil og SC BNP viste økt cGMP og BNP og ikke-signifikant reduksjon av ANP ved volumbelastning. Kombinasjonsbehandlingen resulterte i økt plasma BNP og en større cGMP respons, sammenlignet med tadalafil alene.

## **6.8 Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE, Semigran MJ, LeWinter M, Chen H, et al. (2015)**

*Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction* er en studie gjort på 48 deltagere med HFpEF hvor målet var å undersøke sildenafilens effekt på ventrikulær og vaskulær funksjon. Denne studien var en understudie av en større studie (RELAX-studien). Deltagerne ble fordelt i placebogruppe ( $n=25$ ) og sildenafilgruppe ( $n=23$ ) og ble evaluert ved start, 12-uker og 24-uker. Sammenlignet med placebo, var det i sildenafilgruppen en signifikant reduksjon i arteriell elastisitet ( $E_a$ ) ( $-0.29 \pm 0.28$  mmHg/ml vs.  $0.02 \pm 0.29$ ,  $p=0.008$ ), samt at det var en ikke-signifikant forbedring av reaktiv hyperemi-indeks. Sildenafil hadde ingen signifikant effekt på ejeksjonsfraksjon, men reduserte stroke work index og peak power index (som gir informasjon om hjertets

pumpeevne og kontraktilitet, hhv.) med henholdsvis 11% og 16%. Sildenafil hadde heller ingen effekt på pulmonal-arterielt systolisk trykk.

## **6.9 Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. (2011)**

*Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study* var en 1-år lang studie med 44 deltagere med HFpEF hvor forskerne ønsket å se på effekten av sildenafil på hjertefunksjon og pulmonal hypertensjon. Deltagerne ble fordelt 1:1 mellom placebogruppe og sildenafilgruppe hvor sildenafilgruppen fikk 50 mg sildenafil 3x/dag. Deltagerne ble evaluert ved start, 6 måneder og ved 12 måneder. Sildenafilgruppen hadde ved 6 måneder en signifikant reduksjon i systolisk-, diastolisk og gjennomsnittlig pulmonalt blodtrykk. Forandringene ved 12 måneder. I sildenafilgruppen var det også en signifikant reduksjon høyre atrie-trykk med  $54.0 \pm 7.2\%$  ved 6 måneder, og  $59.0 \pm 7.8\%$  ved 12 måneder, samt reduksjon i høyre-ventrikel endediastolisk-trykk med  $48.0 \pm 9.0\%$  og  $55.0 \pm 10.0\%$ . Det var også signifikante forbedringer av lungefunksjon i sildenafilgruppen.

## **6.10 Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. (2012)**

I studien *Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study* ønsket forskerne å se på effekten av sildenafil på treningsindusert oscillerende pusting (EOB) som er et fenomen som kan opptre hos pasienter med hjertesvikt. Patofysiologien bak EOB er kompleks, men innebærer økt pulmonalt kapillærtrykk, pulmonal vasokonstriksjon og instabilitet i ventilatorisk kontroll. Blant 122 hjertesviktpasienter, presenterte 32 med EOB under kardiopulmonal treningstesting som ble randomisert i en placebogruppe og en sildenafilgruppe i forholdet 1:1 hvor sildenafilgruppen fikk 50 mg sildenafil 3x/dag. Studien varte i 12 måneder med evaluering ved 6 og 12 måneder. Sildenafil reverserte EOB i 87% av pasientene ved 6 måneder og 93% ved 12 måneder ( $p=0.01$ ). Det ble også observert en forbedring i funksjonell ytelse (peak  $VO_2$ ; fra 9.6 til 12.4 og 13.2

ml/min/kg,  $p < 0.01$  og forbedring av ventilasjonseffektivitet under trening. Det var også signifikante forbedringer av en rekke lungetrykksparametere i gruppen som fikk sildenafil. Ingen forbedringer ble sett i placebogruppen.

### **6.11 Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. (2013)**

*Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial* var en randomisert dobbeltblindet, placebo-kontroll, parallelgruppe-studie utført på 216 pasienter med HFpEF. Deltagerne ble inndelt i placebogruppe (n=103) og sildenafilgruppe (n=113) hvor sildenafilgruppen fikk 20 mg sildenafil 3x/dag i 12-uker etterfulgt av 60 mg 3x/dag i 12-uker. Målet var å undersøke sildenafiles effekt på treningskapasitet og klinisk status. Ved 24-uker var det ingen signifikant forbedring av klinisk status mellom placebo og sildenafilgruppen ( $p = 0.85$ ). Endringer i 6 minutters gangtest mellom gruppene var heller ikke signifikant ( $p = 0.92$ ). Bivirkninger forekom i 76% av placebo-pasientene og 80% i sildenafil-pasientene. Alvorlige bivirkninger forekom hos 16% av placebo-pasientene og 22% av sildenafil-pasientene.

### **6.12 Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, Berger RMF, Damman K, van Veldhuisen DJ, et al. (2017)**

*Effects of sildenafil on cardiac structure and function, cardiopulmonary exercise testing and health-related quality of life measures in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension* er en studie hvor de ønsket å se på effekten av sildenafil på hjertets struktur og -funksjon, kardiopulmonal treningskapasitet og livskvalitet. 52 pasienter med HFpEF og pulmonal hypertensjon ble randomisert til å motta 60 mg sildenafil 3x/dag eller placebo i 12-uker. Hjertestruktur og funksjon ble målt med ekkokardiografi. Deltagerne gjennomførte også kardiopulmonal treningstesting, laboratorieundersøkelser og fylte ut spørreskjemaer om livskvalitet. Sildenafil hadde ingen effekt på hjertets struktur eller funksjon sammenlignet med placebo. Ved kardiopulmonal testing førte sildenafil til en reduksjon i topp hjertefrekvens med 8 slag/min. (95% KI, -14.97 til -1.03) og en reduksjon i topp blodtrykk med 13.8 mmHg (95% KI, -22.04 til 05.47)/7.3 mmHg (95% KI, -13.6 til -



1.07) (begge  $p < 0.05$ ). Begge gruppene viste en forbedring i nyrefunksjon og reduksjon i NT-proBNP. Hemoglobin og HbA1c ble litt redusert i sildenafilgruppen, ( $p < 0.05$  vs. Placebo). Når det gjaldt livskvalitet var det forbedringer i begge gruppene, men ingen signifikant forskjell mellom dem.

### **6.13 Damy T, Hobkirk J, Walters M, Ciobanu A, Rigby AS, Kallvikbacka-Bennett A, et al. (2015)**

*Development of a Human Model for the Study of Effects of Hypoxia, Exercise, and Sildenafil on Cardiac and Vascular Function in Chronic Heart Failure* er en studie om ønsket å utvikle en ikke-invasiv modell for å studere pulmonal vasoreaktivitet ved kronisk hjertesvikt og karakteriserer de akutte kardiovaskulære effektene av sildenafil. Det var en cross-over studie hvor 18 pasienter med kronisk hjertesvikt deltok fire ganger. De fikk enten sildenafil (2 x 20 mg) eller placebo mens de pustet romluft eller 15% oksygen, både i hvile og under trening. Oksygenmetning og systemisk vaskulær motstand ble registrert. Høyre og -venstre ventrikkelfunksjon, samt transtrikuspid systolisk trykkgradient RVTG ble målt ekkokardiografisk. Hypoksi i hvile reduserte SaO<sub>2</sub> ( $p = 0.001$ ) og økte RVTG ( $5 \pm 4$  mmHg,  $p = 0.001$ ). Sildenafil reduserte SaO<sub>2</sub> ( $-1 \pm 2\%$ ,  $p = 0.043$ ), og systemisk vaskulær resistans ( $-87 \pm 156$  dyn\*s<sup>-1</sup>\*cm<sup>-2</sup>,  $p = 0.034$ ) og RVTG ( $-2 \pm 5$  mmHg,  $p = 0.05$ ). Trening førte til en økning i minuttvolum ( $2.1 \pm 1.8$  L/min.,  $p < 0.001$ ) og RVTG ( $19 \pm 11$  mmHg,  $p < 0.0001$ ). Reduksjon i RVTG med sildenafil ble ikke svekket av hypoksi, og økningen i RVTG med trening ble ikke vesentlig redusert av sildenafil.

### **6.14 Kim KH, Kim HK, Hwang IC, Cho HJ, Je N, Kwon OM, et al. (2015)**

*PDE 5 inhibition with udenafil improves left ventricular systolic/diastolic functions and exercise capacity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction; A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* I denne studien fokuserte forskerne på pasienter med kronisk HFrEF. Ved kronisk HFrEF har pasienter ofte nedsatt nitrogenoksid (NO)-mediert vaskulær tonus, som kan forstyrre venstre ventrikkels hemodynamikk og redusere treningskapasiteten. Målet var å se om dette PDE5-hemmeren udenafil kunne reversere noen av disse effektene ved å øke tilgjengeligheten av NO. 41 pasienter ble fordelt i

placebogruppe (n=20) og udenafilgruppe (n=21) hvor udenafilgruppen fikk en dose på 50 mg 2x/dag i 4 uker, etterfulgt av 100 mg 2x/dag i 8 uker. Flere pasienter i udenafilgruppen rapporterte forbedret subjektiv funksjonell kapasitet sammenlignet med placebogruppen,  $p=0.002$ . Økning i maksimalt oksygenopptak var signifikant høyere i udenafilgruppen (21.6% vs. 1.9%,  $p=0.04$ ). Ventilatorisk effektivitet forbedret seg også mer i udenafilgruppen,  $p=0.03$ . Økningen i LVEF var signifikant større i udenafilgruppen (6.6% vs. 2.3%,  $p=0.02$ ). Udenafil reduserte venstre ventrikkels fylningstrykk betydelig ( $p=0.006$ ). Dette ble også støttet av reduksjon i venstre atrievolumindeks ( $p=0.04$ ) og BNP-nivåer ( $p=0.001$ ). Det var ingen signifikante forskjeller i bivirkninger mellom gruppene.

### **6.15 Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. (2011)**

*PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study* er nok en studie utført av Guazzi hvor de ønsket å utforske sildenafilens effekt på venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, diastolisk funksjon, kardial geometri og klinisk status. 45 hjertesviktpasienter med NYHA-klassifisering II-III ble fordelt mellom kontrollgruppe (n=22) og sildenafilgruppe (n=23) hvor sildenafilgruppen ble dosert 50 mg sildenafil 3x/dag i ett år, med evaluering ved 6 måneder og 12 måneder. I sildenafilgruppen var det en signifikant økning i LV ejeksjonsfraksjon etter 6 måneder og 1 år. Hastigheten i hjertemuskelens tidlige diastole, målt med Doppler, økte signifikant i sildenafilgruppen. Man så også endringer i kardiell geometri målt med venstre atrialvolumindeks og LV-masseindeks. Sildenafil forbedret også treningsevne (maks VO<sub>2</sub>), ventilasjonseffektivitet og livskvalitet ( $p<0.01$ ).

### **6.16 Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RMF, et al. (2015)**

*Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial* I denne randomiserte, dobbelt-blindede, placebo-kontroll studien ble 52 pasienter med HFpEF inkludert hvor målet var å undersøke om sildenafil hadde effekt på gjennomsnittlig pulmonalt arterietrykk (PAP) etter 12 uker.. Deltagerne ble fordelt i forholdet

1:1 hvor sildenafilgruppen ble titrert opp til 60 mg sildenafil 3x/dag. Etter 12 uker var endringen i PAP -2.4 mmHg i sildenafilgruppen og -4.7 mmHg i placebogruppen. Pulmonalt arteriekiletrykk (PAWP) ble redusert med 3.5 mmHg i placebogruppen sammenlignet med en reduksjon på 0.5 mmHg i sildenafilgruppen (p=0.008). Gjennomsnittlig endring i minuttvolum var -0.4L/min. i sildenafilgruppen og -0.2L/min. i placebogruppen (p=0.37). Endringer i maks VO<sub>2</sub> var 0.2 ml/min/kg i sildenafilgruppen og 0.7 ml/min/kg i placebogruppen (p=0.51). Endringer i klinisk status ble registrert med spørreskjema hvor det var en ikke-signifikant forbedring i placebogruppen (p=0.32). Bivirkningene var sammenlignbare mellom gruppene, med 85% av sildenafilpasientene som rapporterte om bivirkninger mot 81% av placebopasientene.

### **6.17 Fernandes AMS, Andrade AC, Barroso ND, Borges IC, Carvalho-Andrade D, Rodrigues ES Jr, et al. (2015)**

*The immediate effect of sildenafil on right ventricular function in patients with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial* er en randomisert dobbelt-blindet kontrollert studie hvor forskerne ønsket å se på effekten av sildenafil på høyre ventrikkelfunksjon målt med kardiovaskulær magnetisk resonans (CMR) hos pasienter med HFrEF. Det var totalt 24 pasienter inkludert som ble fordelt mellom placebogruppe (n=11) og sildenafilgruppe (n=13). Pasientene ble scannet med CMR før administrasjon og 1 time etter administrasjon av 50 mg sildenafil. Begge gruppene hadde en minimal endring i høyre ventrikkelfunksjon etter administrasjon av sildenafil eller placebo. Med unntak av en økning i høyre ventrikkel fraksjonelle arealendring etter administrasjon av sildenafil (Sildenafil [før vs. Etter]: 34.3% vs. 42.9%, p=0.04; Placebo [før vs. etter]: 28.1% vs. 29.2%, p=0.86), var det ingen signifikante endringer i parametere. Det var ingen forbedringer i venstre ventrikkelparametere eller i fraksjonell arealendring av lungearterien.

## **7 Diskusjon**

Formålet med denne litteraturstudien var å skape en oversikt over forskningen som er gjort på PDE5-hemmere og hjertesvikt. Det er gjort en del forskning på de terapeutiske fordelene med

PDE5-hemmere og hjerterelaterte lidelser hvor det har vist seg å være uklart om PDE5-hemmere tilbyr god nok behandlingsmessig effekt til at det kan implementeres i klinisk praksis. Artiklene gjennomgått i denne litteraturstudien har varierte endepunkter hvor behandlingsmulighetene til PDE5-hemmere blir vurdert opp mot flere aspekter ved hjertesvikt, fra påvirkning på myokards struktur, til sikkerheten og tolererbarheten av PDE5-hemmere hos denne pasientgruppen.

Ved å gjennomgå de inkluderte studiene ser vi at det er absolutt mest forskning gjort på sildenafil og mindre på andre PDE5-hemmere som vardenafil, tadalafil og avanafil. En studie (32) forsket på effekten av udenafil som er en mindre kjent PDE5-hemmer som ikke er på markedet i Norge. Hjertesvikt som behandlingsmål er en utfordring ettersom det er en kompleks tilstand som påvirker flere organsystemer og pasientens kliniske status ulikt. Faktorer som komorbiditet, gener, alder og kjønn er av betydning. De inkluderte artiklene er kliniske studier fra 2011-2023. PDE5-hemmerene som ble brukt var sildenafil, tadalafil og udenafil hvor var det 13 studier som brukte sildenafil (33-45), 1 som brukte udenafil (32) og 2 som brukte tadalafil (46). Alle studiene inkluderte pasienter med hjertesvikt, men varierte i hvilke grad av, og type hjertesvikt. Den vanligste inndelingen var HFpEF og HFrEF, selv om noen av studiene hadde blandete fokusområder. Det var totalt 6 studier som så på HFrEF (32-34, 37, 39, 41) og 7 som så på HFpEF (35, 36, 40, 42-45). En studie (47) undersøkte pasienter med systemiske høyre ventrikler, hvor alle de inkluderte hadde RVEF >40%. En (38) studie inkluderte pasienter med LVEF <40% eller NT-pro-BNP  $\geq$ 50 pmol/L, og en studie inkluderte pasienter med preklinisk diastolisk dysfunksjon, definert som LVEF >50%.

Belyavskiy et. al, Borlaug et. al og Guazzi et al. (2011) undersøkte effekten av sildenafil på pasienter med HFpEF. Belyavskiy et. al. fant signifikante forbedringer i 6-minutters gangtest, treningsvarighet, pulmonal vaskulær resistens og mitral E/é ratio, mens Borlaug et. al. fant en signifikant reduksjon i arteriell elastisitet, men ingen effekt på ejeksjonsfraksjon eller pulmonalt arterielt systolisk trykk. Guazzi et. al. (2011) rapporterte signifikant reduksjon i pulmonalt blodtrykk og forbedringer i høyre atrie- og ventrikeltrykk. Guazzi et. al. (2012) viste en signifikant reduksjon av EOB i gruppen som fikk sildenafil. Hoendermis et. al. og Liu et. al. undersøkte også effekten av sildenafil på HFpEF men fant ingen signifikante forbedringer i pulmonalt arterie trykk og treningskapasitet, eller hjertets struktur og funksjon. Redfield et. al. brukte sildenafil på pasienter med HFpEF men fant ingen signifikante forbedringer i klinisk status eller treningskapasitet.

Studiene gjort på pasienter med HFpEF viser blandede resultater hvor 4 studier (35, 36, 40, 42) viser signifikante forbedringer, mens 3 studier (43-45) ikke har signifikante endringer.

Abdelaziz et. al. og Amin et. al. undersøkte begge effektene av sildenafil på pasienter med HFrEF. Abdelaziz et. al. fant signifikante forbedringer i treningsvarighet og METS, samt en signifikant økning i ejeksjonsfraksjon. Amin et. al. fant ingen forbedringer i 6-minutters gangtest eller NYHA-klassifisering, men deltagerne tolererte medikamentet bra. Guazzi et. al. (2011), Fernandes et. al. og Cooper et. al. undersøkte alle effektene av sildenafil på HFrEF. Guazzi et. al. rapporterte om forbedringer i venstre ventrikkel diastoliske funksjon, kardiell geometri, treningskapasitet, ventilasjonseffektivitet og livskvalitet hos pasientene som mottok sildenafil. Cooper et. al. fant ingen signifikante forbedringer og Fernandes et. al. fant minimale forbedringer i høyre ventrikkelfunksjon.

Kim et. al. var den eneste studien som undersøkte PDE5-hemmeren udenafil som er en PDE5-hemmer utviklet i Korea i 2005. Den er foreløpig kun godkjent i Korea, Russland og Filippinene (48). Av deltagerne som mottok udenafil ble det rapportert om signifikante forbedringer i subjektiv funksjonell kapasitet sammenlignet med placebo. De fant også signifikant økning i maksimalt oksygenopptak, ventilatorisk effektivitet, økning i EF og en betydelig reduksjon i venstre ventrikkels fyllingstrykk.

I Greutmann et. al., Damy et. al. og Wan et. al. sine studier hadde ikke kategorisert deltagerne i grupper med HFrEF eller HFpEF. Deltagerne i Greutmann et. al. hadde hjertesvikt som følge av en systemisk høyre ventrikkel forårsaket av en kongenital hjertefeil. Målet var å undersøke effekten av tadalafil på høyre ventrikkels systoliske funksjon, som er sammenlignbart med de andre studiene. Damy et. al. tok for seg pasienter med kronisk hjertesvikt hvor de fleste pasientene hadde en EF <36%, som kan defineres som HFrEF. Formålet med studien var å undersøke sildenafiles effekt på vaskulær og kardiell funksjon som er sammenlignbart med de andre studiene. Wan et. al. var den andre studien, i tillegg til Greutmann et. al., som undersøkte effektene av tadalafil. Pasientgruppen hadde preklinisk diastolisk dysfunksjon som kan betraktes som forstadiet til HFpEF. Målet deres var å undersøke effekten av tadalafil alene, og i kombinasjon med BNP på kardiovaskulær og renal respons til volumbelastning som er et endepunkt som skiller seg fra de andre studiene. Greutmann et. al. og Wan et. al. som brukte tadalafil, viste blandede resultater hvor Greutmann et. al. ikke fant noen signifikante endringer mens Wan et. al. fant reduksjon i

systolisk og diastolisk blodtrykk ved volumbelastning, men ingen signifikante endringer i ejsjonsfraksjon eller nyrefunksjon.

De inkluderte studiene hadde en viss variasjon i antall deltagere. Det var totalt 3 studier med 100 eller flere deltagere, Redfield et. al. med 216, Amin et. al. med 106, Guazzi et. al. (2012) med 122 og Liu et. al. med 100. Ellers lå de fleste studiene på 40-50 deltagere. Tre studier skilte seg fra resten med færre deltagere, Wan et. al. med 20, Fernandes et. al. med 24 og Damy et. al. med 18. Selv om alle studiene var RCT, var det ikke alle som var dobbeltblindet. Totalt var det 8 som hadde dobbelblinding i sine studier (32-34, 36, 39, 43, 45, 47).

Det var også en viss variasjon i lengden på de ulike studiene hvor den lengste (Greutmann et. al.) varte i 3 år, og de korteste (Damy et. al., Fernandes et. al. og Wan et. al.) varte i henholdsvis 75, 60 og 60 minutter. Resten av studiene hadde en lengde på mellom 3 måneder og 1 år, med Guazzi et. al. (2011) og Guazzi et. al. (2012) på 1 år, Redfield et. al., Borlaug et. al., Cooper et. al. og Belyavskiy et. al. på 6 måneder, Hoendermis et. al., Liu et. al., Abdelaziz et. al., Amin et. al. og Kim et. al. på 3 måneder.

De inkluderte studiene viste blandede resultater. Studiene på HFrEF viser generelt at sildenafil og udenafil kan forbedre treningskapasitet, hjertets funksjon og livskvalitet, med signifikante funn i flere studier. Ettersom det er kun en studie (32) som utforsker effektene av udenafil vil resultatene naturligvis ikke veie like mye som studiene som bruker sildenafil. Mens noen av de inkluderte studiene viser lovende resultater for forbedret funksjonell kapasitet og hjertefunksjon, indikerer andre at fordelene kan være begrenset eller avhengige av spesifikke hemodynamiske forhold.

## **7.1 Sikkerheten til PDE5-hemmere ved hjertesvikt**

PDE5-hemmere har generelt sett en lav risikoprofil med milde bivirkninger. I de gjennomgåtte artiklene er det flere studier som har undersøkt sikkerheten ved bruk av PDE5-hemmere hos hjertesviktpasienter. Det var ingen alvorlige hendelser som kunne tilskrives PDE5-hemmere, men flere rapportere om mildere bivirkninger som er kjent fra før. I studien til Amin et. al. var det flere bivirkninger i placebogruppen (50.94%) enn i sildenafilgruppen (43.39%). De vanligste bivirkningene var hodepine, flushing og svimmelhet. I Cooper et. al. var insidensen av seriøse bivirkninger mellom placebogruppen og sildenafilgruppen lik med 33% i sildenafilgruppen og 21% i placebogruppen. I sildenafilgruppen var det 4 dødsfall

hvorav 2 var plutselige dødsfall utenfor sykehuset hvor dødsårsak forble ukjent. 1 pasient døde av forverring av hjertesvikt og 1 døde av lungekreft og pneumoni. Greutmann et. al. hadde en høyere forekomst av bivirkninger i tadalafilgruppen med hodepine, kvalme og dyspepsi. Det var også 2 dødsfall, ett i placebogrupper og ett i tadalafilgruppen. Det ble konkludert med at dødsfallet i tadalafilgruppen ikke var relatert til medikamentet. Hoendermis et. al. rapporterte om milde bivirkninger, 85% i sildenafilgruppen og 81% i placebogrupper. Det var ett dødsfall i placebogrupper grunnet tarmiskemi, og ett dødsfall i sildenafilgruppen grunnet forverring av hjertesvikt. Kim et. al. var den eneste studien som undersøkte udenafil. Det var ingen signifikante bivirkninger assosiert med udenafil. I Wan et. al. sin studie var det ingen bivirkninger forbundet med tadalafil og subkutant placebo. Ved tadalafil og subkutant BNP opplevde to pasienter hypotensjon og en pasient diare som gikk over av seg selv.

Generelt viser de inkluderte studiene at PDE5-hemmere er godt tolerert hos pasienter med hjertesvikt. Bivirkningene som ble rapportert, var for det meste milde og inkluderte hodepine, flushing og svimmelhet. Det lave risikoen for alvorlige bivirkninger sett i sammenheng med fordelene, særlig hos HFrEF-pasienter, gjør PDE5-hemmere interessant som et potensielt tilskudd til den etablerte hjertesviktbehandlingen.

## **7.2 Styrker og svakheter**

Svakheter ved denne litteraturstudien er de inkluderte studiene varierte i bruk av PDE5-hemmere. Sildenafil var tatt i bruk i 13 av de 16 studiene, noe som svekker legitimiteten av funnene til tadalafil og udenafil og gjør det vanskelig å trekke konklusjoner om PDE5-hemmere generelt har effekt mot hjertesvikt. Studiene varierer også med hensyn til antall deltagere og studielengde som gjør det utfordrende å sammenligne resultatene direkte. Studiene varierer i hvilke endepunkter de fokuserer på (kliniske, biokjemiske og hemodynamiske) som også kompliserer sammenligningen av resultatene.

Styrker ved oppgaven er et grundig og systematisk litteratursøk. Søkene er begrenset til nyere artikler publisert mellom 2010 og 2024 som bidrar til artiklens relevans. Valg av å kun inkludere randomiserte kontrollerte studier bidrar til å styrke artiklens evidens ettersom RCT anses for å være gullstandard innen forskning.

## 8 Konklusjon

Denne litteraturstudien har undersøkt effekten av PDE5-hemmere på hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon og hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon. Resultatene fra de inkluderte studiene viser varierende effekter avhengig av hjertesviktype, dosering og pasientpopulasjon.

For pasienter med HFrEF viser flere studier med sildenafil forbedringer i treningskapasitet, venstre ventrikulær funksjon og klinisk status. Studier som Abdelaziz et al. (2020) og Kim et al. (2015) rapporterer betydelige forbedringer i ejeksjonsfraksjon og andre kardielle parametere, noe som tyder på at PDE5-hemmere kan være et verdifullt tillegg til standard hjertesviktbehandling for denne pasientgruppen. Imidlertid viste Cooper et al. (2022) at sildenafil ikke ga signifikante forbedringer i symptomer, livskvalitet eller treningskapasitet hos HFrEF-pasienter med pulmonal hypertensjon, noe som indikerer at effekten kan være avhengig av spesifikke hemodynamiske forhold.

For HFpEF-pasienter er funnene mer inkonsekvente. Noen studier, som Belyavskiy et al., viser at sildenafil kan forbedre treningskapasitet, pulmonale hemodynamiske parametere og høyre ventrikkelfunksjon i en undergruppe av HFpEF-pasienter med kombinert pre- og postkapillær pulmonal hypertensjon. Andre studier, som Borlaug et al. og Redfield et al., finner imidlertid ingen signifikante forbedringer i klinisk status eller treningskapasitet, noe som tyder på at effekten av PDE5-hemmere i HFpEF-pasienter er mer begrenset og kanskje avhengig av spesifikke undergrupper.

Sikkerheten ved bruk av PDE5-hemmere i disse studiene viser generelt at disse medikamentene er godt tolerert med milde bivirkninger som hodepine, flushing og svimmelhet.

Samlet sett antyder denne litteraturstudien at PDE5-hemmere kan ha potensial som en komplementær behandling ved hjertesvikt, spesielt for HFrEF-pasienter. Likevel er det behov for videre forskning for å klargjøre deres rolle i behandling av HFpEF og for å identifisere de pasientgruppene som kan ha størst nytte av denne behandlingen. Større randomiserte studier med lengre oppfølgingstider er nødvendig for å bekrefte funnene og sikre en grundig vurdering av både effekt og sikkerhet ved langtidsbruk av PDE5-hemmere i hjertesviktbehandling.



## 9 Kilder

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
2. Grenne B. Kronisk hjertesvikt NEL.no2023 [updated 26.02.2024. Available from: <https://legehandboka-no.mime.uit.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/tilstander-og-sykdommer/hjertesvikt/hjertesvikt-kronisk#kjerneopplysninger-forekomst>.
3. Broch K. Hjertesvikt [Webpage]. snl.no: Store medisinske leksikon; 2023 [updated 17.02.2023. Available from: <https://sml.snl.no/hjertesvikt>.
4. Arnesen H. Kardiomyopati snl.no: SNL; 2009 [Available from: <https://sml.snl.no/kardiomyopati>.
5. Eken OS. ejeksjonsfraksjon Store Medisinske Leksikon: snl.no; 2022 [Available from: <https://sml.snl.no/ejeksjonsfraksjon>.
6. Smiseth OAK, Sverre E; Andersen, Øyvind Senstad; Mistry, Nisha; Westheim, Arne S; Skulstad, Helge; Gude, Einar. Hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon. Tidsskrift for den Norske Laegeforening. 2019; 139.
7. Vinay Kumar AKA, Jon C. Aster. Robbins Basic Pathology. Robbins Basic Pathology. 10th ed: Elsevier; 2018. p. 400-2.
8. Legemiddelhandbok N. L8.9.5 Fosfodiesterase 5-hemmere: Norsk Legemiddelhandbok; 2017 [updated 20.11.2017. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L8.9.5/Fosfodiesterase\\_5-hemmere](https://www.legemiddelhandboka.no/L8.9.5/Fosfodiesterase_5-hemmere).
9. Mehrotra N, Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. International Journal of Impotence Research. 2007;19(3):253-64.

10. Samidurai A, Xi L, Das A, Kukreja RC. Beyond Erectile Dysfunction: cGMP-Specific Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Other Clinical Disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023;63:585-615.
11. Heikus CC, Stout JR, Sekharan MR, Eakin CM, Rajagopal P, Brzovic PS, et al. Solution structure of the cGMP binding GAF domain from phosphodiesterase 5: insights into nucleotide specificity, dimerization, and cGMP-dependent conformational change. *Journal of Biological Chemistry.* 2008;283(33):22749-59.
12. Huai Q, Liu Y, Francis SH, Corbin JD, Ke H. Crystal structures of phosphodiesterases 4 and 5 in complex with inhibitor 3-isobutyl-1-methylxanthine suggest a conformation determinant of inhibitor selectivity. *Journal of Biological Chemistry.* 2004;279(13):13095-101.
13. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochemical and biophysical research communications.* 2005;334(3):930-8.
14. Degen CV, Bishu K, Zakeri R, Ogut O, Redfield MM, Brozovich FV. The emperor's new clothes: PDE5 and the heart. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118664.
15. 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.
16. Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, Van den Bergh A, Lenaerts I, Busch C, et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation.* 2009;119(3):408-16.
17. Samidurai A, Xi L, Das A, Kukreja RC. Beyond Erectile Dysfunction: cGMP-Specific Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Other Clinical Disorders. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 2023;63(Volume 63, 2023):585-615.
18. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *The Lancet.* 1998;352(9129):719-25.
19. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Revista espanola de cardiologia (English ed).* 2016;69(2):177.
20. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2021;385(25):2361-76.
21. 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.
22. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(7):1488-96.
23. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation.* 2002;105(20):2398-403.
24. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galie N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest.* 2011;140(5):1274-83.

25. Sutton MGSJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981-8.
26. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017.
27. 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. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;300(6):H2272-H9.
28. 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. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;294(3):H1398-H406.
29. Zhu G, Ueda K, Hashimoto M, Zhang M, Sasaki M, Kariya T, et al. The mitochondrial regulator PGC1 $\alpha$  is induced by cGMP–PKG signaling and mediates the protective effects of phosphodiesterase 5 inhibition in heart failure. *FEBS letters*. 2022;596(1):17-28.
30. Patten IS, Arany Z. PGC-1 coactivators in the cardiovascular system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(2):90-7.
31. Helsebiblioteket. Kunnskapsbasert praksis 2024 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#4kritisk-vurdering-41-sjekkliste>].
32. Kim KH, Kim HK, Hwang IC, Cho HJ, Je N, Kwon OM, et al. PDE 5 inhibition with udenafil improves left ventricular systolic/diastolic functions and exercise capacity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction; A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2015;169(6):813-22.e3.
33. Abdelaziz SM, Hussein RRS, El Mokadem M, Mahmoud HB. Clinical and hemodynamic effects of oral sildenafil on biventricular function on patients with left ventricular systolic dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2021;75(7):e14171.
34. Amin A, Mahmoudi E, Navid H, Chitsazan M. Is chronic sildenafil therapy safe and clinically beneficial in patients with systolic heart failure? *Congest Heart Fail*. 2013;19(2):99-103.
35. Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, Ageev F, Edelmann F. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):408.
36. Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE, Semigran MJ, LeWinter M, Chen H, et al. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):533-41.
37. Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, Pellicori P, Ben Gal T, Amir O, et al. Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SilHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(7):1239-48.
38. Damy T, Hobkirk J, Walters M, Ciobanu A, Rigby AS, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Development of a Human Model for the Study of Effects of Hypoxia, Exercise, and Sildenafil on Cardiac and Vascular Function in Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(3):229-38.
39. Fernandes AM, Andrade AC, Barroso ND, Borges IC, Carvalho-Andrade D, Rodrigues Junior ES, et al. The immediate effect of sildenafil on right ventricular function in patients

- with heart failure measured by cardiac magnetic resonance: a randomized control trial. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119623.
40. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):82-90.
  41. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):8-17.
  42. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124(2):164-74.
  43. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565-73.
  44. Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, Berger RM, Damman K, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of sildenafil on cardiac structure and function, cardiopulmonary exercise testing and health-related quality of life measures in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):116-25.
  45. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(12):1268-77.
  46. Wan SH, McKie PM, Slusser JP, Burnett JC, Jr., Hodge DO, Chen HH. Effects of phosphodiesterase V inhibition alone and in combination with BNP on cardiovascular and renal response to volume load in human preclinical diastolic dysfunction. *Physiol Rep*. 2021;9(16):e14974.
  47. Greutmann M, Tobler D, Engel R, Heg D, Mueller C, Frenk A, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on SystEmic Right VEentricular size and function. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial: SERVE. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):1105-14.
  48. Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: from physiology to clinical aspects. *Aging Male*. 2018;21(4):261-71.

