

Incydenty sercowo-naczyniowe u pacjentów stosujących sildenafil — wyniki badania *International Men's Health Study*

M.A. Mittleman^{1,2}, M. Maclure^{2–4}, M.A. Lewis⁵, G.C. Hall⁶, N. Moore⁷,
F. Giuliano⁸, H. Porst⁹, H. Hedelin¹⁰, A. Martin-Morales¹¹, R.E. Sobel¹²,
R. Reynolds^{12, 13} i D.B. Glasser¹⁴

¹Cardiovascular Epidemiology Research Unit, Division of Cardiology, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

²Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

³School of Health Information Science, University of Victoria, Victoria, BC, Kanada

⁴Pharmaceutical Services Division, British Columbia Ministry of Health, Victoria, BC, Kanada

⁵EPES Epidemiology GmbH, Berlin, Niemcy

⁶Grimsdyke House, Barnet, Herts, UK

⁷Department of Pharmacology, Victor Segalen University, INSERM U657, Bordeaux, Francja

⁸AP-HP, Neuro-Uro-Andrology, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Raymond Poincare Hospital, Garches, Francja

⁹Private Urology Institute, Hamburg, Niemcy

¹⁰Department of Research and Development and Urology, Karnsjukhuset, Skövde, Szwecja

¹¹Servicio de Urologia, Complejo, Hospitalario Carlos Haya, Málaga, Hiszpania

¹²Epidemiology, Safety & Risk Management, Pfizer Inc., New York, NY, USA

¹³Department of Epidemiology, Tulane School of Public Health and Tropical Medicine, New Orleans, LA, USA

¹⁴Pfizer Global Pharmaceuticals, Pfizer Inc., New York, NY, USA

Przedrukowano za zgodą z: *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62: 367–373

Streszczenie

Wstęp: *Celem pracy było oszacowanie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (np. zawał serca, udar) oraz całkowitej śmiertelności wśród mężczyzn z zaburzeniami erekcji otrzymujących sildenafil.*

Metody: *Prospektywnym, obserwacyjnym badaniem kohortowym International Men's Health Study (IMHS) objęto pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami erekcji oraz wcześniej stosujących sildenafil lub dopiero zaczynających przyjmować ten preparat. Dane wyjściowe oraz z obserwacji odległej dotyczące chorób sercowo-naczyniowych (CVD), czynników ryzyka oraz zaburzeń erekcji uzyskano za pomocą odpowiednich kwestionariuszy. Do osób, które przeżyły epizod sercowo-naczyniowy, wysłano kwestionariusze w celu zebrania informacji związanych z ekspozycją na sildenafil/leczeniem zaburzeń erekcji przed incydemem.*

Adres do korespondencji: Dr Murray A. Mittleman, Cardiovascular Division, Beth, Israel Deaconess Medical, Center, 330 Brookline Ave–MASCO 423, Boston, MA, 02215, USA

Tłumaczenie: lek. med. Maciej Duda

Blackwell Publishing Ltd. nie odpowiada za poprawność tłumaczenia.

Wyniki: W analizowanej grupie ($n = 3813$) odnotowano 35 incydentów sercowo-naczyniowych u 30 chorych. Częstość zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca oraz udaru wynosiła odpowiednio 0,4; 0,6 i 0,1 na każdych 100 pacjentolat obserwacji. W grupie 6 mężczyzn, którzy zgłosili stosowanie sildenafilu na miesiąc przed incydem sercowo-naczyniowym, 2 podało jego użycie w czasie 24 godzin poprzedzających zdarzenie.

Wnioski: Wyniki badania IMHS potwierdzają wcześniejsze doniesienia o współwystępowaniu zaburzeń erekcji oraz CVD i o podobnych czynnikach ryzyka tych chorób. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 271–279)

Słowa kluczowe: zaburzenia erekcji, inhibitory fosfodiesterazy, incydenty sercowo-naczyniowe

Co wiadomo?

Trudno ustalić relacje przyczynowo-skutkowe między leczeniem zaburzeń erekcji a incydentami sercowo-naczyniowymi z dwóch powodów. Po pierwsze, zaburzenia erekcji i incydenty sercowo-naczyniowe mają wspólne podłoże, a zaburzenia erekcji często współwystępują z chorobami układu krążenia i u części pacjentów mogą być tych schorzeń objawem; ponadto mężczyźni z zaburzeniami erekcji są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Po drugie, aktywność seksualna zwiększa ryzyko wystąpienia tych incydentów.

Co nowego?

W populacji ogólnej mężczyzn, którym przepisywano sildenafil ze względu na zaburzenia erekcji, częstość incydentów sercowo-naczyniowych była podobna do stwierdzonej w innych badaniach klinicznych oraz epidemiologicznych. Ponadto wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia wskazujące, że zaburzenia erekcji oraz incydenty sercowo-naczyniowe wiążą się z podobnymi czynnikami ryzyka oraz że u mężczyzn z zaburzeniami erekcji stwierdza się większe ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych niż u osób bez tych zaburzeń.

Wstęp

Cytrynian sildenafilu (Viagra®) był pierwszym doustnym selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) stosowanym w leczeniu zaburzeń erekcji. W licznych badaniach klinicznych udowodniono, że sildenafil jest skutecznym [1] oraz dobrze tolerowanym [2] lekiem stosowanym w zaburzeniach erekcji o różnej etiologii. Sildenafil zatwierdzono w ponad 115 krajach [3] i przepisano go ponad 27 milionom mężczyzn na całym świecie [3].

Podczas pierwszych 8 miesięcy po zatwierdzeniu sildenafilu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 1998 roku, gdy przepisano ponad 6 mln recept, zaczęły pojawiać się sporadyczne doniesienia na temat incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonów wśród mężczyzn przyjmujących sildenafil. Spowodowało to wzrost zainteresowania bezpieczeństwem sercowo-naczyniowym stosowanego leku. W raporcie opublikowanym przez FDA poinformowano o 130 zgonach, wliczając w to 77 jako następstwo incydentu sercowo-naczyniowego, wśród mężczyzn, którym przepisano sildenafil [4]. Przyczyna zgonu była jednak nieznaną lub nieudokumentowaną w 48 przypadkach, brakowało informacji o dawkowaniu u 68 chorych, w 61 przypadkach nie określono czasu od przyjęcia leku do wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego lub zgonu [4]. Niemniej doniesienia te skłaniają do pytania, czy terapia sildenafilem mogła się przyczynić do wystąpienia opisywanych incydentów.

Międzynarodowe Badanie Zdrowia Mężczyzn (IMHS, *International Men's Health Study*) było międzynarodową, prospektywną, obserwacyjną próbą kohortową, której celem było określenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (np. zawał serca, udar) oraz całkowitej śmiertelności wśród mężczyzn z zaburzeniami erekcji, którym przepisywano sildenafil. Aby określić, czy stosowanie tego leku zwiększało ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, oszacowano czynniki ryzyka oraz czas, który upłynął od przyjęcia sildenafilu do momentu wystąpienia incydentów.

Metody

Rekrutacja

Uczestników rekrutowano spośród pacjentów przychodni lekarskich w Niemczech i Francji, odpowiednio: od sierpnia 2001 roku i stycznia 2002

roku, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznych odpowiednich dla kraju. W związku z niewystarczającą liczbą uczestników rozszerzono rekrutację na Hiszpanię (grudzień 2002 r.) oraz Szwecję (sierpień 2003 r.). Włączaniem chorych do badania zajmowali się lekarze na co dzień zajmujący się chorymi z zaburzeniami erekcji (np. lekarze ogólni czy urologi). Kluczowe kryterium włączenia stanowiły zdiagnozowane zaburzenia erekcji, definiowane jako nie więcej niż 21 punktów według *Sexual Health Inventory for Men* [5], oraz aktualne stosowanie sildenafilu bądź początek terapii tym lekiem.

Schemat badania

Lekarze rekrutujący uzupełniali informacje kliniczne na temat każdego pacjenta. Formularze zawierały dane dotyczące zaburzeń erekcji, palenia tytoniu, współistniejących chorób oraz jednocześnie stosowanych leków. Każdemu pacjentowi lekarz dostarczał do wypełnienia kwestionariusz odnoszący się do danych demograficznych, stylu życia (np. palenie tytoniu, alkohol, aktywność fizyczna i seksualna), wywiadu oraz zaburzeń erekcji. W trakcie obserwacji kwestionariusze wysyłano 1 miesiąc po badaniu wyjściowym i co 3 kolejne miesiące do czasu wykluczenia z badania, jego zakończenia lub zgonu chorego. Zawarto w nich pytania dotyczące pobytów w szpitalu, stylu życia, stosowanych równolegle leków oraz przyjmowania sildenafilu lub innych preparatów przeciwko zaburzeniom erekcji.

Do incydentów odnotowywanych w badaniu należały zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał, udar) oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Do pacjentów, którzy przeżyli epizod sercowo-naczyniowy, wysłano kwestionariusze w celu zebrania informacji związanych ze stosowaniem terapii zaburzeń erekcji w okresie poprzedzającym incydent. Lekarzy rekrutujących poproszono o dostarczenie stosownych kart medycznych, testów diagnostycznych oraz świadectw zgonu w celu potwierdzenia każdego incydentu sercowo-naczyniowego oraz o uzyskanie zasadniczych informacji o stanie pacjentów, którzy nie zwrócili dwóch kolejnych kwestionariuszy. Respondentów poproszono o podanie alternatywnych danych kontaktowych; w przypadku, gdy próby bezpośredniego kontaktu z pacjentem się nie powiodły, informacje dotyczące statusu pacjenta uzyskiwano za pośrednictwem osoby wyznaczonej przez chorego. Okres obserwacji obejmował czas od momentu włączenia do badania do jego zakończenia, dobrowolnego wycofania się lub śmierci pacjenta, zależnie od tego, które zdarzenie było pierwsze.

Pacjenci, u których zaobserwowano incydenty sercowo-naczyniowe niezakończone zgonem, zostali zachęceni do dalszego udziału w badaniu, bez względu na to, czy kontynuowali przyjmowanie sildenafilu. Analizy dokonywano za pomocą oprogramowania SAS/STAT® Version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC).

Bezpieczeństwo

Wszystkie poważne działania niepożądane, bez względu na czas stosowania sildenafilu lub podejrzenie związku z przyjmowaniem tego leku zgłaszano do bazy danych poważnych działań niepożądanych firmy Pfizer. Poważne działania niepożądane definiowano zgodnie z wytycznymi oraz standardowymi procedurami działania firmy Pfizer jako niepożądane incydenty skutkujące śmiercią, zagrażające życiu lub powodujące hospitalizację, przedłużenie pobytu w szpitalu oraz jako wywołujące trwałe lub znaczne kalectwo bądź niesprawność. Poważne incydenty niepożądane mogą składać się z nowych jednostek klinicznych, nowych epizodów choroby leżącej u podstaw lub zaostrzenia istniejącego schorzenia. Poważne działania sercowo-naczyniowe odnotowywano zatem u pacjentów z lub bez istniejącej wcześniej choroby serca.

Analiza danych

Analiza dotyczyła wszystkich pacjentów, którzy wypełnili wyjściowy kwestionariusz (lub których kartę leczenia uzyskano od lekarza prowadzącego) oraz co najmniej jeden kwestionariusz z okresu obserwacji. Wszelkie analizy dotyczące incydentów sercowo-naczyniowych dotyczyły tej właśnie populacji. Analizą wrażliwości pod względem bezpieczeństwa objęto wszystkich pacjentów, którzy wypełnili przynajmniej wyjściowy kwestionariusz (populacja, w której oceniano bezpieczeństwo), nie zważając, czy zostali oni włączeni do ogólnej analizy. Analiza poważnych działań niepożądanych dotyczyła populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania badanego leku.

Zmienne ciągłe podsumowano za pomocą wartości średnich, odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*), minimum, mediany i maksimum, podczas gdy zmienne skategoryzowane przedstawiono jako częstości oraz wartości procentowe w każdej z kategorii. Częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych obliczono i wyrażono w przeliczeniu na 100 pacjentolat (PY, *patient-years*). Częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*) stratyfikowano względem wieku, wyjściowej ciężkości zaburzeń erekcji oraz liczby czynników ryzyka CVD.

Terminologię używaną przez lekarza zgłaszającego poważne działania niepożądane wykorzystywano w celu skategoryzowania CVD. Poważne działania niepożądane niezwiązane z CVD oceniano zarówno w całkowitej populacji badanych, jak i w grupach wyodrębnionych ze względu na fakt wystąpienia lub braku incydentu CVD. Różnice w charakterystyce klinicznej pacjentów, którzy przebyli incydent CVD lub nie zgłaszali tego incydentu, oceniano z 5-procentowym poziomem istotności.

Wyniki

Lekarze i pacjenci

Wypełniono ogółem 5627 lekarskich formularzy informacyjnych oraz 5077 wstępnych kwestionariuszy. Spośród nich 3813 pacjentów (odpowiadających 2935 PY, czyli średnio około 9,2 miesiąca) wypełniło kwestionariusz wyjściowy i co najmniej 1 z okresu obserwacji (średnia \pm SD; $3,9 \pm 2,5$ kwestionariuszy z obserwacji; zakres 1–11) i zostało włączonych do analizy. Do momentu zakończenia badania maksymalny czas trwania obserwacji w grupie wyniósł 2,3 roku. Liczba pacjentów z Francji, Niemiec, Hiszpanii i Szwecji wynosiła odpowiednio: 343, 2591, 487 i 392. Średni (\pm SD) wiek badanych pacjentów wynosił 57 ± 11 lat, a średni (\pm SD) czas trwania zaburzeń erekcji — 3 ± 4 lata (tab. 1). U 66% osób lekarze oszacowali wyjściowe zaburzenia erekcji jako umiarkowane. Najczęściej występującymi wyjściowo sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka były nadciśnienie tętnicze (36%), wysokie stężenie cholesterolu (26%) oraz aktualne palenie tytoniu (25%). U 21% badanych wyjściowo występowały ponad 2 czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Incydenty

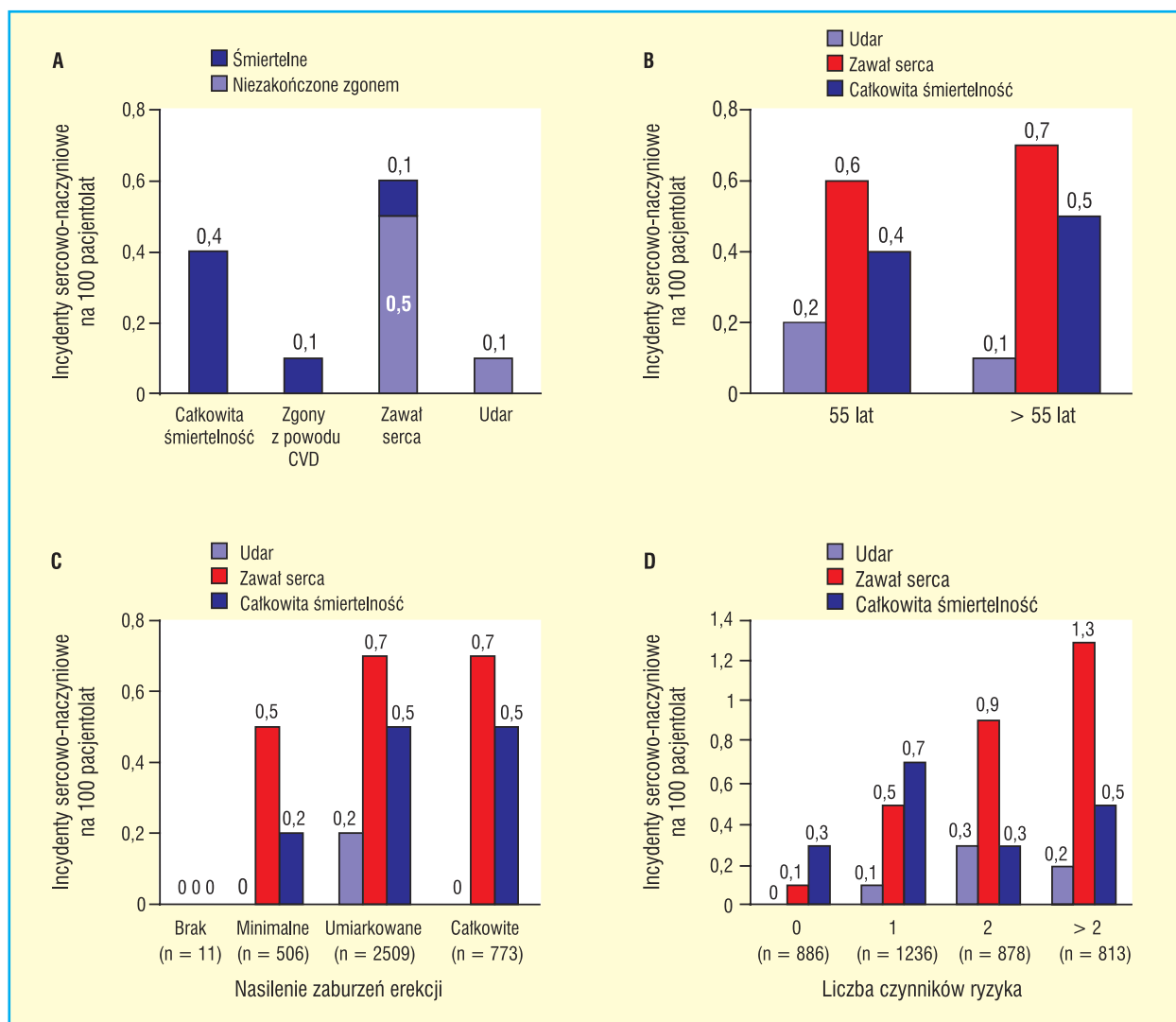
W analizowanej populacji odnotowano 35 śmiertelnych i niezakończonych zgonem incydentów u 30 pacjentów. Częstość zgonów niezależnie od przyczyny ($n = 13$), zawałów serca ($n = 18$) oraz udarów ($n = 4$) wynosiła odpowiednio: 0,4 (95% CI: 0,24–0,76), 0,6 (95% CI: 0,36–0,97) i 0,1 (95% CI: 0,04–0,35) na każde 100 PY (ryc. 1A). Częstość występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz zawałów serca zwiększała się wraz z wiekiem oraz stopniem nasilenia zaburzeń erekcji (ryc. 1B, C). Częstość zawałów serca również wzrastała wraz ze zwiększaniem się liczby czynników ryzyka CVD (ryc. 1D). Łączna częstość zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, zawałów serca oraz udarów była znacząco wyższa w grupie mężczyzn, którzy zgłosili wcześniejsze zawały serca,

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna (analizowana grupa, $n = 3813$)

Wiek, lata (średnia \pm SD)	57 \pm 11
Mediana	58
Zakres	18–100
Czas trwania zaburzeń erekcji, lata (średnia \pm SD)	3 \pm 4
Mediana	2
Zakres	0–36
Nasilenie zaburzeń erekcji	
Całkowite	773 (20%)
Umiarkowane	2509 (66%)
Minimalne	506 (13%)
Brak	11 (< 1%)
Spożycie alkoholu	
Często (5–7 dni/tydzień)	1726 (45%)
Umiarkowane (2–4 dni/tydzień)	514 (14%)
Niewielkie (1–2 dni/tydzień)	726 (19%)
Wcale (< 1 dzień/tydzień)	847 (22%)
Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych	
Nadciśnienie tętnicze	1352 (36%)
Aktywne palenie tytoniu	970 (25%)
Wysokie stężenie cholesterolu	975 (26%)
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku zawału serca	706 (19%)
Cukrzyca	533 (14%)
Dodatni wywiad sercowy (zawał serca lub nagłe zatrzymanie krążenia)	120 (3%)
Astma	127 (3%)
Depresja	285 (8%)
Liczba czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych	
0	886 (23%)
1	1236 (33%)
2	878 (23%)
> 2	813 (21%)

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

zatrzymanie akcji serca lub astmę; wszystkie pozostałe czynniki ryzyka, wyłączając depresję oraz niewielkie spożycie alkoholu (1–2 dni w tygodniu), wiązały się z podwyższonym łącznym wskaźnikiem ryzyka (tab. 2). Spośród pacjentów, którzy przebyli incydent CVD niezakończony zgonem oraz wypełniło kwestionariusz dotyczący incydentu ($n = 21$), 6 (29%) stosowało sildenafil przez miesiąc przed hospitalizacją, a 2 zgłosiło jego użycie w ciągu 24 godzin przed początkiem objawów (tab. 3).



Rycina 1. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych: **A.** Ogólnie; **B.** Według grup wiekowych; **C.** Według wyjściowego nasilenia zaburzeń erekcji; **D.** Według liczby czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD, cardiovascular disease). Nasilenie zaburzeń erekcji opierało się na objawach przy braku leczenia: całkowite (zupełny brak możliwości uzyskania i utrzymania wzwodu wystarczającego do odbycia stosunku), umiarkowane (czasami występowała możliwość uzyskania i utrzymania wzwodu wystarczającego do odbycia stosunku), minimalne (zwykle występowała możliwość uzyskania i utrzymania wzwodu wystarczającego do odbycia stosunku)

Analiza wrażliwości

Do 3813 pacjentów włączonych do analizy dodatkowo dołączono 1182 badanych z populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, tworząc grupę 4995 osób. Wśród tych 1182 pacjentów odnotowano 8 dodatkowych incydentów (wyłącznie zgony). Jeden z nich nastąpił w mechanizmie nagłej śmierci sercowej; czas zastosowania ostatniej dawki sildenafilu nie był znany. Pozostałe 7 zgonów nastąpiło wskutek stanów współistniejących (np. progresja raka, posocznica czy uraz). Odsetek incydentów zdiagnozowanych w grupie, w której oceniano bezpieczeństwo (0,8%; 38/4995 pacjentów), był podobny do odsetka zdarzeń w grupie poddanej analizie

(0,8%; 30/3813 pacjentów). Spośród 4957 osób z grupy, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania leku, u których nie odnotowano incydentu CVD, najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym był rak prostaty (n = 18); pozostałe wystąpiły u mniej niż 0,3% chorych. W trakcie obserwacji utracono kontakt z 82 pacjentami (1,6%).

Dyskusja

W badaniu IMHS odnotowano niską śmiertelność ogólną, małą częstość zawałów serca oraz udarów wśród mężczyzn, którym przepisano sildenafil, nawet w grupie z wieloma czynnikami

Tabela 2. Nieskorygowany związek między wyjściową charakterystyką kliniczną a incydentami sercowo-naczyniowymi (analizowana grupa; n = 2935)*

	Pacjenci zgłaszający incydent (n = 30) występowania (95% CI)	Czas ekspozycji (pacjentolata)	Nieskorygowany współczynnik częstości
Nadciśnienie tętnicze			
Nie	18	1857	
Tak	12	1078	1,15 (0,55–2,38)
Aktywne palenie tytoniu			
Nie	21	2249	
Tak	9	686	1,40 (0,64–3,07)
Wysokie stężenie cholesterolu			
Nie	21	2139	
Tak	9	796	1,15 (0,53–2,51)
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku zawału serca			
Nie	21	2378	
Tak	9	557	1,83 (0,83–3,99)
Cukrzyca			
Nie	23	2557	
Tak	7	378	2,06 (0,88–4,80)
Wcześniejszy zawał serca lub nagłe zatrzymanie krążenia			
Nie	25	2849	
Tak	5	86	6,62 (2,54–17,31)
Astma			
Nie	27	2838	
Tak	3	97	3,25 (0,99–10,72)
Depresja			
Nie	28	2709	
Tak	2	229	0,84 (0,20–3,54)
Spożywanie alkoholu			
Wcale (< 1 dzień/tydzień)†	7	621	
Umiarkowane (1–2 dni/tydzień)	2	555	0,32 (0,07–1,56)
Regularne (≥ 3 dni/tydzień)	21	1749	1,08 (0,46–2,54)

*Na incydenty sercowo-naczyniowe składają się śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca i udar; †kategoria referencyjna

Tabela 3. Porównanie czasu przyjmowania sildenafilu w okresie miesiąca poprzedzającego incydent sercowo-naczyniowy niezakończony zgonem

Czas przyjęcia ostatniej dawki sildenafilu przed wystąpieniem objawów	Liczba pacjentów, którzy zwrócili kwestionariusz po incydencie (n = 21)
1 h	1
2 h	1
2 dni	1
1 tydzień	1
2 tygodnie	2
≥1 miesiąca	15

ryzyka CVD. Mniej niż 30% pacjentów po przebytych incydencie CVD zgłosiło stosowanie sildenafilu w miesiącu poprzedzającym hospitalizację. Spośród 21 osób, które stosowały lek, 2 zgłosiło użycie sildenafilu w ciągu 24 godzin poprzedzających zdarzenie (np. 6 okresów półtrwania).

Relacje przyczynowo-skutkowe między leczeniem zaburzeń erekcji a CVD jest trudno ustalić z kilku powodów. Po pierwsze, zaburzenia te często współwystępują z CVD i u niektórych pacjentów są jednym z objawów choroby sercowo-naczyniowej [6]. Na przykład, w przekrojowej analizie 2126 dorosłych mężczyzn, uczestników badania *National Health and Nutrition Examination Survey* 2001–2002, częstość zaburzeń erekcji w populacji

Stanów Zjednoczonych wynosiła 18,4% (95% CI: 16,2–20,7). Stwierdzono też zwiększone rozpowszechnienie zaburzeń erekcji w grupie z różnymi czynnikami CVD, a u osób z dodatnim wywiadem w kierunku CVD częstość tych zaburzeń wynosiła około 50% (95% CI: 41,7–58,3) [7]. W 14-letnim okresie obserwacji grupy 22 086 uczestników kohortowego badania *Health Professionals Follow-up Study* dowiedziono, że otyłość oraz palenie tytoniu wiążą się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń erekcji, natomiast aktywność fizyczna obniża to zagrożenie [8]. Wyniki te potwierdzają tezę, że u mężczyzn z zaburzeniami erekcji częściej występują inne czynniki ryzyka CVD oraz są oni bardziej narażeni na wystąpienie CVD niż mężczyźni bez zaburzeń erekcji. Powyższą tezę potwierdzają dane z ramienia placebo badania *Prostate Cancer Prevention Trial* [9]. Analiza danych 8063 mężczyzn w wieku 55 lat i starszych bez CVD w chwili rozpoczęcia badania dowodzi, że nieskorygowane ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (definiowanego jako dławica piersiowa, zawał serca, incydent naczyniowo-mózgowy, przemijający napad niedokrwienny, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia) w ciągu 7 lat wzrosło o 60% u pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami erekcji w chwili rozpoczęcia badania (0,024 na PY) w porównaniu z osobami bez diagnozy zaburzeń erekcji (0,015 na PY), co odpowiada zwiększeniu ryzyka związanemu z paleniem tytoniu lub dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku zawału serca. Nieskorygowane ryzyko dla pacjentów z zaburzeniami erekcji (na początku badania lub z objawami rozwiniętymi w trakcie) w porównaniu z osobami bez tych zaburzeń wynosiło 1,86 (95% CI: 1,50–2,30) dla zawału serca, 2,72 (95% CI: 1,72–4,20) dla udaru i 1,79 (95% CI: 1,39–2,30) dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ($p < 0,001$).

Drugą przyczyną, z powodu której trudno ustalić zależności przyczynowo-skutkowe między leczeniem zaburzeń erekcji a CVD, jest fakt, że aktywność seksualna zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniach Mullera i wsp. [10] oraz Mollera i wsp. [11], przeprowadzonych przed wprowadzeniem sildenafilu na rynek, sugerowano, że ryzyko zawału serca podwaja się w okresie 2 godzin po kontakcie seksualnym. Zagrożenie incydentami sercowo-naczyniowymi spowodowane powrotem mężczyzn z zaburzeniami erekcji do aktywnego życia seksualnego należy zatem uwzględnić w ocenie związków między leczeniem zaburzeń erekcji a CVD. Wskaźnik wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych odnotowanych w IMHS wśród

mężczyzn z zaburzeniami erekcji, otrzymujących recepty na sildenafil, był podobny do odnotowanych w poprzednich badaniach nad bezpieczeństwem sildenafilu, których przeglądu i podsumowania dokonali Jackson i wsp. [12]. W analizie danych zsumowanych z ponad 120 badań klinicznych nad bezpieczeństwem sildenafilu (1993–2001), na którą składa się 11 540 PY otwartego okresu obserwacji, wykazano częstość zawałów serca oraz zgonów sercowo-naczyniowych w badaniach otwartych odpowiednio na poziomie 0,53 (95% CI: 0,40–0,68) oraz 0,16 (95% CI: 0,09–0,25) na każde 100 PY [13]. W badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby porównujących sildenafil z placebo nie wykazano statystycznie istotnych różnic między częstością zawałów serca [0,80 (95% CI: 0,44–1,34) vs. 0,84 (95% CI: 0,39–1,60) na 100 PY] oraz częstością zgonów sercowo-naczyniowych [0,23 (95% CI: 0,06–0,58) vs. 0,19 (95% CI: 0,02–0,68 na 100 PY] [13]. W nowszej analizie w celu oszacowania ryzyka wystąpienia zawału serca w czasie 24 godzin od momentu przyjęcia sildenafilu wykorzystano badania jednolicie dopasowanej serii przypadków oraz zsumowane bezpieczeństwo z 80 badań klinicznych, do których włączono prawie 10 000 mężczyzn [14]. W okresie ponad 11 000 PY obserwacji zidentyfikowano 69 pacjentów z zawałem serca, jednak tylko 22 zawały obserwowano w czasie 24 godzin od chwili przyjęcia sildenafilu. Całkowite ryzyko wystąpienia zawału serca w ciągu 24 godzin po przyjęciu leku było równe 0,42% na dzień w porównaniu z 0,43% na dzień w grupie, w której objawy zawału stwierdzono po upływie 24 godzin; w serii przypadków względne ryzyko zawału serca w ciągu 24 godzin, w porównaniu z okresem ponad 24 godzin po przyjęciu sildenafilu, wyniosło 0,80 (95% CI: 0,52–1,26). Brak czasowego związku między zawałem serca a przyjęciem sildenafilu jest zgodny z wnioskami wynikającymi z badania IMHS i sugeruje, że stosowanie tego leku nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału serca. W innej analizie, przeprowadzonej w grupie pacjentów eksponowanych na działanie sildenafilu i obserwowanych maksymalnie przez 4,5 roku, zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania odpowiadające ponad 13 000 PY obserwacji oraz wykazano częstość zawału serca i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny na poziomie odpowiednio 0,53 (95% CI: 0,41–0,69) oraz 0,34 (95% CI: 0,24–0,47) na każde 100 PY [2]. W porównaniu z innymi inhibitorami PDE-5i wskaźniki te są zgodne z częstością incydentów CVD dla tadalafilu [0,40 na 100 PY wśród pacjentów, którzy

go przyjmowali (36 badań), w porównaniu z 0,43 na 100 PY wśród osób stosujących placebo (28 badań kontrolowanych placebo) [15]; częstość i typ działań niepożądanych oraz incydentów CVD dla wardenafilu były porównywalne [16].

W pozaklinicznej analizie 8893 mężczyzn, którym lekarze ogólni w ramach brytyjskiego badania *Prescription-Event Monitoring* (PEM) przepisali sildenafil, wykazała standaryzowany względem wieku współczynnik umieralności na poziomie 31,4% (95% CI: 18,29–50,29), sugerując zgodność tego współczynnika z ogólną populacją mężczyzn narodowości brytyjskiej w 1998 roku [17]. Brytyjskie kryteria *UK National Health Service* dotyczące oznaczania PDE-5i mogą jednak ograniczać odniesienie wyników PEM do większej populacji. Podobnie, brak losowości próby może ograniczyć zastosowanie rezultatów badania IMHS w innych krajach lub populacjach. Jest możliwe, że wariant regionalnego bądź krajowego modelu praktyki lekarskiej, włączając w to różnice w zaobserwowanym ryzyku stosowania sildenafilu i późniejsze zatwierdzenie innych inhibitorów PDE-5i w ciągu wieloletniego trwania badania, mógł wpływać na populację uczestniczącą w badaniu IMHS. Ponieważ zamierzeniem badania było ilościowe określenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn, którym przepisano sildenafil w ramach standardowej opieki lekarskiej oraz często stosujących lek podczas trwania badania, wyniki powinny zadowalająco odzwierciedlać populację przyjmującą sildenafil w trakcie trwania badania IMHS.

Problemem badań klinicznych i obserwacyjnych są braki w *follow-up*. Odsetek takich braków był w opisywanym badaniu niski i wyniósł 1,6%; analiza wrażliwości wykazała podobny odsetek (0,8%) pacjentów doświadczających incydentów sercowo-naczyniowych zarówno w badanej grupie jak i w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo. Niemniej fakt, że zbiór danych dotyczących pacjentów może być niepełny jest uznanym ograniczeniem badania IMHS. Podobieństwo wskaźników zawału serca oraz całkowitej śmiertelności między zsumowanymi badaniami otwartymi dotyczącymi sildenafilu, w których utrata danych z okresu obserwacji jest nieznaczna, a badaniem IMHS pozwala sądzić, że znaczenie tego ograniczenia jest minimalne.

Podwyższona częstość incydentów sercowo-naczyniowych wśród uczestników IMHS obciążonych astmą jest interesująca w kontekście dostępnych doniesień, w których stwierdzono, że astma może być niezależnym czynnikiem ryzyka udaru, ale nie choroby niedokrwiennej serca wśród dorosłych osób w średnim wieku [18]. W przeciwieństwie do

danych z piśmiennictwa [19–21], depresja stwierdzona w badaniu wyjściowym mogła ochronnie wpływać na uczestników IMHS, podczas gdy nie wywierały takiego działania spożywanie alkoholu 3 lub więcej dni w tygodniu. Wyniki takie mogą odzwierciedlać skrajnie małą liczbę incydentów w każdej z kategorii oraz brak korekcji względem pozostałych czynników ryzyka podczas analizy.

Wnioski

Wyniki badania IMHS stanowią wartościowy wkład w piśmiennictwo, gdyż są oparte na rzeczywistych danych dotyczących stosowania sildenafilu. Zamiast oceny incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn włączonych do badań klinicznych, w badaniu IMHS skupiono się na mężczyznach należących do populacji ogólnej, którym przepisywano sildenafil. Wyniki są zgodne z poprzednimi analizami i sugerują, że częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn, którym przepisano sildenafil z powodu zaburzeń erekcji, była niska i podobna do przedstawionej w próbach klinicznych oraz w brytyjskim badaniu PEM. Wyniki potwierdzają również wcześniejsze doniesienia na temat wspólnych czynników ryzyka zaburzeń erekcji i CVD oraz fakt, że mężczyźni z zaburzeniami erekcji są bardziej narażeni na wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych niż osoby bez tych zaburzeń.

Podziękowania

Badanie było sponsorowane przez Pfizer Inc. Wsparcia w analizie statystycznej udzielił Xiaofeng Zhou z Pfizer Inc. Pomoc edytorską okazali Carl Clay, PhD i Deborah M. Campoli-Richards, BSPHA, RPh z Complete Healthcare Communications, Inc. Badanie było sfinansowane ze środków Pfizer Inc.

Oświadczenie

Badanie sfinansowano ze środków Pfizer Inc. Murray A. Mittleman pracował jako konsultant dla Pfizer Inc., Lily ICOS LLC oraz Bayer Healthcare i otrzymał wcześniej grant badawczy od Pfizer Inc. Malcolm Maclure pracował jako konsultant w Pfizer Inc., ale nie posiada żadnych udziałów bądź praw własności jakiegokolwiek firmy farmaceutycznej, włączając Pfizer Inc. Michael A. Lewis jest konsultantem kilku firm farmaceutycznych, także Pfizer Inc., ale nie posiada żadnych udziałów bądź praw własności jakiegokolwiek firmy farmaceutycznej. Gilian Hall otrzymała grant badawczy oraz zapłatę

za konsultacje od kilku firm farmaceutycznych i organizacji charytatywnych, nie posiada pakietu kontrolnego akcji w jakiegokolwiek firmie farmaceutycznej. Nicholas Moore uzyskał wynagrodzenie za funkcję konsultanta tego badania oraz otrzymał zapłatę od kilku innych firm farmaceutycznych za konsultacje i doradztwo w sprawach zarządzania bezpieczeństwem leków. Wydział farmakologii Uniwersytetu w Bordeaux regularnie przeprowadza badania wymagane przez odpowiednie instytucje i finansowane przez firmy farmaceutyczne, w tym Pfizer Inc., ale żadne nie dotyczyło sildenafilu bądź podobnego leku. Francois Giuliano jest badaczem i konsultantem w Pfizer Inc. oraz Lilly ICOS LLC, a także badaczem w Bayer Healthcare. Hartmut Porst jest wykładowcą i konsultantem w Lilly ICOS LLC, Pfizer Inc., Bayer/GSK oraz Johnson & Johnson. Hans Hedelin nie deklaruje jakiegokolwiek konfliktu interesów. Antonio Martin-Morales otrzymał zapłatę za konsultację oraz doradztwo dotyczące tego badania; jest wykładowcą i członkiem grupy doradczej Pfizer Inc., Bayer Healthcare, Lilly ICOS LLC, Sanofi-Aventis, Johnson & Johnson oraz Strakan, ale nie posiada udziałów w jakiegokolwiek firmie farmaceutycznej ani nie podpisał kontraktu. Robert Reynolds, Rachel E. Sobel oraz Dale B. Glasser są pracownikami Pfizer Inc.

Piśmiennictwo

- Carson C.C., Burnett A.L., Levine L.A., Nehra A. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) in clinical populations: An update. *Urology* 2002; 60: 12–27.
- Padma-Nathan H., Eardley I., Kloner R.A. i wsp. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra®). *Urology* 2002; 60: 67–90.
- Data on File. Pfizer Inc, New York, NY 2007.
- U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Postmarketing Safety of Sildenafil Citrate (Viagra), 2001. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm> (18.12.2007).
- Cappelleri J.C., Rosen R.C. The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): A 5-year review of research and clinical experience. *Int. J. Impot. Res.* 2005; 17: 307–319.
- Kirby M., Jackson G., Betteridge J., Friedli K. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55: 614–618.
- Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am. J. Med.* 2007; 120: 151–157.
- Bacon C.G., Mittelman M.A., Kawachi I. i wsp. A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J. Urol.* 2006; 176: 217–221.
- Thompson I., Tangen C., Goodman P. i wsp. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005; 294: 2996–3002.
- Muller J.E., Mittelman M.A., Maclure M. i wsp. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405–1409.
- Moller J., Ahlbom A., Hulting J. i wsp. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *Heart* 2001; 86: 387–390.
- Jackson G., Montorsi P., Cheitlin M.D. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra®): An updated perspective. *Urology* 2006; 68: 47–60.
- Mittleman M.A., Glasser D.B., Orazem J. Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 597–600.
- Mittleman M.A., Maclure M., Glasser D.B. Evaluation of acute risk for myocardial infarction in men treated with sildenafil citrate. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 443–446.
- Kloner R.A., Jackson G., Hutter A.M. i wsp. Cardiovascular safety update of Tadalafil: Retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of Tadalafil with as needed, three times per week or once-a-day dosing. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1778–1784.
- Reffellmann T., Kloner R.A. Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 3485–3494.
- Boshier A., Wilton L.V., Shakir S.A. Evaluation of the safety of sildenafil for male erectile dysfunction: Experience gained in general practice use in England in 1999. *BJU Int.* 2004; 93: 796–801.
- Schanen J.G., Iribarren C., Shahar E. i wsp. Asthma and incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax* 2005; 60: 633–638.
- Salaycik K.J., Kelly-Hayes M., Beiser A. i wsp. Depressive symptoms and risk of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 2007; 38: 16–21.
- Mukamal K.J., Conigrave K.M., Mittelman M.A. i wsp. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 109–118.
- Pratt L.A., Ford D.E., Crum R.M. i wsp. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94: 3123–3129.