

Università degli Studi di Roma «La Sapienza»
Dipartimento di Fisiopatologia Medica
Direttore: Professor Andrea Lenzi

**Viagra® , Cialis® , Levitra® :
sessualità ma non solo**

**Francesco Romanelli, Giorgio
Fattorini, Maurizio Latini,
Maria Rosaria Di Giorgio,
Antonio Sofia, Donatella Lallo,
Andrea Sansone, Andrea Lenzi**

medicina
estetica
la

Riassunto

La disfunzione erettile è definita come inabilità nel raggiungimento o nel mantenimento di un'erezione sufficiente al soddisfacimento sessuale.

Tale disturbo può essere correlato ad ipogonadismo (riduzione del testosterone), a depressione, ma più frequentemente è riconducibile a turbe circolatorie, che impediscono un corretto afflusso ematico verso i corpi cavernosi o ne alterano il meccanismo veno-occlusivo, di comune riscontro nel soggetto cardiopatico, diabetico ed iperteso.

La terapia della disfunzione erettile si avvale dell'utilizzazione degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), il sildenafil, il tadalafil ed il vardenafil (rispettivamente Viagra®, Cialis®, Levitra®), differenti sostanzialmente per selettività nei confronti della PDE-5, inizio d'azione, durata d'azione, ed effetti collaterali. La distribuzione tessutale pressoché ubiquitaria delle fosfodiesterasi spiega il crescente interesse nei confronti del potenziale uso degli inibitori della fosfodiesterasi in ambiti apparentemente distanti dalla disfunzione erettile, quali ad esempio l'ipertensione polmonare, la sindrome di Raynaud, il diabete mellito, alcune patologie cardiovascolari (ipertensione essenziale, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca) ed altre patologie del tratto uro-genitale (malattia di Peyronie, ipertrofia prostatica benigna, coliche ureterali, eiaculazione precoce): dagli studi futuri potranno quindi giungere suggerimenti riguardo ad altre nuove indicazioni all'uso di tali farmaci.

Summary

Viagra® , Cialis® , Levitra® : sexuality, but not merely that

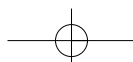
Erectile dysfunctions can be defined as the inability to get and keep an erection firm enough for sexual intercourse and pleasure.

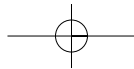
This type of dysfunction may be correlated to hypogonadism (i.e., a state of testosterone deficiency) or to depression, though it is more commonly attributed to conditions of circulation disorders that hinder a correct blood inflow to the cavernous bodies or damage the venous-occlusive mechanism, i.e. problems usually observed among cardiopathic, diabetic or hypertensive patients.

The treatment of erectile dysfunctions is based on the use of phosphodiesterase type-5 inhibitors (PDE-5), that is sildenafil, tadalafil and vardenafil (respectively, Viagra®, Cialis®, and Levitra®), which are basically different from each other in terms of PDE-5 selectivity, beginning of action, length of action and side effects.

The nearly ubiquitous tissue distribution of phosphodiesterases explains the growing interest regarding the potential use of phosphodiesterase inhibitors in the treatment of events that are apparently distant from erectile dysfunctions, such as pulmonary hypertension, Raynaud's syndrome, diabetes mellitus, certain cardiovascular pathologies (basic hypertension, myocardial infarction, cardiac insufficiency) and other pathologies of the urogenital tract (Peyronie's disease, benign prostate hypertrophy, ureteral colics, precocious ejaculation): hence, important suggestions may come from future researches regarding new different indications on the use of the above-mentioned medicines.

*Relazione presentata al XXIX Congresso Nazionale di Medicina Estetica, Roma, 16-18 maggio 2008





La disfunzione erettile (DE) viene definita dal National Institute of Health (NIH) «incapacità di ottenere e/o mantenere un'erezione sufficiente a consentire un rapporto sessuale soddisfacente».

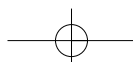
Durante gli anni '80, furono compiuti notevoli sforzi in campo andrologico per inquadrare correttamente tale disturbo, al fine di chiarirne la patogenesi ed individuare nuove strategie terapeutiche. Prima di allora, la DE era comunemente considerata un disturbo non organico, principalmente riconducibile a cause psicopatologiche. Nonostante ciò, si faceva largo, in particolare in ambiente urologico, la tendenza a trattare i pazienti con DE mediante farmaci ad azione vasodilatatoria per via iniettiva endocavernosa (ad esempio papaverina e prostaglandina E₁), il cui meccanismo di azione si basava sulla modulazione dei livelli di AMP ciclico (AMPc). Tale approccio farmacologico, largamente utilizzato all'epoca, aveva tuttavia alcuni svantaggi, tra cui la natura invasiva del trattamento e l'induzione di un'erezione «artificiale», spesso prolungata ben oltre i tempi del rapporto, con associato rischio di sanguinamento locale, traumatismi e priapismo (ovvero erezione prolungata oltre le 6 ore ed accompagnata da dolore).

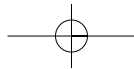
Lo sviluppo di un nuovo agente farmacologico orale identificò una molecola ad azione inibitoria sull'enzima fosfodiesterasi, il sildenafil (denominata in principio UK-92,480). Inizialmente testata nell'ambito della ricerca cardiovascolare, visto il suo potenziale effetto vasodilatatore su arterie e vene, tale sostanza risultò allora poco adatta per l'utilizzo in campo cardiologico, per una scarsa emivita, che rendeva necessarie plurime somministrazioni giornaliere, e per la delicata sovrapposibilità dell'effetto ipotensivo con i farmaci donatori di ossido nitrico. La decisione di avviare uno studio pilota con il sildenafil nella disfunzione erettile nacque in seguito all'osservazione che le erezioni peniene erano un comune «effetto collaterale» negli studi di fase I.

È stato ampiamente dimostrato che l'ossido nitrico (NO) ed i peptidi natriuretici incrementano i livelli intracellulari di GMP ciclico (GMPc) stimolando rispettivamente, della guanilato-ciclasasi, la forma solubile e la forma legata alla membrana citoplasmatica. La formazione di GMPc rappresenta la tappa iniziale di una cascata di eventi biochimici che si verifica in pressoché tutti i tessuti e che regola il sistema cardiovascolare, il nervoso centrale ed il periferico. Le fosfodiesterasi (PDE) sono enzimi intracellulari che catalizzano in maniera specifica l'inattivazione dei «secondi messaggeri» AMPc e GMPc. Delle 11 famiglie di PDE finora riconosciute,

varie sono in grado di inattivare il GMPc, ma soltanto la PDE5 determina in maniera esclusiva la neutralizzazione del GMPc. L'azione della PDE5 fa dunque da contraltare alla funzione della guanilato-ciclasasi. L'inibizione della PDE5 ha come conseguenza l'incremento dei livelli intracellulari di GMPc, evento, questo, che dà avvio ad una cascata di reazioni guidate dal GMPc. In ultima istanza, tale via biochimica conduce ad una riduzione delle concentrazioni intracellulari di calcio cui conseguono un rilassamento delle cellule muscolari lisce e svariati altri processi calcio-dipendenti. Poiché gli inibitori della PDE5 incrementano i livelli intracellulari di GMPc, gli effetti saranno tanto più pronunciati quanto più elevati sono i livelli di partenza di tale messaggero. Supporta fortemente tale concetto l'alta efficacia degli inibitori della PDE5 nel trattamento della DE. La stimolazione sessuale induce un selettivo rilassamento della parete vasale a livello del tessuto penieno, che è mediato, in maniera predominante, dal rilascio di ossido nitrico a livello delle terminazioni nervose che si distribuiscono ai corpi cavernosi, raggiungendo l'endotelio delle arterie peniene e dei sinusoidi. Tale rilassamento è indotto dalla successiva produzione di GMPc. Prevenendo la degradazione del GMPc, gli inibitori della PDE5 rinforzano tale meccanismo fisiologico in maniera estremamente efficace e inducono l'appropriata vasodilatazione necessaria per ottenere un'erezione. È dunque il meccanismo regolatore dell'erezione stesso, rappresentato dall'attività fosfodiesterasica, che costituisce la base del trionfale successo degli inibitori della PDE5 nel trattamento della DE.

In Italia sono al momento disponibili tre molecole, la cui prescrizione viene raccomandata, da alcuni autorevoli Autori, come terapia di prima linea nella DE: sildenafil, tadalafil e vardenafil, differenti per caratteristiche dinamiche e cinetiche. In particolare, le tre sostanze si contraddistinguono per emivita, rapidità di azione, selettività verso la PDE5, potenza ed effetti collaterali, e permettono pertanto di adattarsi alle esigenze del paziente. In tal senso, la scelta del trattamento specifico dovrebbe coinvolgere sia il paziente che la partner del paziente medesimo. Sildenafil e vardenafil si caratterizzano per la rapidità di azione, raggiungendo il T_{max} in meno di un'ora, mentre tadalafil mostra la maggiore emivita, superiore a 17 ore, e garantisce in tal modo effetti più prolungati. Negli studi di efficacia, ognuno dei tre inibitori della PDE5 ha mostrato un comportamento simile nel trattamento della DE, risultando significativamente migliori rispetto al placebo. Per quanto concerne gli effetti collaterali più frequentemente





riportati, cefalea, dispepsia e rinorrea sono sostanzialmente comuni a tutte e tre le molecole, il rossore al volto («flushing») compare prevalentemente con sildenafil e vardenafil, mentre la lombalgia è indotta maggiormente dal tadalafil. Valida inoltre per tutti la controindicazione assoluta alla prescrizione nel caso di assunzione di nitrati, per il possibile potenziamento dell'effetto ipotensivo; le case farmaceutiche suggeriscono invece cautela in caso di co-assunzione di α -bloccanti (doxazosina e terazosina).

Al fine di ridurre il fenomeno di scarsa risposta al trattamento con inibitori della PDE5, risulta fondamentale il «counseling» da parte del medico prescrittore. Il facile approvvigionamento di tali prodotti farmaceutici, spesso anche via internet, «bypassando» l'atto medico, espone i pazienti ai rischi derivati da un non corretto uso. Infatti, una errata modalità di assunzione (stomaco pieno, assenza di stimolazione sessuale, etc.), la presenza di endocrinopatie non diagnosticate (ipogonadismo, distiroidismi, iperprolattinemia, etc.), l'uso di dosi non adeguate, un insufficiente numero di assunzioni/tentativi, la contemporanea somministrazione di farmaci o sostanze interferenti (antibiotici, antiacidi, succo di pompelmo, antipsicotici, etc.), la mancata programmazione di controlli clinici seriati nel tempo, etc., rappresentano alcune delle cause di sospensione del trattamento con inibitori della PDE5 e abbandono del farmaco. In particolare, le società scientifiche internazionali sottolineano l'importanza, nella valutazione iniziale del paziente con DE, del dosaggio dei livelli circolanti di testosterone, al fine di individuare gli individui meritevoli di terapia ormonale sostitutiva, prescrivibile eventualmente in combinazione con gli inibitori della PDE5.

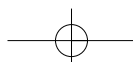
Recenti evidenze scientifiche, riguardanti l'utilizzazione cronica di farmaci appartenenti a tale classe farmacologica, suggeriscono che la somministrazione giornaliera, a basso dosaggio, oltre ad essere scevra da effetti collaterali rilevanti, può intervenire vantaggiosamente sui meccanismi coinvolti nella genesi della disfunzione endoteliale, prevenendo l'insorgenza di vasculopatie peniene di più severa entità.

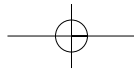
Il diffuso e sicuro uso degli inibitori della PDE5, insieme ad una crescente comprensione dei meccanismi biochimici correlati all'azione del GMPc, hanno stimolato la ricerca di nuovi ambiti di applicazione per tali agenti farmacologici. Come prima in parte accennato, la fosfodiesterasi tipo 5 è pressoché ubiquitaria, rappresentata oltre che a livello dei corpi cavernosi anche a livello della muscolatura liscia vasale in altri distretti corporei, della prostata, della

vescica, del tessuto cardiaco, dell'encefalo e delle piastrine, che costituirebbero quindi, tutti, potenziali addizionali tessuti bersaglio per gli inibitori della PDE5. A tal proposito, l'approvazione dell'utilizzo di sildenafil (20 mg, tre volte al dì) per il trattamento dell'ipertensione polmonare nel 2005 ha rappresentato un notevole passo in avanti in tale area di ricerca: numerose altre applicazioni degli inibitori della PDE5 sono «in progress», in varie fasi di ricerca e sviluppo pre-clinici e stanno fornendo una crescente quantità di dati, non ancora omogenei, che necessitano di ulteriori studi futuri per poter essere elaborati.

Inibitori PDE5 e LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)

I sintomi del tratto urinario inferiore sono distinguibili in ostruttivi ed irritativi: i primi sono riconducibili a fenomeni di compressione a carico dell'uretra, causati generalmente dalla ipertrofia prostatica benigna, i secondi compaiono durante la fase di riempimento vescicale, e sono caratterizzati da contrazioni involontarie del muscolo detrusore. I LUTS riducono considerevolmente la qualità di vita dei pazienti affetti e in numerosi Paesi risultano tra le problematiche sanitarie maggiormente riferite. Le opzioni terapeutiche principali, prima di ricorrere alla chirurgia, consistono nell'utilizzo di α -bloccanti ed inibitori della 5- α reduttasi. L'attività fosfodiesterasica a localizzazione prostatica, nell'uomo, fu inizialmente descritta nel 1970. La distribuzione ed il significato funzionale degli enzimi PDE variano nei differenti tessuti del basso tratto urinario. PDE4 e 5 sono predominanti a livello prostatico, PDE1 e 4 interferiscono con la funzione della muscolatura liscia detrusoriale, mentre PDE5 è funzionalmente importante a livello uretrale e vascolare. Recenti studi pubblicati hanno mostrato effetti positivi degli inibitori della PDE5 su LUTS, DE ed ipertrofia prostatica benigna (IPB), riconducibili alla modulazione dei segnali originati dal GMPc e/o ad una modulazione delle afferenze provenienti da vescica, uretra e prostata. Gli inibitori della PDE5 hanno mostrato la capacità di indurre un significativo rilassamento di questi tessuti, di inibire la proliferazione delle cellule stromali prostatiche e di ridurre i sintomi irritativi da IPB/LUTS in vivo. In un recente studio, un numero di pazienti con ipertrofia prostatica benigna trattati con sildenafil 100 mg o tadalafil 20 mg, una volta al giorno, per 12 settimane, mostravano un netto miglioramento dei sintomi urinari ostruttivi/irritativi, come documentato





dalla variazione del punteggio all'IPSS (International Prostate Symptoms Score). Tali dati, unitamente ad un numero crescente di evidenze consultabili in letteratura, suggeriscono dunque l'utilizzo degli inibitori della PDE5 come alternativa al trattamento dei pazienti sofferenti di LUTS.

Inibitori PDE5 ed eiaculazione precoce

L'eiaculazione precoce è un comune disturbo sessuale maschile, la cui prevalenza varia tra il 5 e il 30% della popolazione generale, nelle varie casistiche pubblicate; nonostante ciò, poco chiari risultano al momento attuale i meccanismi fisiopatologici alla base di tale disfunzione, né risulta disponibile una terapia farmacologica approvata. Il trattamento si basa sull'utilizzazione di antidepressivi tricyclici, di inibitori del «reuptake» della serotonina (SSRI) e di anestetici locali ad uso topico, eventualmente in combinazione con terapie comportamentali e/o «counseling» psicologico. Tuttavia, le alternative terapeutiche disponibili hanno limiti in termini di efficacia e/o di effetti collaterali. Di conseguenza, vi è un generale sforzo scientifico teso al raggiungimento di una più ampia conoscenza della eziopatogenesi del disturbo eiaculatorio ed all'individuazione di terapie più efficaci. Numerose osservazioni suggeriscono che il rilassamento della muscolatura liscia a livello dei vasi deferenti e delle vescichette seminali può modulare significativamente il riflesso eiaculatorio. Recenti studi interessati a definire la relazione tra sistema ossido nitrico/GMPC ed eiaculazione precoce hanno dimostrato che i donatori di ossido nitrico sono capaci di determinare un rilassamento dei vasi deferenti e delle vescichette seminali. Inoltre, è stato riportato che topi «knockout» per il gene della ossido-nitrico-sintasi endoteliale (eNOS) hanno una maggior frequenza di eiaculazioni, con minore richiesta di stimolazione per raggiungere l'eiaculazione, rispetto a topi «wild type» (sani). Nonostante il coinvolgimento del sistema ossido-nitrico/GMPC nella eiaculazione precoce, risultati preclinici in vivo con inibitori della PDE5 sono scarsi. Sildenafil, vardenafil e tadalafil sono stati impiegati per trattare pazienti affetti da EP in vari studi clinici, nei quali è stato riscontrato un incremento significativo dello IELT («Intravaginal Ejaculatory Latency Time») dopo un periodo di trattamento con inibitori della PDE5. Tuttavia, tali studi sono per la maggior parte poco conformi ai criteri di medicina basata sull'evidenza, poiché spesso strutturati in maniera aperta, con criteri di inclusione scarsamente definiti e mancanti di

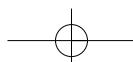
un consistente «end-point» fisiologico obiettivo. Nonostante l'ottenimento di risultati clinici così altamente promettenti, solo un «trial» clinico condotto con sildenafil soddisfa i criteri sopramenzionati di «evidence-based medicine»: in questo studio, controllato con placebo, in doppio cieco, con circa 160 soggetti arruolati, non è stato osservato alcun aumento dello IELT. Tuttavia, i pazienti trattati con sildenafil riportavano un significativo incremento nel controllo eiaculatorio ed un ridotto tempo erettile refrattario post-eiaculatorio.

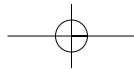
Inibitori PDE5 ed Induratio Penis Plastica

La malattia di La Peyronie, anche indicata Induratio Penis Plastica (IPP), è un disturbo caratterizzato da una fibrosi a carico della tunica albuginea del pene, le cui cause sono sconosciute, con prevalenza stimata pari a circa 0,4-9% della popolazione generale, a seconda della casistica considerata. Al momento attuale il trattamento più comunemente prescritto è quello chirurgico. Poiché la proliferazione e l'accumulo di fibroblasti nel tessuto penieno promuove la IPP, un possibile approccio terapeutico potrebbe basarsi sulla inibizione di tali due eventi. È stato dimostrato che il sistema NOS/NO/GMPC gioca un ruolo importante nell'accrescimento della placca, poiché l'inibizione della ossido-nitrico-sintasi inducibile (iNOS) provoca una esacerbazione della fibrosi. In colture primitive di fibroblasti umani derivati da placca indurativa, il sildenafil ed un altro inibitore della PDE non specifico, la teofillina, riducono la sintesi di collagene I e la differenziazione di miofibroblasti ed incrementano gli eventi di apoptosi in vitro. Di recente, uno studio in vivo su modello di malattia di La Peyronie in ratto ha dimostrato che il vardenafil diminuisce significativamente la deposizione di collagene I e III e riduce il numero di miofibroblasti all'interno della placca indurativa. Al momento non sono disponibili dati a favore dell'utilizzo di inibitori della PDE5 per il trattamento della IPP: soltanto ricerche future potranno confermare in vitro ed in vivo il potenziale di tale classe farmacologica nel trattamento della patologia indurativa peniena.

Inibitori PDE5 e priapismo

Il priapismo è un disturbo raramente riscontrato nella popolazione generale. Tuttavia, in alcune categorie di pazienti, ad esempio nei pazienti affetti da





anemia falciforme («sickle cell disease») la prevalenza di tale condizione morbosa può raggiungere il 40%. Alla base del disturbo è stato ipotizzato essere un'alterazione del flusso sanguigno penieno: dati provenienti da alcuni studi clinici su piccolo numero di soggetti suggeriscono che gli inibitori della PDE5 possono essere utilizzati con successo nel trattamento del priapismo. Il razionale proviene dall'ipotesi che il trattamento prolungato con sildenafil potrebbe, a lungo termine, impedire la «downregulation» della proteina PDE5 e quindi impedire l'accumulo cronico di GMPc e l'eccessivo flusso sanguigno penieno riscontrato nei pazienti affetti da priapismo. Tale ipotesi deve essere confermata da «trials» clinici su più ampio numero di soggetti studiati.

Inibitori PDE5 ed fertilità maschile

Secondo recenti osservazioni, la spermatogenesi sembrerebbe esser regolata dai sistemi GMPc/guanilato ciclasi e AMPc/adenilato ciclasi. Difatti è stato dimostrato che elevati livelli intracitoplasmatici di AMPc comportano un incremento della motilità nemaspermica. Risultati sovrapponibili possono essere ottenuti con la stimolazione del sistema GMPc/guanilato ciclasi mediante basse dosi di ossido nitrico (NO), mentre alte concentrazioni di NO sembrerebbero comportare effetti avversi sui parametri seminali. Diversi studi in vivo ed in vitro sono stati condotti nel recente passato con l'intento di esaminare gli effetti degli inibitori della PDE5 sui parametri seminali e sulla fertilità. I risultati di tali studi sono tuttavia controversi. Alcuni dimostrano l'assenza di effetti significativi su motilità e morfologia nemaspermica in soggetti trattati con inibitori della PDE5. D'altro canto, altri lavori dimostrano un effetto positivo degli inibitori della PDE5 sulla motilità nemaspermica, sia in vivo che in vitro. Studi in vitro con sildenafil hanno dimostrato un effetto di stimolo sulla motilità seminale con un incremento dei livelli intracellulari di AMPc, suggerendo un'azione inibitoria di tale sostanza su isoforme della fosfodiesterasi diverse dalla PDE5. Al contrario, l'azione del tadalafil sembrerebbe riconducibile all'inibizione della PDE11. Studi in vivo su uomini trattati quotidianamente con vardenafil hanno dimostrato una maggiore concentrazione nemaspermica per eiaculato ed un incremento della percentuale di spermatozoi con motilità rettilinea; inoltre, è stato suggerito che la somministrazione di vardenafil possa essere in grado di stimolare la funzione secretoria a livello prostatico. Tali risultati, se confermati da ulteriori

studi futuri, potrebbero suggerire un utilizzo degli inibitori della PDE5 nei soggetti afferenti ai centri di procreazione medicalmente assistita.

Inibitori PDE5 ed apparati cardiovascolare e respiratorio

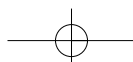
Gli inibitori della PDE5 possono essere ottimamente impiegati nel trattamento delle malattie cardiovascolari, per il loro peculiare meccanismo d'azione. Come già accennato precedentemente, l'incremento dei livelli intracellulari del GMPc genera un rilassamento della muscolatura liscia vasale. Tale vasodilatazione tuttavia non è generalizzata: la sua estensione, infatti, è funzione dello stimolo proveniente dal NO. Secondo tale principio, gli inibitori della PDE5 dovrebbero essere maggiormente efficaci in quei distretti che necessitano di un maggior afflusso sanguigno e che corrispondono ad un più alto rilascio locale di NO, rispetto alle aree che richiedono minor perfusione.

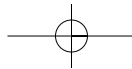
Diversamente dai vasodilatatori aspecifici, gli inibitori della PDE5 scatenano un incremento di flusso «a richiesta»: ciò offre l'opportunità di una ridistribuzione del flusso sanguigno a favore delle regioni con maggiori necessità.

Sono stati descritti altri effetti sul sistema cardiovascolare degli inibitori della PDE5 oltre alla vasodilatazione. Numerose osservazioni scientifiche descrivono un possibile ruolo protettivo nella patologia cardiaca da ischemia/riperfusion; altri autori hanno riportato un'efficacia degli inibitori della PDE5 come antipertrofici, antiproliferativi ed antifibrotici.

Il trattamento dell'ipertensione polmonare rappresenta l'applicazione maggiore degli inibitori della PDE5 in ambito cardiovascolare. Esiste un ampio numero di evidenze precliniche e cliniche che dimostrano che gli inibitori della PDE5 riducono le resistenze vascolari nel circolo polmonare e la pressione nelle arterie polmonari. Il meccanismo responsabile di tale effetto si basa sull'ipotesi che l'ossigenazione degli alveoli stimola il rilascio di NO, il quale causa un rilassamento locale della resistenza vasale polmonare. L'inibizione della degradazione del GMPc determina un'amplificazione di tale sistema regolatore e produce un aumento della vasodilatazione senza alterare l'equilibrio tra ventilazione e perfusione.

Lo scompenso cardiaco congestizio è una malattia cronica debilitante che conduce ad infermità e decesso in pochi anni. Le maggiori cause di tale condizione morbosa sono la coronaropatia, un pre-





gresso infarto del miocardio e l'ipertensione arteriosa. Esistono numerosi potenziali meccanismi attraverso i quali gli inibitori della PDE5 potrebbero esercitare effetti positivi sull'andamento della patologia e sui sintomi correlati. Il più accreditato consiste in un rilassamento mediato dal GMPc delle cellule muscolari lisce, cui consegue una vasodilatazione diretta. Poiché tale evento è osservato principalmente nel circolo polmonare, ciò comporta un alleggerimento del ventricolo destro.

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, il sildenafil riduce le resistenze polmonari e migliora il picco di ossigeno raggiunto durante l'esercizio fisico.

Altri potenziali effetti benefici degli inibitori della PDE5 potrebbero consistere in una migliore compliance a livello dei grandi vasi sanguigni, nella riduzione delle resistenze periferiche e nel miglioramento della funzione endoteliale.

Altro campo di applicazione degli inibitori della PDE5 è rappresentato dal morbo di Raynaud. Secondo alcuni studi pubblicati, tale patologia, caratterizzata da vasospasmo delle estremità temperatura-dipendente, con acrocianosi e lesioni cutanee tipicamente localizzate alle dita, sembrerebbe rispondere positivamente al trattamento con sildenafil, tadalafil e vardenafil, i quali determinerebbero una riduzione del numero di attacchi, migliorando l'irrorazione sanguigna nei tessuti periferici.

Inibitori PDE5 ed apparato genitale femminile

La fisiologia della risposta sessuale femminile è stata finora poco indagata. Solo un piccolo numero di studi sperimentali ha investigato sul possibile ruolo degli inibitori della PDE5 nella fisiologia degli organi genitali della donna. È stata dimostrata la capacità di tali molecole di provocare un rilassamento muscolare a livello vaginale e clitorideo, evento che si ipotizza possa intervenire nella facilitazione del raggiungimento dell'orgasmo: tuttavia la molecola maggiormente studiata finora, il sildenafil, non ha dato risultati entusiasmanti in termini di miglioramento della funzione sessuale femminile. D'altro canto, un gruppo di ricerca ha dimostrato alcuni anni fa la capacità del sildenafil di provocare un rilassamento muscolare al solo contatto diretto con tessuto proveniente da miometrio di donne che si sottoponevano a parto cesareo: gli autori riconducevano tale fenomeno a meccanismi diversi da quelli correlati al sistema del GMPc ed ipotizzavano il coinvolgimento dei canali del potassio, possibili candidati nel mediare tale risposta.

Altro gruppo di ricerca ha individuato un'ulteriore possibile applicazione degli inibitori della PDE5, dimostrando la capacità del sildenafil, somministrato per via vaginale, di ridurre l'attività delle cellule natural killer in donne affette da poliabortività, e quindi di incidere positivamente sulla capacità riproduttiva femminile.

Inibitori PDE5 ed apparato gastroenterico

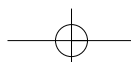
Sono disponibili ad oggi numerosi studi indaganti il ruolo degli inibitori della PDE5 nella modulazione delle funzioni dell'apparato digerente. Gli ambiti trattati sono molteplici e suggeriscono con forza l'indicazione all'utilizzo di tali molecole in svariati disturbi, spesso riconducibili a problematiche funzionali. Sono stati condotti studi sulla motilità esofagea, sulla funzione gastrica, sul trofismo della mucosa gastrica, sulla contrattilità duodenale e coloretale, sulla sindrome dell'intestino irritabile: l'importante mole di dati finora ottenuti stimola ulteriori ricerche future, ma risulta ormai assodato che il sistema NO/GMPc ricopre un ruolo non secondario nella funzionalità dell'apparato gastroenterico.

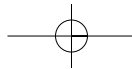
Inibitori PDE5 ed apparato tegumentario

Interessante nuovo ambito di ricerca è rappresentato dall'utilizzazione degli inibitori della PDE5 nel trattamento di varie patologie dermatologiche. I risultati ottenuti da un recente studio condotto su ratti hanno infatti dimostrato che il trattamento combinato a base di sildenafil e VEGF, il fattore di crescita vasale endoteliale, può determinare una maggiore sopravvivenza del lembo cutaneo. Meno entusiasmanti sono i risultati ottenuti da uno studio, pubblicato nel 2006, che prevedeva la somministrazione topica di sildenafil in formulazione all'1%, due volte al giorno per 3 mesi, in un gruppo di pazienti affetti da alopecia areata: in questo caso, la debole crescita di vello riscontrata in un numero di soggetti veniva messa in relazione ad una possibile fase di regressione spontanea della patologia e pertanto non permetteva agli autori di raccomandarne l'uso in tale ambito dermatologico.

Inibitori PDE5 e sistema nervoso centrale

Le fosfodiesterasi sono abbondantemente espresse nel sistema nervoso centrale: la PDE5 sembrerebbe





in particolare rappresentata a livello della corteccia, del cervelletto e dell'ippocampo, oltre che a livello dei vasi sanguigni encefalici. Tali considerazioni suggeriscono un possibile ruolo del sistema NO/GMPc in una moltitudine di funzioni cerebrali. Un numero di studi in vivo ed in vitro hanno investigato gli effetti di vari inibitori selettivi delle fosfodiesterasi sulle funzioni cognitive e gli effetti neuroprotettori in modelli di ictus. Un argomento interessante è rappresentato dalle possibili implicazioni degli inibitori della PDE5 sulle capacità mnemoniche e di apprendimento. Il sildenafil, in particolare, ha mostrato la facoltà di migliorare l'attenzione, promuovere una riduzione dei tempi di reazione nella scelta semplice, potenziare le prestazioni mnemoniche, nonché l'elaborazione delle informazioni.

Pochi studi sono stati pubblicati sugli effetti del sildenafil sul flusso ematico cerebrale e sulla ossigenazione, ed i risultati sono controversi. Al momento attuale, l'uso degli inibitori della PDE5 non è indicato nei pazienti con pregresso ictus da meno di 6 mesi.

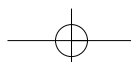
Conclusioni

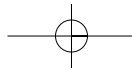
Le fosfodiesterasi giocano un ruolo dominante nella degradazione dell'AMPc e del GMPc. Tali enzimi, congiuntamente alla adenilato-ciclastasi e guanilato-ciclastasi, regolano sia l'ampiezza che la durata di alcuni meccanismi di segnalazione intracellulare. Nei mammiferi sono state descritte 11 differenti famiglie di fosfodiesterasi, ognuna delle quali si caratterizza per localizzazione e funzione peculiari.

Il successo degli inibitori della PDE5 nel trattamento della disfunzione erettile ha stimolato l'interesse scientifico per i potenziali diversi effetti ipotizzati in plurime condizioni patologiche. La sicurezza e l'alta tollerabilità di tali molecole rendono le stesse uno strumento fortemente attraente per lo studio di ulteriori funzioni fisiologiche, riconducibili alla modulazione delle concentrazioni intracellulari di GMPc. L'approvazione del sildenafil (20 mg tre volte al dì) per il trattamento dell'ipertensione polmonare nel 2005 è stato un importante successo in questa direzione. Differenti potenziali indicazioni sono in varie fasi precliniche di ricerca e sviluppo ed hanno fornito una gran mole di informazioni finora eterogenee ed in alcuni casi controverse.

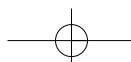
Bibliografia

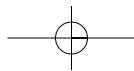
1. BURNETT A.L.: Erectile dysfunction. *J Urol*, 2006; 175: S25-31.
2. CARUSO S., RUGOLO S., AGNELLO C., INTELISANO G., DI MARI L., CIANCI A.: Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type 1 diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study. *Fertil Steril*, 2006; 85: 1496-1501.
3. CARUSO S., RUGOLO S., MIRABELLA D., INTELISANO G., DI MARI L., CIANCI A.: Changes in clitoral blood flow in premenopausal women affected by type 1 diabetes after single 100-mg administration of sildenafil. *Urology*, 2006; 68: 161-165.
4. CHEN J., KEREN-PAZ G., BAR-YOSEF Y., MATZKIN H.: The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol*, 2007; 52: 1331-1339.
5. CHEN J., MABJEESH N.J., MATZKIN H., GREENSTEIN A.: Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology*, 2003; 61: 197-200.
6. CLARET L., COX E.H., MCFADYEN L., PIDGEN A., JOHNSON P.J., HAUGHIE S., BOOLELL M., BRUNO R.: Modeling and simulation of sexual activity daily diary data of patients with female sexual arousal disorder treated with sildenafil citrate (Viagra). *Pharm Res*, 2006; 23: 1756-1764.
7. DEGIM I.T., TUGCU-DEMIRÖZ F., TAMER-ILBASMIS S., ACARTÜRK F.: Development of controlled release sildenafil formulations for vaginal administration. *Drug Deliv*, 2008; 15: 259-65.
8. DI LUIGI L., BALDARI C., PIGOZZI F., EMERENZIANI G.P., GALLOTTA M.C., IELLAMO F., CIMINELLI E., SGRÒ P., ROMANELLI F., LENZI A., GUIDETTI L.: The Long Acting Phosphodiesterase Inhibitor Tadalafil Does Not Influence Athletes' VO₂, Aerobic, and Anaerobic Thresholds in Normoxia. *Int J Sports Med*, 2008; 29: 110-115.
9. DIMITRIADIS F., GIANNAKIS D., PARDALIDIS N., ZIKOPOULOS K., PARASKEVAIDIS E., GIOTITSAS N., KALABOKI V., TSOUNAPI P., BALTOGIANNIS D., GEORGIOU I., SAITO M., WATANABE T., MIYAGAWA I., SOFIKITIS N.: Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. *Asian J Androl*, 2008; 10: 115-133.
10. DU PLESSIS S.S., DE JONGH P.S., FRANKEN D.R.: Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8-bromocGMP treatments on semen parameters and sperm function. *Fertil Steril*, 2004; 81: 1026-1033.
11. EARDLEY I.: Optimisation of PDE5 inhibitor therapy in men with erectile dysfunction: converting «non-responders» into «responders». *Eur Urol*, 2006; 50: 31-33.





12. FERRINI M.G., KOVANEZ I., NOLAZCO G., RAJFER J., GONZALEZ-CADAVID N.F.: Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int*, 2006; 97: 625-633.
13. FRIES R., SHARIAT K., VON WILMOWSKY H., BÖHM M.: Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*, 2005; 112: 2980-2985.
14. FUNG E., FISCUS R.R., YIM A.P., ANGELINI G.D., ARIFI A.A.: The potential use of type-5 phosphodiesterase inhibitors in coronary artery bypass graft surgery. *Chest*, 2005; 128: 3065-3073.
15. GHOFRANI H.A., OSTERLOH I.H., GRIMMINGER F.: SILDENAFIL: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, 2006; 5: 689-702.
16. HACKETT G., KELL P., RALPH D., DEAN J., PRICE D., SPEAKMAN M., WYLIE K.: British Society for Sexual Medicine. British Society for Sexual Medicine guidelines on the management of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2008; 5: 1841-1865.
17. HATZIMOURATIDIS K., HATZICHRISTOU D.: Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after. *Eur Urol*, 2007; 51: 75-88.
18. HEYMANN W.R.: Sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 501-502.
19. HIRATA K., ADJI A., VLACHOPOULOS C., O'ROURKE M.F.: Effect of sildenafil on cardiac performance in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1436-1440.
20. JANNINI E.A., LOMBARDO F., SALACONE P., GANDINI L., LENZI A.: Treatment of sexual dysfunctions secondary to male infertility with sildenafil citrate. *Fertil Steril*, 2004; 81: 705-707.
21. JERZAK M., KNIOTEK M., MROZEK J., GÓRSKI A., BARANOWSKI W.: Sildenafil citrate decreased natural killer cell activity and enhanced chance of successful pregnancy in women with a history of recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 2008 Apr 26. (Epub ahead of print).
22. KENDIRCI M., TANRIVERDI O., TROST L., HELLSTROM W.J.: Management of sildenafil treatment failures. *Curr Opin Urol*, 2006; 16: 449-459.
23. KHAIRALLAH M., KHAIRALLAH R.J., YOUNG M.E., ALLEN B.G., GILLIS M.A., DANIALOU G., DESCHEPPER C.F., PETROF B.J., DES ROSIERS C.: Sildenafil and cardiomyocyte-specific cGMP signaling prevent cardiomyopathic changes associated with dystrophin deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105: 7028-7033.
24. KHAN R.N., HAMOUD H., WARREN A., WONG L.F., ARULKUMARAN S.: Relaxant action of sildenafil citrate (Viagra) on human myometrium of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 315-321.
25. KOULIKOV D., FRIDMANS A., CHERTIN B., SHENFELD O., FARKAS A., SPITZ I.M.: Is sildenafil citrate associated with an amelioration of the symptomatology of androgen decline in the aging male? *J Urol*, 2007; 177: 2267-2271.
26. LUKS A.M., SWENSON E.R.: Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest*. 2008; 133: 744-755.
27. MAHLER F., BAUMGARTNER I.: More potential for sildenafil than potency. *Circulation*, 2005; 112: 2894-2895.
28. McMAHON C.N., SMITH C.J., SHABSIGH R.: Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail. *BMJ*, 2006; 332: 589-592.
29. McVARY K.T., MONNIG W., CAMPS J.L. JR, YOUNG J.M., TSENG L.J., VAN DEN ENDE G.: Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol*, 2007; 177: 1071-1077.
30. McVARY K.T.: Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2472-2481.
31. MEHROTRA N., GUPTA M., KOVAR A., MEIBOHM B.: The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in phosphodiesterase-5 inhibitor therapy. *Int J Impot Res*, 2007; 19: 253-264.
32. MONTORSI F., ALTHOF S.E.: Partner responses to sildenafil citrate (Viagra) treatment of erectile dysfunction. *Urology*. 2004; 63: 762-767.
33. MONTORSI F., BRIGANTI A., SALONIA A., RIGATTI P., BURNETT A.L.: Can phosphodiesterase type 5 inhibitors cure erectile dysfunction? *Eur Urol*, 2006; 49: 979-986.
34. MOSTAFA T.: Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors: Nonrectogenic Beneficial Uses. *J Sex Med*, 2008 Aug 26 (Epub ahead of print).
35. MÜLLER A., SHELTON J., PARKER M., GUHRING P., MULHALL J.P.: Nitrate cessation profiles in men wishing to use sildenafil citrate. *Urology*, 2007; 69: 946-949.
36. MÜLLER A., SMITH L., PARKER M., MULHALL J.P.: Analysis of the efficacy and safety of sildenafil citrate in the geriatric population. *BJU Int*, 2007; 100: 117-121.
37. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*, 1993; 270: 83-90.
38. OLIVER J.J., MELVILLE V.P., WEBB D.J.: Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension. *Hypertension*, 2006; 48: 622-627.
39. POMARA G., MORELLI G., CANALE D., TURCHI P., CAGLIERESI C., MOSCHINI C., LIGUORI G., SELLI C., MACCHIA E., MARTINO E., FRANCESCA F.: Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men. *Fertil Steril*, 2007; 88: 860-865.





-
40. PONHOLZER A., MADERSBACHER S.: Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res*, 2007; 19: 544-550.
41. ROMANELLI F., SGRÒ P., LATINI M., DONDERO F., LENZI A.: Andrologia. In: *Progressi II: Fisiopatologia e Clinica – Diagnostica – Farmacoterapia Recentia in Medicina*, Negri M ed. UTET Scienze Mediche, Milano, pp. 701-33, 2005.
42. SANDNER P., HÜTTER J., TINEL H., ZIEGELBAUER K., BISCHOFF E.: PDE5 inhibitors beyond erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2007; 19: 533-543.
43. SARIFAKIOGLU E., DEGIM I.T., GORPELIOGLU C.: Determination of the sildenafil effect on alopecia areata in childhood: An open-pilot comparison study. *J Dermatolog Treat*, 2006; 17: 235-237.
44. SARNELLI G., SIFRIM D., JANSSENS J., TACK J.: Influence of sildenafil on gastric sensorimotor function in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004; 287: G988-92.
45. SASTRY B.K.: Pharmacologic treatment for pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol*, 2006; 21: 561-568.
46. Sawatzky DA, Megson IL, Rossi AG. Sildenafil offers protection against NSAID-induced gastric injury. *Br J Pharmacol*. 2005;146:477-8.
47. SWALLOW T., ANDERSON C.: Phosphodiesterase-5 inhibitors help climbers to achieve new heights. *BJU Int*, 2006; 97: 672-673.
48. TSAI J.W., AYUBI F.S., HART K.L., BAUR D.A., PARHAM M.A., MOON J.K., VAZQUEZ R., CHASEN A.B., ZHANG Z., PIZARRO J.M.: Evaluation of the effect of sildenafil and vascular endothelium growth factor combination treatment on skin flap survival in rats. *Aesthetic Plast Surg*, 2008; 32: 624-631.
49. WANG L., GANG ZHANG Z., LAN ZHANG R., CHOPP M.: Activation of the PI3-K/Akt pathway mediates cGMP enhanced-neurogenesis in the adult progenitor cells derived from the subventricular zone. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005; 25: 1150-1158.
50. ZHANG R., WANG Y., ZHANG L., ZHANG Z., TSANG W., LU M., ZHANG L., CHOPP M.: Sildenafil (Viagra) induces neurogenesis and promotes functional recovery after stroke in rats. *Stroke*, 2002; 33: 2675-2680.

Indirizzo dell'Autore: Dott. Francesco Romanelli
Dipartimento di Fisiopatologia
Medica - Università di Roma
«La Sapienza»
Viale del Policlinico 155
00161 Roma
Tel Fax: 06 49970724
E.mail:
francesco.romanelli@uniroma1.it

