

Sildenafil: tre anni dopo

Nel Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF) n. 3/98, in un articolo dal titolo "Disfunzione erettile e sildenafil (Viagra)", è stato presentato un profilo farmacologico e clinico del sildenafil ed è stata data particolare rilevanza a effetti collaterali, controindicazioni, precauzioni e avvertenze nell'utilizzo di tale prodotto. Quanto riportato in quel numero del BIF conserva tuttora la sua validità e ad esso si rimanda il lettore interessato a conoscere, in dettaglio, efficacia e pericolosità del farmaco.

L'articolo di seguito riportato intende essere un aggiornamento sui principali elementi che caratterizzano il sildenafil a tre anni dalla sua commercializzazione.

Efficacia del sildenafil

Il sildenafil si conferma farmaco di scelta della disfunzione erettile (DE). La sua efficacia è stata dimostrata in numerosi studi clinici randomizzati, controllati vs placebo, in doppio cieco, condotti su migliaia di pazienti con DE di varia eziologia. Tuttavia, mentre i primi risultati degli studi attestavano percentuali di successo intorno all'85% (1), la pratica clinica successiva ha evidenziato percentuali più limitate, vicine al 50% (2). Sildenafil è molto efficace nei disturbi erettili di origine psicogena e nei casi lievi-moderati di natura organica, mentre dimostra un'efficacia minore, seppur ancora sostanziale, nella disfunzione erettile organica più severa (2). Nei pazienti diabetici l'efficacia è intorno al 50% (3). Anche nei medullosesi è descritto un miglioramento delle prestazioni, presumibilmente attraverso una maggiore intensità e un prolungamento delle erezioni riflesse (4). Dopo prostatectomia radicale, l'efficacia è limitata ed è del tutto assente se l'intervento non ha preservato l'innervatura del pene (5).

Come è noto, la stimolazione sessuale determina liberazione in ambito penieno di nitrossido (NO) che a sua volta, attraverso una serie di processi chimici, porta a produzione finale di guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Quest'ultima è una sostanza che favorisce intensa vasodilatazione che interessa l'arteria pudenda ed i suoi rami irroranti i corpi cavernosi tramite le arterie elicine. In tale ambito, cGMP è rapidamente metabolizzato da una fosfodiesterasi specifica, PDE-5, che lo trasforma in guanosina monofosfato (GMP) inattivo. Il cGMP è dunque il vero mediatore della intensa vasodilatazione nei corpi cavernosi, che permette l'erezione e il suo mantenimento. Il sildenafil agisce inibendo selettivamente la PDE-5. La sua azione è pertanto estranea alla produzione di cGMP, il che spiega perché questo farmaco può solo potenziare una funzione che deve essere parzialmente presente. A chi assume il sildenafil dovrebbe essere ricordato che il farmaco non si sostituisce ad uno stimolo erogeno, né può trasformare in erogeno uno stimolo che non lo è; è inutile nei soggetti che, per vari motivi, presentano riduzione o mancanza di libido; non ha un impatto diretto su eiaculazione od orgasmo.

Effetti collaterali del sildenafil

L'attività selettiva del sildenafil sulla PDE-5, prevalentemente presente in ambito penieno, spiega perché la vasodilatazione indotta da questo farmaco si manifesti soprattutto nei corpi cavernosi. Tuttavia, la PDE-5 è presente in altri distretti dell'organismo (vasali e non), per cui l'assunzione di sildenafil può dar luogo a lieve diminuzione della pressione arteriosa. In volontari sani si è osservata una diminuzione pressoria transitoria, fino a 8,4 mmHg la sistolica e a 5,5 mmHg la diastolica, senza insorgenza di effetti ortostatici e modificazioni elettrocardiografiche rilevanti. In pazienti sottoposti a trattamento con nitrati, che dilatano i vasi producendo NO, la somministrazione di sildenafil determina un potenziamento dell'effetto ipotensivo, con conseguenze a volte imprevedibili, talora letali. Uno studio recente vs placebo ha valutato gli effetti di una singola dose orale di 50 mg di sildenafil sulla pressione arteriosa di pazienti in trattamento per angina stabile con isosorbide mononitrato o nitroglicerina (6). Rispetto ai valori pressori basali, la somministrazione contemporanea di sildenafil e nitrati ha determinato valori medi di riduzione sistolica/diastolica massima, con isosorbide mononitrato, di -52/-29 mmHg (isosorbide + placebo: -25/-15 mmHg), con nitroglicerina, di -36/-21 mmHg (nitroglicerina + placebo: -26/-12 mmHg). **L'uso del sildenafil è pertanto assolutamente controindicato in associazione con nitrati, a breve o a lunga durata d'azione, sotto qualsiasi forma siano somministrati** (transdermica, sublinguale, per inalazione, iniettabile: vedi elenco pag. 22 BIF 3/98). Sildenafil è pure controindicato nella retinite pigmentosa, originata da un disordine delle fosfodiesterasi (2).

Altri effetti indesiderati più frequentemente segnalati del sildenafil sono mal di testa (11-16%), vampate di calore (4-8,5%), dispepsia (4-8,5%), diarrea (4,5%), congestione nasale (1-5%), disturbi della vista (3-11%), vertigini, priapismo. Il mal di testa, le vampate e la congestione nasale indicano che la vasodilatazione indotta dal farmaco non è confinata solo ai corpi cavernosi.

Sildenafil ed eventi avversi di tipo cardiovascolare

Segnalazioni di eventi cardiovascolari gravi - tra cui infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, aritmia ventricolare, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione - non riportati prima della commercializzazione del sildenafil, sono via via giunte ai centri di farmacovigilanza dei vari paesi, parallelamente alla crescita vertiginosa del suo consumo. Nei primi quattro mesi dalla sua introduzione sul mercato degli Stati Uniti, avvenuta nell'aprile 1998, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha ricevuto 123 segnalazioni di decessi di pazienti a cui era stato prescritto il farmaco (circa 3.600.000 prescrizioni). A otto mesi dalla sua commercializzazione (circa 6.000.000 di prescrizioni) erano pervenute alla FDA 242 segnalazioni di decessi dopo assunzione di sildenafil: per 130 la correlazione era accertabile, per 112 non risultava possibile. A quattordici mesi, una revisione delle segnalazioni da parte della FDA evidenziava 1.473 segnalazioni di eventi avversi gravi, tra cui 522 decessi, 517 infarti del miocardio, 199 accidenti cerebrovascolari, 271 casi di sincope/ipotensione e 161 casi di aritmia (lo stesso paziente poteva presentare più di un evento indesiderato) (7). Decessi e altri effetti cardiovascolari gravi sono stati pure riportati in Olanda (8), Australia (9), Canada (10) e in altri paesi. In Italia, gli effetti indesiderati sono quelli riportati nella Tabella 2.

Tali eventi avversi si sono manifestati in molti pazienti con preesistenti fattori di rischio cardiovascolare, di norma durante o immediatamente dopo l'attività sessuale; pochi invece sono insorti in pazienti dopo l'assunzione del sildenafil, prima della performance sessuale. Alcune segnalazioni riferiscono, infine, di eventi cardiovascolari gravi dopo ore o giorni dall'uso del sildenafil associato ad attività sessuale.

Sildenafil: causa o concausa di eventi vascolari gravi?

Non è possibile determinare con certezza se gli eventi cardiovascolari siano direttamente correlabili all'uso del sildenafil, o dipendano dall'attività sessuale, da patologie cardiovascolari preesistenti, da fattori di rischio presenti, o dalla combinazione di questi (o di altri) fattori.

Esiste un certo grado di correlazione tra malattia cardiovascolare e DE (11-14) e viceversa (15,16).

Un numero consistente di soggetti che richiedono il trattamento per DE possono presentare ischemia cardiaca nota o non diagnosticata, una condizione potenzialmente a rischio di eventi avversi cardiovascolari. Anche molti farmaci utilizzati per il trattamento della malattia vascolare possono aggravare una DE o rendere complicato il suo trattamento.

L'*American College of Cardiology* e l'*American Heart Association* hanno predisposto congiuntamente un documento in cui, tra l'altro, raccomandano che il sildenafil sia utilizzato con molta cautela in sogget-

ti con ischemia coronarica attiva non in trattamento con nitrati; in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, pressione del sangue con valore limite basso, volemia con valore limite basso; in soggetti sottoposti a complicato trattamento antipertensivo con più farmaci; in pazienti trattati con farmaci (es., cimetidina, eritromicina, ketoconazolo e numerosi altri) o che presentano patologie (es., insufficienza epatica o renale) in grado di prolungare l'emivita del sildenafil (17).

Una équipe di esperti ha di recente emanato raccomandazioni per il trattamento di disfunzioni sessuali, erettile compresa, in soggetti con malattia cardiovascolare (18). I pazienti sono stati stratificati in tre categorie: a basso, elevato, ed intermedio rischio cardiaco.

Alla categoria a basso rischio appartengono i soggetti asintomatici, con meno di 3 fattori di rischio di malattia cardiovascolare (i fattori sono: età, ipertensione, diabete, obesità, fumo, dislipidemia, sedentarietà), ipertensione controllata, angina lieve stabilizzata, rivascolarizzazione coronarica senza ischemia residuale, infarto del miocardio non complicato (> 6-8 settimane), malattia valvolare lieve, insufficienza cardiaca di lieve entità (NYHA I). In base alle conoscenze attualmente disponibili, non sono indicati per questi pazienti specifici test cardiaci o indagini particolari prima di iniziare o riprendere l'attività sessuale o di impostare una terapia per una disfunzione sessuale.

Alla seconda categoria di pazienti, a rischio elevato, appartengono i soggetti la cui condizione cardiaca è sufficientemente grave e/o instabile e per i quali l'attività sessuale può costituire un rischio significativo. Sono i portatori di angina instabile o refrattaria, ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA III/IV), infarto miocardico recente (< 2 settimane), cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva o di altro tipo, patologia valvolare moderata-grave. Questi pazienti dovrebbero stabilizzare le loro condizioni cliniche con specifici trattamenti prima di riprendere l'attività sessuale o essere trattati per una disfunzione sessuale.

Nella terza categoria di rischio cardiovascolare, a rischio intermedio o indeterminato, sono inclusi i pazienti con angina moderata e stabile, infarto miocardico recente (> 2, < 6 settimane), disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II), postumi non cardiaci di malattia aterosclerotica (es., ictus, malattia vascolare periferica), con 3 o più fattori di rischio di malattia coronarica (sesso non conteggiato). Questi pazienti presentano un profilo clinico che richiede particolari valutazioni o test supplementari prima che sia ripresa l'attività sessuale; in base ai risultati di tali indagini potranno poi essere assegnati al gruppo ad alto o a basso rischio.

L'équipe di esperti raccomanda, inoltre, che tutti i pazienti sottoposti a trattamento per disfunzioni sessuali e/o per malattia cardiovascolare siano seguiti e rivalutati a intervalli regolari, ad esempio ogni sei mesi.

Alcuni uomini che prendono il Viagra muoiono. Perché?

È questo il titolo di un articolo apparso su *JAMA* del 2 febbraio 2000 (19). Scrive l'autore: "Una piccola percentuale di pazienti dopo aver assunto Viagra muore. Tali decessi sono in gran parte attribuiti all'alto rischio di mortalità per problemi cardiovascolari che questi soggetti presenterebbero. La Food and Drug Administration (FDA) e l'azienda farmaceutica Pfizer sono a conoscenza di queste morti, ma ritengono che il farmaco continui ad essere sicuro per i pazienti, a condizione che sia correttamente prescritto.

Alcuni farmacoepidemiologi sostengono invece che la sicurezza del Viagra (sildenafil), dovrebbe essere messa in discussione. Secondo il loro punto di vista, la sorveglianza post-marketing non è così rigorosa come dovrebbe essere, pertanto resta insoluto il quesito: taluni pazienti che assumono Viagra muoiono per una loro patologia o per colpa del farmaco?"

Ecco il parere di alcuni esperti citati nell'articolo di *JAMA*.

"Se si accerta che soggetti anziani che prendono il Viagra sono morti per un attacco cardiaco, è difficile sapere se ciò sia avvenuto a causa del Viagra o della performance sessuale, ma ciò non significa che non dobbiamo cercare di scoprirlo". Jerry Avorn, capo della Divisione di Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia, *Brigham and Women's Hospital*, Boston.

"La percentuale di decessi dopo l'assunzione di Viagra è molto più elevata di quella riscontrata nei sog-

getti che fanno uso di alprostadil per il trattamento della disfunzione erettile,[...] i morti per milione di prescrizioni di alprostadil dopo somministrazione locale varia da 1,5 a 4,5, mentre nel caso del Viagra è pari a 49 (v. Tabella 1) [...] Quando la discrepanza dei numeri tra prodotti per la disfunzione erettile ad uso topico e Viagra è così elevata, [...] allora c'è da sospettare che si tratti di qualcosa di più di pura casualità se tante morti cardiovascolari acute si registrano dopo un tempo relativamente breve dall'assunzione di una dose di Viagra". John Urquhart, professore di scienze biofarmaceutiche presso l'Università della California, San Francisco, e professore di farmacoepidemiologia presso l'Università di Maastrich, Olanda.

"La valutazione della sicurezza di farmaci, come il Viagra, è molto complessa perché i destinatari del loro impiego possono presentare alti livelli di rischio, tuttavia ciò non vuol dire che dal canto nostro non dovremmo tentare di valutarne la sicurezza". Herbert Leufkens, presidente della Società Internazionale di Farmacoepidemiologia.

I farmacoepidemiologi, come Avorn e Urquhart, si chiedono se l'FDA stia facendo abbastanza per monitorare il Viagra. Attraverso un suo portavoce, Peter Honig, vice direttore dell'Ufficio valutazione farmaci post-marketing, l'FDA ha risposto che l'agenzia intende migliorare i suoi interventi pre- e post-marketing, soprattutto al fine di identificare con tempestività pazienti particolarmente a rischio quando sottoposti a determinati trattamenti.

Tabella 1. Decessi di pazienti trattati per la disfunzione erettile negli USA (dal 28 marzo 1998 all'8 luglio 1999)

Farmaco	N. di decessi	N. di prescrizioni (in milioni)	Decessi per 1 milione di prescrizioni
Caverject (alprostadil per iniezione)	5	~ 1,3	4,5
MUSE (alprostadil transuretrale)	2	~ 1,3	1,5
Yocon (yohimbina)	1	~ 4,0	0,25
Viagra (sildenafil)	504	~ 11,0	49

Fonte: John Urquhart MD, in *JAMA* 2000;283:592-3 (19)

La Tabella 2 riporta le segnalazioni di reazioni avverse riguardanti il Viagra verificatesi in Italia. Delle segnalazioni pervenute al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza (DVMF) nel periodo settembre 1998 – giugno 2000 non sono state inserite quelle per cui la correlazione tra assun-

zione del farmaco ed insorgenza dell'evento presentava un alto margine di dubbio.

Nel Box 1 sono riportati, invece, la classificazione ed i dati di consumo in Italia relativi al Viagra.

Tabella 2. Segnalazioni riguardanti VIAGRA giunte all'Ufficio Farmacovigilanza del DVMEF da settembre 1998 a giugno 2000

Reazione avversa	Eta'	Gravita'	Esito	Dose/die	Durata del trattamento	Note
Ictus	68	Grave	Risoluzione con postumi	50 mg	Non nota	Paziente con stenosi emodinamicamente significativa della carotide destra
Ictus	63	Grave	Persistenza	100 mg	Non nota	Paziente iperteso, uso occasionale di cocaina. Terapia concomitante con bromazepam, carvedilolo, lercanidipina
Ictus	62	Grave	Miglioramento	50 mg	Unica somministrazione	Paziente affetto da stenosi carotidea
Infarto miocardico	62	Grave	Risoluzione con postumi	50 mg	4 mesi	
Infarto miocardico	52	Grave	Risoluzione	50 mg	Unica somministrazione	Forte fumatore
Infarto miocardico	51	Grave	Non noto	50 mg	Unica somministrazione	Fumatore
Infarto miocardico	62	Grave	Non noto	50 mg	Non nota	
Angina pectoris, infarto miocardico	64	Grave	Miglioramento	25 mg	Non nota	Possibile interazione con isosorbide dinitrato, somministrato in ospedale per angina
Crisi ipotensiva, con sudorazione, vertigini e lipotimia	53	Grave	Risoluzione	100 mg	160 giorni	Paziente iperteso in terapia con losartan
Uretrorragia in corso di rapporto sessuale	45	Non grave	Risoluzione	50 mg ridotta a 25 mg	Non nota	Rechallenge positivo*
Tachiaritmia	29	Non grave	Risoluzione	50 mg (ogni 4-5 giorni) ridotta a 25	20 giorni circa	
Cefalea	66	Non grave	Risoluzione	25 mg	Non nota	Rechallenge positivo; terapia concomitante: clortalidone e atenololo, ASA
Cefalea	54	Non grave	Risoluzione	50 mg	Non nota	
Secchezza delle fauci, ematoma occhio sinistro	64	Non grave	Risoluzione	50 mg	Unica somministrazione	Terapia concomitante: enalapril

* Ricomparsa della reazione alla reintroduzione del farmaco

È utile una dose test iniziale di sildenafil?

È quanto si chiede l'autore di un articolo (7), dopo che un'analisi di una serie di *case-reports* di eventi cardiovascolari suggerisce l'ipotesi che il sildenafil possa causare, in certi pazienti, una reazione di prima dose, similmente a determinati farmaci che agiscono sulla pressione del sangue. In altri termini, cominciando il trattamento dei pazienti con una dose test a basso dosaggio, si potrebbe offrire un'alternativa più sicura rispetto a quanto avviene con le dosi iniziali attuali; garanzia che non sarebbe fornita quando, ad esempio, si attua un trattamento con una prima dose di 50 mg, raccomandata in una maggioranza di individui tra 18 e 65 anni, nonostante le notevoli differenze di peso cor-

poreo, età, capacità metabolica, stato di salute, terapie con altri farmaci. Un approccio di questo tipo, che potrebbe essere attuato congiuntamente al monitoraggio della pressione o dopo un test di esercizio fisico, sarebbe in grado di fornire i seguenti vantaggi:

- identificazione di pazienti altamente sensibili agli effetti del sildenafil, che non necessitano di dosi più elevate;
- riduzione al minimo di effetti indesiderati, quali le vampate di calore e le vertigini, che talora spaventano i pazienti e possono influire sull'adesione al trattamento;
- prevenzione di eventi avversi maggiori;
- assicurazione nei confronti di pazienti con disfunzione erettile che restano diffidenti circa il trattamento con sildenafil.

BOX 1

Specialità a base di sildenafil commercializzate in Italia: classificazione SSN e dati di consumo

Al momento risulta commercializzata la specialità Viagra nelle seguenti confezioni:

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| - 4 compresse da 25 mg: L. 71.600; | - 8 compresse da 25 mg: L. 143.100; |
| - 4 compresse da 50 mg: L. 83.500; | - 8 compresse da 50 mg: L. 167.000; |
| - 4 compresse da 100 mg: L. 100.400; | - 8 compresse da 100 mg: L. 200.800. |

Tutte le confezioni sono attualmente classificate in fascia C; per le modalità prescrittive si rimanda alla Tabella 1 di pag. 45.

Si segnala tuttavia, che è in corso una revisione delle Note-CUF (di prossima pubblicazione) in cui è prevista la rimborsabilità di sildenafil per i soggetti medullolesi.

Nel periodo gennaio-agosto 2000 sono state vendute complessivamente 697.000 confezioni: il dosaggio più prescritto risulta quello da 50 mg (64,7%) seguito da quelli da 100 mg (22,2%) e da 25 mg (13,1%).

Si stima che la spesa lorda, su base annua, per questo farmaco sia di circa 100 miliardi di lire.

Fonte: IMS Health

- | | | | |
|--------------|-----|--|--|
| Bibliografia | 1. | Goldstein I et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. <i>N Engl J Med</i> 1998; 338 :1397-404. | |
| | 2. | Morgentaler A. Male impotence. <i>Lancet</i> 1999; 354 :1713-8. | |
| | 3. | Rendell MS et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 1999; 281 :421-6. | |
| | 4. | Derry FA et al. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. <i>Neurology</i> 1998; 51 :1629-33. | |
| | 5. | Zippe CD et al. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). <i>Urology</i> 1998; 52 :963-6. | |
| | 6. | Webb DJ et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2000; 36 :25-31. | |
| | 7. | Cohen JS. Should patients be given an initial low test dose of sildenafil? <i>Drug Saf</i> 2000; 23 :1-9. | |
| | 8. | Feenstra J et al. Acute myocardial infarction associated with sildenafil. <i>Lancet</i> 1998; 35 :957-8. | |
| | 9. | Viagra is here! <i>Australian Adverse Drug Reactions Bulletin</i> 1998; 17 (4). | |
| | 10. | Morrison H. Sildenafil (Viagra): cardiac risks. <i>Canadian Adverse Drug Reactions Newsletter in CMAJ</i> 2000; 163 (1):86-7. | |
| | 11. | Feldman HA et al. Erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: prospective results in a large random sample of Massachusetts men. <i>J Urol</i> 1998; 159 Suppl 5: 91 abstract 347. | |
| | 12. | Chew KK et al. Erectile dysfunction in general medical practice: prevalence and clinical correlates. <i>Int J Impot Res</i> 2000; 12 :1-5. | |
| | 13. | Wabrek AJ et al. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease. <i>Arch Sex Behav</i> 1980; 9 :69-75. | |
| | 14. | Gundle MJ et al. Psychosocial outcome after aortocoronary artery surgery. <i>Am J Psychiatry</i> 1980; 137 :1591-4. | |
| | 15. | Anderson M et al. An analysis of vasculogenic erectile dysfunction as a potential predictor of occult cardiac disease. <i>J Urol</i> 1998; 159 Suppl 5: 30 abstract 118. | |
| | 16. | Greenstein A et al. Does severity of ischaemic coronary disease correlate with erectile function? <i>Int J Impot Res</i> 1997; 9 :123-6. | |
| | 17. | Cheitlin MD et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1999; 33 :273-82. | |
| | 18. | DeBusk R et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton consensus panel. <i>Am J Cardiol</i> 2000; 8 :175-181. | |
| | 19. | Mitka M. Some men who take Viagra die-why? <i>JAMA</i> 2000; 283 :592-3. | |