

La disfunzione erettile colpisce una grossa fetta di popolazione e condivide con la coronaropatia fattori di rischio vascolare reciproci insieme a caratteristiche patogenetiche comuni

L'utilizzo di inibitori della fosfodiesterasi nei pazienti con cardiopatia

Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5i) hanno mostrato benefici vascolari sistemici migliorando la funzione endoteliale. In questo contesto, si è cercato di valutare gli effetti della PDE5i sugli esiti cardiovascolari a lungo termine e sulla mortalità

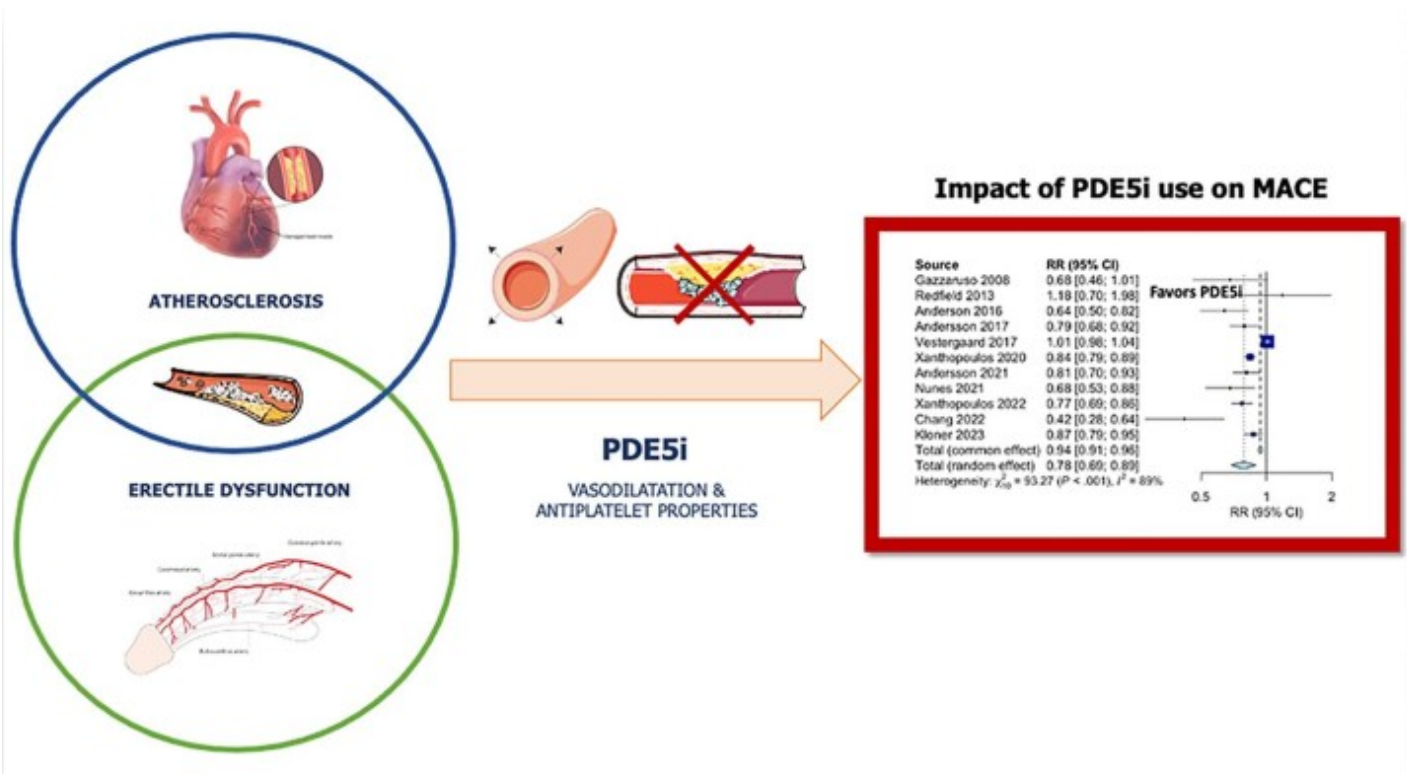
La disfunzione erettile (DE) è una patologia comune dell'apparato riproduttivo maschile, che influisce gravemente sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro partner. Attualmente la DE è considerata una patologia socio-psicologica-fisiologica con un'etiologia complessa e diversi metodi di trattamento. La terapia con farmaci inibitori delle PDE5 (PDE5i) rappresenta il trattamento di prima linea, con i vantaggi di elevata sicurezza, buona efficacia e tollerabilità. Si segnala che oltre 150 milioni di uomini in tutto il mondo soffrono di DE in varia entità. Negli Stati Uniti, l'incidenza è di 25,9 casi ogni 1000 persone e aumenta con l'età, con oltre il 70% degli uomini di età superiore ai 70 anni affetti da DE. Gli studi hanno dimostrato che l'insorgenza della DE è associata a molte comorbidità e fattori di rischio, come invecchiamento, fumo, obesità,

riduzione dei livelli di androgeni, malattie cardiovascolari, depressione, chirurgia della prostata e traumi penieni. L'erezione peniena normale è un fenomeno neuro-vascolare

Negli ultimi due decenni, le preoccupazioni iniziali sulla sicurezza hanno lasciato il posto a una crescente impressione che l'uso della PDE5i possa mostrare diversi benefici cardiovascolari

controllato da fattori psicologici e coordinato dal sistema endocrino, vascolare e nervoso. Il primo passo nella gestione della DE è spesso apportare cambiamenti nello stile

di vita, come perdere peso, ridurre l'assunzione di alcol ed evitare il fumo. Tra le attuali terapie per il trattamento della DE il ruolo preponderante è rappresentato dal PDE5i. Attualmente, quattro PDE5i sono stati approvati dalla FDA: sildenafil, tadalafil, vardenafil e avanafil per il trattamento della DE. È stato riscontrato che i PDE5i, mostrano benefici vascolari sistemici migliorando la funzione endoteliale. In questo contesto, si è cercato di valutare gli effetti dei PDE5i sugli esiti cardiovascolari a lungo termine e sulla mortalità. L'uso dei PDE5i principalmente negli uomini con o senza malattia coronarica nota è stato associato a un minor rischio di eventi cardiovascolari e mortalità. I PDE5i sono stati originariamente sviluppati alla fine degli anni '80 per alleviare l'angina pectoris, con i primi studi che alla fine hanno rivelato il loro effetto positivo sull'erezione



del pene. Tuttavia, la crescente esperienza derivante dall'uso degli PDE5i, insieme a una più profonda comprensione dei meccanismi regolati dalla guanosina monofosfato ciclico (cGMP), hanno gradualmente stimolato l'interesse scientifico per ulteriori potenziali applicazioni di questi agenti terapeutici. I PDE5i agiscono inibendo selettivamente la degradazione della segnalazione cGMP nelle cellule muscolari lisce vascolari, aumentando così la disponibilità di ossido nitrico (NO) che promuove la dilatazione vascolare, compreso il distretto polmonare; tale scoperta ha portato nel 2005 all'approvazione del sildenafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare. Negli ultimi due decenni si è evidenziato come l'uso dei PDE5i possa mostrare

Il meccanismo di azione degli inibitori della fosfodiesterasi 5 mostra delle caratteristiche che dal punto di vista teorico potrebbero aggiungere dei benefici cardiovascolari nel trattamento di cardiopatie di vario genere

L'attuale indicazione in campo cardiovascolare è riservata all'ipertensione polmonare, nonostante gli studi iniziali degli anni 80 fossero incentrati nel trattamento dell'angina pectoris

Numerosi studi clinici su campioni sia animali che umani eterogenei hanno evidenziato un effetto benefico dei FDE5i in vari ambiti, ma senza delle risposte definitive

Il cardiologo clinico è chiamato sempre più frequentemente a dare risposte ai pazienti sulle indicazioni e sulle controindicazioni di tali farmaci nella terapia della disfunzione erettile



diversi benefici cardiovascolari. Su modelli sperimentali animali, è stato scoperto che i PDE5i attenuano il danno miocardico da riperfusione e riducono il burden aritmico, supportandone un potenziale cardioprotettivo. Nell'uomo invece, attraverso una combinazione di azioni dirette sul tessuto miocardico ed effetti favorevoli sistemici, i PDE5i sembrano migliorare sostanzialmente la contrattilità miocardica anche nella insufficienza cardiaca sistolica. Inoltre i PDE5i riducono i mediatori pro-infiammatori e migliorano i marcatori dell'invecchiamento vascolare nei pazienti con DE. Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso degli PDE5i è probabilmente associato a un minor rischio a lungo termine di morte ed eventi

Il trattamento con PDE5i potrebbe fornire un notevole beneficio clinico per specifiche popolazioni di pazienti oltre al trattamento della disfunzione erettile. Tali evidenze rimangono da chiarire in studi clinici randomizzati ben progettati

cardiovascolari. Dai dati di letteratura si evince come il rischio di MACE si riduce negli utilizzatori degli PDE5i rispetto ai controlli; una sotto-analisi incentrata su pazienti con anamnesi di malattia coronarica, ha dimostrato che gli PDE5i riducono il rischio di mortalità per tutte le cause del 25% anche se non statisticamente significativo. Altri studi hanno

riportato dati sull'incidenza dell'infarto del miocardio ridotta in pazienti che facevano PDE5i, e nell'insufficienza cardiaca in cui i risultati hanno mostrato come il trattamento con PDE5i mostra una tendenza alla riduzione del rischio di insufficienza cardiaca. I PDE5i ripristinano la funzione endoteliale prevalentemente mediante l'ossido nitrico, inducendo l'appropriato rilassamento endoteliale necessario per ottenere un'erezione. In teoria, grazie al loro meccanismo d'azione, gli PDE5i potrebbero essere ottimali per il trattamento dei disturbi cardiovascolari. È stato dimostrato che la somministrazione prolungata di PDE5i in pazienti diabetici con o senza DE migliora la disfunzione endoteliale e riduce gli indici sierici di infiammazione vascolare. Tali effetti potrebbero essere responsabili della sostanziale diminuzione della MACE osservata e della riduzione degli eventi cardiovascolari e dei tassi di mortalità. I risultati di studi clinici dimostrano enfaticamente che il trattamento con PDE5i potrebbe fornire un notevole beneficio clinico per specifiche popolazioni di pazienti oltre al trattamento della disfunzione erettile. Se i nostri risultati siano potenzialmente applicabili alla pratica clinica è una questione che rimane da chiarire ulteriormente in studi clinici randomizzati ben progettati. Dal punto di vista del cardiologo che quotidianamente si trova di fronte il paziente con questa malattia "socio-psicologica-fisiologica" che chiede informazioni sulla possibile assunzione di PDE5i, ritengo che sia razionale in base alla tipologia della malattia di cui è affetto, analizzare tutte le

sfaccettature della malattia stessa, l'eventuale assunzione di altri farmaci, i livelli di pressione arteriosa basale e valutare con il buon senso clinico, pur non avendo dati clinici di letteratura definitivi, la possibilità di prescrizione dei PDE5i.♥

L'uso della PDE5i per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti ad alto rischio cardiovascolare è associato a una sostanziale riduzione degli eventi e dei tassi di mortalità

Bibliografia

1. Wang CM, Wu BR, Xiang P, Xiao J, Hu XC. Management of male erectile dysfunction: From the past to the future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 27;14:1148834. doi: 10.3389/fendo.2023.1148834. PMID: 36923224; PMCID: PMC10008940.
2. Soulaïdopoulos S, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Tsioufis KP, Vlachopoulos C. Long-term effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on cardiovascular outcomes and death: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024 Aug 14;10(5):403-412. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae029. PMID: 38777751; PMCID: PMC11323371.