

# LA TERAPIA DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

MONOGRAFIA

Le disfunzioni  
erettile



PAOLO VERZE, ANTONIO MARIA GRANATA,  
VINCENZO MIRONE

Clinica Urologica, Università "Federico II" di Napoli

Negli ultimi due decenni sono stati fatti significativi passi avanti nel campo della ricerca relativa alla fisiologia della funzione erettile, avanzamenti che hanno consentito una migliore conoscenza dei meccanismi intracellulari e dei fattori di mediazione biochimica, che sono alla base dei processi di contrattilità e rilassamento della muscolatura liscia del corpo cavernoso del pene.

Nel 1998 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato negli Stati Uniti il primo farmaco orale "on demand", il *sildenafil citrato*, appartenente alla classe degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), segnando di fatto l'inizio di una nuova era nella terapia farmacologica della DE. Il farmaco rappresenta un potente e selettivo inibitore della PDE5 che ha dimostrato l'induzione di un efficace rilasciamento della muscolatura liscia del corpo cavernoso in numerosi esperimenti *in vitro* ed *in vivo*. In condizioni fisiologiche, uno dei principali mediatori positivi del fenomeno dell'erezione è costituito dall'Ossido Nitrico (NO); quest'ultimo viene rilasciato dai terminali nervosi NANC per poi diffondere nel muscolo liscio dei corpi cavernosi, dove attiva l'enzima guanilato ciclastasi che sintetizza il cGMP, mediatore intracellulare che permette il rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, portando alla comparsa della tumescenza peniena e infine all'erezione. La PDE5 idrolizza il mediatore cGMP, terminando tale segnale attivatorio. Il meccanismo d'azione del sildenafil è caratterizzato dall'inibizione dell'enzima PDE5, isoforma espressa in massima parte a livello dei corpi cavernosi, tramite la quale comporta l'incremento dei livelli intracellulari del neurotrasmettitore NO, svolgendo il ruolo di facilitatore periferico del meccanismo erettile.

Il sildenafil, somministrato per via orale ai dosaggi di 25, 50 e 100 mg, viene rapidamente assorbito, raggiungendo una concentrazione plasmatica massima entro un'ora dall'assunzione orale a digiuno. Le concentrazioni si riducono in maniera esponenziale, con un'emivita terminale media di 3-5 ore. Il sildenafil viene metabolizzato dal citocromo P450 3A4 per cui i farmaci che inibiscono questo isoenzima (cimetidina, ketoconazolo, eritromicina) possono provocare un incremento dei livelli plasmatici di farmaco, rendendo necessario l'adattamento delle dosi del sildenafil. Inoltre il sildenafil ha dimostrato di aumentare l'effetto ipotensivante dei farmaci nitroderivati e vista

la dimensione di tale effetto, la somministrazione del sildenafil è controindicata in pazienti affetti da *angina pectoris*. Il sildenafil presenta, invece, solo modesti effetti sui parametri emodinamici quando viene somministrato in assenza dei nitrati. I principali effetti collaterali riportati dalla gran parte dei pazienti sono generalmente transitori e di intensità lieve-moderata ed in particolare sono rappresentati dalla cefalea transitoria (15,8%), dal flushing al volto (10,5%) e dalla dispepsia (6,5%).

Uno degli aspetti del trattamento della DE che non è stato ancora completamente chiarito, è rappresentato dallo sviluppo di sostanze impiegate per via orale che agiscono a livello centrale. L'*apomorfina* è stata la prima molecola ad azione centrale testata in trial clinici ed ha dimostrato di essere efficace nel potenziamento del meccanismo erettile. L'apomorfina rappresenta un agonista centrale diretto sui recettori D2 riccamente rappresentati all'interno dell'area mediale pre-ottica ipotalamica, che costituisce un importante centro di integrazione, che contribuisce al meccanismo erettile. La stimolazione dopaminergica attiva anche i neuroni serotoninergici del rafe mediano, migliorando la trasmissione colinergica dei circuiti settopocampale e favorendo così l'erezione. Il farmaco viene somministrato per via sublinguale (dosaggi da 2 e 3 mg) ed il massimo dell'efficacia terapeutica si raggiunge in pazienti giovani, affetti da una DE di grado lieve-moderato di natura psicogenica. Gli effetti collaterali di questa sostanza comprendono nausea, vomito ed ipotensione. L'assorbimento in circolo non è condizionato dalla contemporanea assunzione di cibo o alcool.

Recentemente è stata approvata la commercializzazione in Europa di un altro farmaco attivo nella terapia della DE, il *tadalafil*. Appartiene alla classe degli inibitori della PDE5 ma offre una farmacocinetica d'azione assolutamente particolare, vista la struttura chimica totalmente differente rispetto al sildenafil ed al vardenafil. Il farmaco è rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale e presenta un'emivita plasmatica di 17,5 ore, caratteristica che lo differenzia notevolmente rispetto a tutte le altre molecole appartenenti alla stessa categoria farmaceutica. Sono stati condotti numerosi studi clinici su soggetti sani per valutare gli effetti del cibo, dell'alcool e del momento dell'assunzione (mattina vs. sera) sulla farmacocinetica d'azione del farmaco. Tutti questi fattori non

hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica del tadalafil, che pertanto può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo o alcool. La più rapida comparsa d'azione del tadalafil si ottiene dopo 20 minuti dall'assunzione e il periodo di risposta si estende fino a 36 ore. Analogamente al sildenafil, anche il tadalafil potenzia gli effetti ipotensivanti dei nitroderivati per cui ne è controindicato l'uso in pazienti che assumano contemporaneamente tali farmaci. Sono stati condotti ampi studi di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, contro placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza del tadalafil. I più comuni effetti collaterali riportati con l'impiego delle dosi da 5 e da 10 mg sono risultati la dispepsia, la cefalea ed il dolore lombare, ma al crescere delle dosi (20 e 40 mg) la tollerabilità è risultata sostanzialmente invariata; le percentuali di interruzione della terapia per l'insorgenza di effetti collaterali sono risultate estremamente basse (2% per la dose da 5 mg e 6% per la dose da 10 mg). Attualmente il tadalafil è commercializzato nel dosaggio da 10 e 20 mg e si sta prospettando la possibilità anche di un impiego sottoforma di terapia cronica con tre somministrazioni settimanali.

Il *vardenafil* rappresenta un altro farmaco attivo per la terapia orale della DE: appartiene alla classe degli inibitori della PDE5 e la sua attività *in vitro* è stata ampiamente confrontata rispetto a quella del sildenafil. La concentrazione di vardenafil in grado di inibire il 50% dell'attività ( $IC_{50}$ ) della PDE5 isolata, è risultata pari a 0,7 nmol/L rispetto a 6,6 nmol/L per il sildenafil, una differenza pari a circa 10 volte che spiega la superiore potenza farmacologica del vardenafil. Il farmaco viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche di picco sono state raggiunte < 1 ora dopo l'assunzione di una dose di 10 mg. La concentrazione plasmatica massima aumenta in maniera lineare e l'emivita di eliminazione è intorno alle 4,8 ore. Gli eventi avversi verificati dopo l'impiego del vardenafil, sono quelli comunemente associati agli inibitori della PDE5: cefalea, vampate di calore, dispepsia e rinite, e tutti risultano dose-dipendenti e di intensità da lieve a moderata. Non esistono al momento, in attesa della commercializzazione, linee guida ufficiali per il dosaggio orale. Nei numerosi studi clinici eseguiti, dosi da vardenafil orale da 5, 10 e 20 mg (assunto al bisogno, ma non più di una volta al giorno) hanno tutte prodotto un miglioramento notevole della funzione erettile.

I farmaci fino ad ora trattati, in virtù della loro efficacia e della loro tollerabilità, rappresentano le scelte terapeutiche di gran lunga più impiegate nella terapia della DE, per cui vengono anche identificati come farmaci di prima linea terapeutica.

Va però considerato che esistono alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare i pazienti con DE di grado da moderato a grave e quelli con eziologia organica, che non sempre rispondono in maniera adeguata a tali terapie. Per questi soggetti l'alternativa terapeutica è rappresentata

dalla terapia farmacoiniettiva intracavernosa mediante l'iniezione di fentolamina, papaverina o PGE<sub>1</sub>. Attualmente vi sono oltre 500 pubblicazioni sulla terapia farmacologica intracavernosa e sono stati fatti studi su circa 250.000 iniezioni, somministrate a più di 20.000 pazienti. La somministrazione intracavernosa di sostanze che inducono l'erezione è estremamente efficace e non è stata superata da nessun'altra forma di terapia. Le percentuali di successo variano dal 54% con la papaverina, al 71% con la combinazione papaverina-fentolamina, al 73% con la PGE<sub>1</sub> e al 75% con la combinazione di tutte e tre queste sostanze. Le prime iniezioni devono essere sempre eseguite dal terapeuta, ma per ragioni pratiche, il paziente dovrebbe imparare a iniettarsi il farmaco da sé. L'iniezione deve essere eseguita sulla porzione dorsolaterale della parte prossimale del pene in condizioni asettiche, cambiando ogni volta il sito di iniezione e prestando attenzione ad evitare l'iniezione nella zona del setto o dell'uretra. La compliance del paziente è un fattore molto importante nella pratica delle autoiniezioni. Ciascun paziente si sottopone ad una serie di test farmacologici per valutare la dose individuale più opportuna e si dovrebbe eseguire al massimo un'iniezione al giorno al dosaggio efficace prestabilito per evitare erezioni prolungate e/o dolorose. Proprio l'erezione prolungata e/o dolorosa (priapismo) rappresenta la complicità a breve termine più importante delle iniezioni intracavernose. Effetti collaterali a breve termine meno gravi sono rappresentati dall'ematoma e dall'infezione (2-10% dei soggetti). La fibrosi e le modificazioni simil-fibrotiche sono state riportate nel 2,1-6,2% dei pazienti e sono per lo più reversibili dopo la sospensione del trattamento.

Seppure in percentuale molto ridotta, alcune categorie di pazienti non trovano beneficio dall'impiego delle terapie finora descritte (ad es. i pazienti con lesioni spinali gravi, malattie degenerative del sistema nervoso, gravi vasculopatie e neuropatie periferiche spesso associate al diabete mellito); in questi casi l'unica soluzione terapeutica disponibile rimane l'intervento chirurgico di impianto di una protesi peniena. Questo intervento risulta efficace nel ripristinare la funzione erettile nella maggior parte degli uomini in cui si esegue e per ottenere il massimo grado di soddisfazione del paziente e della sua partner è fondamentale eseguire un'attenta discussione preliminare sui tipi di protesi disponibili, associata con i vantaggi e svantaggi di ognuna.

Nonostante le ottime percentuali di curabilità della DE mediante l'impiego delle terapie attualmente disponibili, numerosi studi preclinici e clinici sono orientati alla ricerca di alternative terapeutiche future. I filoni di ricerca attualmente più avanzati sono rappresentati dalla sperimentazione di nuove vie di somministrazione degli agenti vasoattivi (via transuretrale e orale), l'impiego di donatori dell'NO e di neuropeptidi accessori (cGRP e VIP), l'impiego di farmaci che inibiscono il sistema simpatico (alfa-bloccanti e inibitori del recettore dell'endotelina-1),

la correzione dei processi degenerativi del tessuto cavernoso (infusione di PGE<sub>1</sub> o neurotropine) ed infine la promettente terapia genica dei corpi cavernosi.

### Bibliografia

Ballard SA, Gincell CJC, Price ME, Tang K, et al. *Sildenafil, an inhibitor of phosphodiesterase type 5, enhances nitric oxide mediated relaxation of human corpus cavernosum*. Int J Impot Res 1996;8:103.

Giuliano F, Varanese L. *Tadalafil: a novel treatment for erectile dysfunction*. Eur Heart J 2002;4(Suppl.H):H24-31.

Morales A, Heaton JP, Johnston B, Adams M. *Oral and topical treatment of*

*erectile dysfunction: present and future*. Urol Clin North Am 1995;22:879-86.  
Moreland RB, Goldstein I, Traish A. *Sildenafil: a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells*. Life Sci 1998;62:309-18.

Porst H. *Ten years of experience with various vasoactive drugs-comparative studies in over 4000 patients*. Int J Impot Res 1994;6(Suppl.1):D419.

Porst H. *IC351 (Tadalafil, Cialis): update on clinical experience*. Int J Impot Res 2002;14(Suppl.1):S57-64.

Virag R. *Intracavernous injection of papaverine for erectile failure*. Lancet 1982;2:938.

Zorgnotti AW. *"On demand" oral drug for erection in impotent men*. J Urol 1993;147:308A.

## 1° CONGRESSO NAZIONALE SULLA SESSUALITÀ IN MEDICINA GENERALE

# IL DESIDERIO E LE PAROLE

PALERMO, 26-27 SETTEMBRE 2003

### PROGRAMMA PRELIMINARE

#### VENERDÌ 26 SETTEMBRE

Palazzo dei Normanni

10.00 Saluto delle Autorità  
S. Cuffaro (Presidente Regione Sicilia)  
E. Cittadini (Assessore alla Sanità Regione Sicilia)  
G. Lo Porto (Presidente Assemblea Regionale)  
D. Cammarata (Sindaco del Comune di Palermo)  
Apertura del Congresso  
C. Cricelli (Presidente SIMG)

#### I Sessione

Lecture magistrali

11.00 Funzioni non sessuali nella sessualità dell'adolescente, W. Pasini  
11.40 La sessualità femminile tra le mura di casa ed i calendari di Max, C. Simonelli  
12.20 Anziani e sessualità: un binomio perduto? V. Mirone  
13.00 Trasferimento al San Paolo Palace Hotel  
13.30 Colazione di lavoro

#### II Sessione

San Paolo Palace Hotel

Corsi Professionalizzanti

15.00-19.00 Corso su "Il management delle disfunzioni sessuali maschili", A. Sessa, V. Mirone  
Corso su "Le disfunzioni sessuali femminili", R. Giommi, R. Michieli  
Corso su "Il management dell'adolescente difficile", G. Ventriglia, F. Bagagli

#### SABATO 27 SETTEMBRE

San Paolo Palace Hotel

#### III Sessione

Interventi preordinati

9.00-11.00 L'uomo e la sessualità  
Chairmen: L. Galvano, M. Pavone Macaluso

9.10-9.30 Le disfunzioni sessuali maschili, B. Giammusso

9.30-9.50 Rapporto tra sessualità, depressione e qualità di vita, C. Lanzarone

9.50-10.10 La sessualità nel paziente oncologico, C. Pavone

10.10-10.30 Ageing sexual impairment, M. Barbagallo

10.30-10.50 La sessualità nella coppia del III millennio, F. Gattuccio

10.50-11.00 Discussione

11.00-11.20 Coffee break

11.20-13.00 La salute sessuale nelle varie età della donna  
Chairmen: I. Morgana, V. Giambanco

11.30-11.50 Il comportamento sessuale della donna adulta, R. Di Natale

11.50-12.10 La contraccezione: un mezzo per vivere bene la sessualità? A. Fede

12.10-12.30 La sessualità della donna in climaterio, R. Nappi

12.30-12.50 Le ripercussioni della DE nel partner e nella coppia, R. Michieli, C. Bettocchi

12.50-13.00 Discussione

13.15-14.30 Colazione di lavoro

14.30-15.50 Imparare la salute sessuale  
Chairmen: L. Spicola - F. Gattuccio

14.40-15.00 L'educazione alla sessualità degli adolescenti nelle scuole e/o nelle istituzioni: quale ruolo per il MMG? Un modello di intervento, G. Tresoldi

15.00-15.20 Prevenzione, diagnosi e terapia delle MTS nell'adolescente, A. Rossi

15.20-15.40 La prevenzione dell'infertilità nell'adolescenza, S. Campo

15.40-15.50 Discussione

16.00 Chiusura dei lavori, C. Cricelli, L. Galvano, R. Michieli