



## Viagra. Qualcosa in più di una bella figura!

**I**l sildenafil è un farmaco molto noto e largamente usato nel trattamento dei pazienti affetti da disfunzione erettile. Esso agisce sulle cellule muscolari lisce sinusoidali dei corpi cavernosi inattivando la fosfodiesterasi 5 (PDE5), interferendo in tal modo sul meccanismo di *turn-over* del cGMP intracitoplasmatico. Le fosfodiesterasi sono, infatti, enzimi capaci di catalizzare l'idrolisi dei loro substrati come il cGMP a GMP. Il cGMP sappiamo essere fondamentale nei meccanismi di tumescenza peniena: essendo substrato di una proteina chinasi cGMP-specifica che fosforila inattivando una chinasi della catena leggera miosinica inducendo, dunque, il distacco acto-miosinico che consente il rilasciamento delle fibrocellule muscolari lisce e quindi l'erezione. Da ciò ne deriva che le fosfodiesterasi sono gli enzimi per antonomasia responsabili del fenomeno di detumescenza con il ripristino dello stato flaccido dopo l'erezione. Dato che la molecola in questione, blocca le fosfodiesterasi,<sup>1</sup> ne deriva un accumulo intracellulare di cGMP, con un prolungamento dello stato rilasciato della cellula muscolare liscia, con un effetto "benefico" sul mantenimento dell'erezione.<sup>2</sup>

Come detto, il sildenafil viene utilizzato per il trattamento della disfunzione erettile dovuta a cause organiche o psicogena. Il medicinale dovrebbe essere assunto circa un'ora prima del rapporto sessuale ed i suoi effetti possono manifestarsi oltre le quattro ore dopo. Generalmente si utilizzano dosi di farmaco variabili tra i 25 ed i 100 mg, partendo dai quantitativi più bassi per poi aumentare a seconda della risposta. Si consiglia di non superare una dose giornaliera di 100 mg e di non assumere mai più di una dose di farmaco in 24 ore. È bene anche non utilizzare il sildenafil insieme ad altri prodotti per il trattamento della disfunzione erettile.

Le fosfodiesterasi sono enzimi eterogenei per tipologia ed ubiquitari per localizzazione, ed ancora oggi, la loro esatta mappatura topografica non è stata ancora perfettamente delineata. Considerando che sildenafil ed analoghi non sono completamente specifici per PDE5, tali molecole avranno effetti più o

meno favorevoli che possono (a tutt'oggi o magari un domani) essere sfruttati anche in altre patologie. In effetti, già attualmente, le indicazioni terapeutiche di tale farmaco comprendono anche la cura dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (e sembrerebbe avere un effetto significativo in quelle forme da sindrome di Eisenmenger<sup>3</sup>) essendo un potente vasodilatatore del microcircolo polmonare<sup>4</sup> ed in modo particolare, è molto in uso nei reparti di neonatologia per i nati prematuri tipicamente affetti da *Distress Respiratorio*. Peraltro tale molecola sembrerebbe avere effetti positivi anche su un'altra pneumopatia importante come la fibrosi polmonare idiopatica.<sup>5</sup>

Importanti sono, inoltre, gli effetti sull'apparato cardiovascolare ove il sildenafil sembrerebbe avere una azione cardioprotettiva: verso il danno da reperfusionazione dopo un evento ischemico, e l'ipertensione essenziale<sup>6</sup> (sia controllata che non<sup>7</sup>) prevenendo il *remodelling* ventricolare responsabile a lungo termine di insufficienza cardiaca negli infartuati. Anche il fenomeno di Raynaud nei pazienti affetti sia da sclerosi sistemica<sup>8</sup> che da sindrome CREST<sup>9</sup> (calcinosi - Raynaud - esofagopatia - sclerodattilia - telengectasia) sembrerebbero trarre vantaggi dall'utilizzo del Viagra®.

Particolarmente significativo è il ruolo giocato dal sildenafil in alcune patologie del sistema nervoso centrale e periferico, l'aumento intracitoplasmatico di cGMP sembrerebbe avere: un effetto neuroprotettivo nei confronti di malattie come la sclerosi multipla, uno stimolo significativo sulla neurogenesi, nonché, ridurre l'entità dell'amnesia senile.<sup>10</sup> Inoltre in alcuni studi è stato messo in evidenza che il Viagra® ha un effetto benefico nei confronti del vasospasmo cerebrale (responsabile di fenomeni ischemici) dopo una emorragia subaracnoidea.<sup>11</sup>

Altro sistema su cui il sildenafil esplica effetti è quello gastrointestinale su cui tale molecola ha un effetto riducente la motilità gastrica, con una conseguente azione positiva nei pazienti affetti da sindrome da reflusso gastroesofageo.<sup>12</sup>

Infine, la ubiquitarità delle PDE consente al Viagra® di avere effetti positivi contro alopecia areata (refrattaria al trattamento immunosoppressivo),<sup>13</sup> *sleep apnea ostruttiva*,<sup>14</sup> e pare avere anche una atti-

vità antineoplastica (in modo particolare benefici si sono avuti nel trattamento del Sarcoma di Kaposi del pene, in associazione alla radioterapia,<sup>15</sup> sul carcinoma del polmone, ove tale molecola esplica effetti proapoptotici ed antimitotici,<sup>16</sup> e, nei casi di mieloma multiplo<sup>17</sup>).

In questo numero di Chest edizione Italiana, viene proposta la traduzione di un recente articolo di Pepke-Zaba e coll.<sup>18</sup> in cui vengono riferiti i risultati di uno studio randomizzato e controllato in doppio cieco su una popolazione di 278 soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare, trattati con dosi variabili di sildenafil (rispettivamente con 20, 40 e 80 mg/die) o placebo. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla qualità della vita correlata allo stato di salute che risultava significativamente migliorata nei pazienti trattati con sildenafil, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Tale risultato veniva registrato anche nei singoli domini, come il *physical functioning*, lo stato generale e la vitalità. Inoltre, nei pazienti trattati con il farmaco, si registrava anche un miglioramento della capacità di esercizio fisico misurata con il test del cammino sui 6 minuti.

Questo recente articolo, quindi, conferma gli effetti benefici del sildenafil al di là dei ristretti ambiti specialistici per il quale esso è stato sviluppato e studiato.

*Fabrizio Iacono, MD*

*Napoli*

*Domenico Tagliatela, MD*

*Napoli*

*Francesco de Blasio, MD, FCCP*

*Regent ACCP Capitolo Italiano*

*Napoli*

---

Il Prof. Fabrizio Iacono è Professore Associato di Urologia presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Napoli.

Il Dr. Domenico Tagliatela è Assistente in formazione di Urologia presso l'Università degli Studi di Napoli Federico II, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Napoli.

Il Dr. Francesco de Blasio è Responsabile dell'Unità Funzionale di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center SpA", Napoli. È International Regent per il Capitolo Italiano ACCP, ed è membro dell'Editorial Board di CHEST in qualità di componente del gruppo "International Edition Editors and Coordinators".

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Francesco de Blasio, MD, FCCP, Unità Funzionale di Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Centre SpA", Via Cintia Parco San Paolo, 80126 Napoli; e-mail: [fdeblasio@qubisoft.it](mailto:fdeblasio@qubisoft.it)

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Abdel Aziz MT et al.: Oral phosphodiesterase-5 inhibitors: effect of heme oxygenase inhibition on cGMP signalling in rat cavernous tissue. *Andrologia*, 2007, n. 39, pag. 66-70
- 2 Jeremy JY et al.: Effects of sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *Br J Urology*, 1997, n. 79, pag. 958
- 3 Raposo-Sonnenfeld I et al.: Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol*, 2007, n. 60, pag. 366-72
- 4 Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F: Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, n. 5, pag. 689-702
- 5 Collard HR et al.: Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2007, n. 131, pag. 897-9
- 6 Kukreja RC: Cardiovascular protection with sildenafil following chronic inhibition of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol*, 2007, n. 150, pag. 538-40
- 7 Reffelmann T et al.: Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc Health Risk Manag*, 2006, n. 2, pag. 447-55
- 8 Kumar N et al.: Thermographic and symptomatic effect of a single dose of sildenafil citrate on Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a potential treatment. *J Rheumatol*, 2006, n. 33, pag. 1918-9
- 9 Miwa K et al.: Combination Therapy With Oral Sildenafil and Beraprost for Pulmonary Arterial Hypertension Associated With CREST Syndrome. *Int Heart*, 2007, n. 48, pag. 417-22
- 10 Uthayathas S et al.: Versatile effects of sildenafil: recent pharmacological applications. *Pharmacol Rep*, 2007, n. 59, pag. 150-63
- 11 Atalay B et al.: Systemic administration of phosphodiesterase V inhibitor, sildenafil citrate, for attenuation of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2006, n. 59, pag. 1102-7
- 12 Kim HS et al.: The effect of sildenafil on segmental esophageal motility and gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, n. 24, pag. 1029-36
- 13 Sarifakioglu E et al.: Determination of the sildenafil effect on alopecia areata in childhood: An open-pilot comparison study. *J Dermatolog Treat*, 2006, n. 17, pag. 235-7
- 14 Perimenis P et al.: Sildenafil versus continuous positive airway pressure for erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: a comparative study of their efficacy and safety and the patient's satisfaction with treatment. *Asian J Androl*, 2007, n. 9, pag. 259-64
- 15 Ekmekci TR et al.: Sildenafil citrate-aided radiotherapy for the treatment of Kaposi's sarcoma of the penis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005, n. 19, pag. 603-4
- 16 Zhu B, Strada SJ: The novel functions of cGMP-specific phosphodiesterase 5 and its inhibitors in carcinoma cells and pulmonary/cardiovascular vessels. *Curr Top Med Chem*, 2007, n. 7, pag. 437-54
- 17 Lehtonen J, Kettunen P: Pulmonary hypertension as a dominant clinical picture in a case of amyloidosis and smoldering multiple myeloma. *Int J Cardiol*, 2007, n. 115, pag. 29-30
- 18 Pepke-Zaba J, et al.: Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; 133: 183-189