

## Farmaci per la disfunzione erettile: occorre vederli chiaro

La somministrazione degli inibitori selettivi della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) sildenafil, tadalafil e vardenafil, in pazienti che presentano condizioni di comorbidità, quali diabete, ipertensione, dislipidemie, sembra associata a neuropatia ottica anteriore ischemica non arteritica (NAION). È quanto si evince da un comunicato<sup>1</sup> della Food and Drug Administration, del 27 maggio 2005, che ha ricevuto un totale di 43 segnalazioni post-marketing delle quali la maggior parte è relativa al sildenafil (38 report), mentre per tadalafil e vardenafil le segnalazioni sono rispettivamente 4 e 1.

L'Agenzia statunitense, attualmente, sta valutando il rapporto di casualità fra il grave evento avverso e la somministrazione degli inibitori della PDE5 e, intanto, precisa che la NAION non è una patologia infrequente in soggetti con fattori predisponenti aterosclerotici che assumono questo tipo di farmaci<sup>1</sup>. Tra gli effetti indesiderati riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), i disturbi di tipo oculare sono descritti come lievi e transitori e comprendono principalmente alterazioni della percezione cromatica (nella gamma del blu/verde e nel porpora), offuscamento della vista, maggiore brillantezza della

**Tabella I** – Controindicazioni ed effetti indesiderati riportati in RCP.

Principio attivo	Specialità medicinale	Indicazione autorizzata	Controindicazioni	Effetti indesiderati
Sildenafil	Viagra®	Trattamento della disfunzione erettile	Co-somministrazione di nitrati e di $\alpha$ -bloccanti, ipotensione, grave insufficienza epatica o renale, storia recente di ictus o infarto, <b>retinite pigmentosa</b> .	Cefalea, vampate di calore al volto, dispepsia, congestione nasale, vomito, <b>disturbi della visione, dolore/infiammazione oculare</b> .
Tadalafil	Cialis®		Co-somministrazione di nitrati e di $\alpha$ -bloccanti, insufficienza epatica, storia recente di ictus o infarto.	Cefalea, dispepsia, vampate di calore al volto, vertigini, congestione nasale, diarrea, mal di schiena, mialgia, <b>dolore oculare, iperemia congiuntivale</b> .
Vardenafil	Levitra® Vivanza®		Co-somministrazione di nitrati e di $\alpha$ -bloccanti, ipotensione; grave insufficienza epatica, storia recente di ictus e infarto, <b>retinite pigmentosa</b> .	Dispepsia, nausea, senso di instabilità, arrossamento, rinite, ipertensione, cefalea, <b>reazioni di fotosensibilità, visione alterata</b> .

### Box MECCANISMO DI AZIONE DEI FARMACI PER LA DISFUNZIONE ERETTILE

■ Gli eventi avversi a livello oculare, più o meno severi, causati dai tre principi attivi, potrebbero ricondursi al loro stesso meccanismo di azione. Infatti, l'effetto farmacologico atteso deriva dalla inibizione reversibile della PDE5, enzima presente in elevata concentrazione nella muscolatura liscia dei corpi cavernosi del pene dove favorisce

la degradazione della guanosina monofosfato ciclica (GMP-c). L'aumento della concentrazione di GMP-c determina rilascio delle cellule muscolari lisce e vasodilazione che si traduce in un maggiore flusso di sangue nei corpi cavernosi. Il profilo farmacodinamico e farmacocinetico di sildenafil e di vardenafil sono sostan-

zialmente simili in quanto non sono selettivi per la PDE5 ma agiscono anche sulla PDE6, altra isoforma presente in elevata concentrazione a livello delle cellule della retina, coinvolta nella trasmissione della luce. Tadalafil, invece, *in vitro* dimostra una minore attività nei confronti della PDE6 e sembra più selettivo per la PDE di tipo 5.

luce, dolore oculare. Sia sildenafil sia vardenafil sono controindicati nei soggetti con retinite pigmentosa, mentre per il tadalafil tale controindicazione non viene menzionata (tabella I).

Nel database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>2</sup> sono presenti 892 segnalazioni di eventi avversi oculari di diversa natura associati ai tre principi attivi: per alcune reazioni avverse il rapporto di casualità viene definito certo (alterazione della percezione cromatica e della luminosità, offuscamento della vista, iperemia congiuntivale, dolore oculare, fotofobia) per altre, tra cui 20 casi di neuropatia ottica ischemica, il nesso di casualità è ritenuto possibile (midriasi, emorragia subcongiuntivale, eventi vascolari a livello della retina). Tra tutte le segnalazioni fino ad ora registrate vi sono 82 casi di cecità correlati al sildenafil.

In letteratura<sup>3</sup> sono riportati isolati case report di neuropatia ottica su base ischemica associata soprattutto al sildenafil in soggetti con un profilo

di rischio aterosclerotico. Le più recenti segnalazioni riferiscono di sette pazienti (età 50-69 anni) che hanno manifestato la sintomatologia tipica della NAION entro 36 ore dall'assunzione di sildenafil; in sei soggetti la perdita della visione si è verificata entro 24 ore dall'impiego del farmaco, con coinvolgimento di entrambi gli occhi in un solo caso. Tutti i pazienti presentavano pre-esistente ipertensione, diabete, elevati livelli di colesterolo o iperlipidemia. **bif**

#### Bibliografia

1. Medscape alert: [www.medscape.com/viewarticle/505682](http://www.medscape.com/viewarticle/505682) (accesso verificato il 03/06/2005).
2. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2005; 2: 13.
3. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (viagra): a report of seven new cases. J Neuroophthalmol 2005; 25: 9-13.

## a proposito di...

## aggiornamento EMEA sui COXIB

A giugno 2005 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso il processo di revisione della classe di farmaci cox-2 inibitori e ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione della specialità medicinale Bextra (valdecoxib) e l'introduzione di nuove controindicazioni e avvertenze per gli altri farmaci appartenenti alla classe dei cox-2 inibitori che rimangono disponibili nell'Unione Europea.

Le informazioni che la commissione tecnico scientifica dell'EMA, il CHMP, raccomanda di inserire negli stampati che accompagnano queste specialità medicinali (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – RCP e Foglio Illustrativo) sono le seguenti:

- nel paragrafo "Controindicazioni" deve essere riportato che i cox-2 inibitori non devono essere somministrati a pazienti affetti da malattia cardiaca ischemica e/o da malattie cerebrovascolari (stroke), né a pazienti con malattia arteriosa periferica.
- Il paragrafo "Avvertenze" deve essere rinforzato per ricordare ai medici di usare la massima cautela nella prescrizione dei cox-2 inibitori a pazienti con fattori di rischio per malattie cardiache quali ipertensione, iperlipidemia (alti livelli di colesterolo), diabete e abitudine al fumo.
- A causa dell'associazione tra rischio cardiovascolare ed esposizione ai cox-2 inibitori, i medici sono invitati a somministrare la più bassa dose efficace e per la durata di trattamento più breve possibile.
- Ulteriori avvertenze o rafforzamenti a quelli già presenti, per i medici e per i pazienti, si riferiscono alla possibile occorrenza di reazioni di ipersensibilità e di rare, ma gravi e talvolta fatali, reazioni cutanee.

Nella maggior parte dei casi queste si presentano nel primo mese di trattamento; e i medici devono considerare che i pazienti con storia clinica di allergia ai farmaci possono presentare un rischio maggiore.

Attualmente non è chiaro se i rischi evidenziati per i cox-2 inibitori si possano estendere anche ai FANS convenzionali. In attesa di qualsiasi raccomandazione futura, i medici ed i pazienti dovrebbero rispettare attentamente le informazioni presenti (RCP e Foglio Illustrativo) che già accompagnano i FANS convenzionali (sia quelli ottenibili solo dopo presentazione di ricetta medica, sia quelli acquistabili in farmacia senza prescrizione, o prodotti da banco) e i cox-2 inibitori.