

Daily use of phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms

Int J Impot Res 2008;20:145–149; DOI:10.1038/sj.ijir.3901631

H PIMENTEL (1), M WALD (2) AND C NIEDERBERGER (1)

(1) Department of Urology, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA and (2) Department of Urology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

Correspondance to: Dr H Pimentel, Department of Urology, University of Illinois at Chicago, Room 515 CSN, 840 South Wood Street, M/C 955, Chicago, IL 60612, USA. E-mail: hpimente100@gmail.com

Erectile dysfunction is a prevalent disorder that not only affects men with the disorder but also their partners. Significant improvements in the sexual health of these couples have been achieved with the introduction of phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors. Currently PDE5 inhibitors are used on an on-demand basis. New evidence regarding the effects of PDE5 inhibitors on the underlying pathophysiologic processes that cause erectile dysfunction have sparked interest in the continuous dosing of these medications. We will discuss the biological background and the available clinical evidence for the continuous use of phosphodiesterase inhibitors in erectile dysfunction. Lastly, we will discuss the emerging clinical data for the use of daily PDE5 inhibitors in men with lower urinary tract symptoms.

L'uso quotidiano degli inibitori della fosfodiesterasi 5 per la disfunzione erettile e i sintomi del tratto urinario inferiore

La disfunzione erettile è un disordine prevalente che non solo colpisce gli uomini con il disordine, ma anche i/le loro partner. Il significativo miglioramento della salute sessuale di queste coppie è stato raggiunto con l'introduzione degli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5). Attualmente gli inibitori della PDE5 sono impiegati sulla base della necessità. La nuova prova riguardante gli effetti degli inibitori della PDE5 sui sottostanti processi fisiopatologici che causano la disfunzione erettile ha acceso l'interesse verso la somministrazione di dosi continue di tali farmaci. Discutiamo il retroterra biologico e la disponibilità delle prove cliniche per l'impiego continuo degli inibitori della fosfodiesterasi nella disfunzione erettile. Infine, discuteremo i dati clinici emergenti relativi all'uso giornaliero degli inibitori della PDE5 negli uomini con sintomi del tratto urinario inferiore.

Il commento – Lo studio svolge una revisione e discussione dei noti elementi relativi alla disfunzione erettile sottolineando l'importanza delle cellule muscolari lisce della rete vascolare, in particolare venosa, dei corpi cavernosi; nelle disfunzioni erettile si osserva una riduzione di tali cellule e quindi lo sviluppo del prevalente tipo di deficit da difetto veno-occlusivo, la cosiddetta fuga venosa. Si osserva inoltre un incremento del deposito in sostituzione di fibre di collagene che rendono meno elastico ed espansibile il corpo penieno. Tali effetti, come è ormai ben noto, derivano da patologie concomitanti o isolate e diverse, quali i deficit di apporto arterioso, gli stati infiammatorio-congestivi pelvici, le alterazioni metaboliche e principalmente il diabete, difetti dell'equilibrio con deficit di NO (ossido nitrico) e dei relativi enzimi, squilibri regolativi neuro-endocrini. Gli inibitori della PDE5 si sono dimostrati capaci, tramite l'attivazione degli enzimi per la produzione del NO, di stimolare l'efficienza del rilassamento delle cellule muscolari lisce e la loro replicazione, di ridurre il deposito di fibre di collagene e la loro produzione, sembra indipendentemente dalla ragione che ha prodotto il problema. Gli inibitori della PDE5 inoltre tendono a mantenere alto il livello, come è noto, del cGMP che è il segnale necessario al rilassamento delle cellule muscolari lisce. La somministrazione estemporanea ovvero al bisogno degli inibitori della PDE5 sviluppa prevalentemente questo aspetto che, come già abbiamo avuto modo di sottolineare nelle dimostrazioni di altri studi, tende nel tempo a ridursi e a diventare inefficace anche a dosi consistenti, rendendo negativo il bilancio costo/beneficio e favorendo i pesanti effetti collaterali. Per tale ragioni, viste alcune prove sperimentali, si è tentato di verificare l'efficacia a dosi relativamente basse della somministrazione continua con lo scopo di attivare e sostenere i due meccanismi sulle cellule muscolari lisce e sul collagene. Alcuni studi hanno per ora e su periodi di tempo medio (non esistono studi, ovviamente sull'impiego continuo poliennale; al massimo si è arrivati a 3-6 mesi nei prostatectomizzati radicali per cancro prostatico) confermato la moderata per quanto significativa positività di azione in tale senso nei prostatectomizzati (in media nel 40% dei casi), mentre è tuttora in discussione l'impiego quotidiano in tutti gli altri soggetti, compresi i cosiddetti non-responsivi che hanno un esito moderatamente favorevole in media nel 20% dei casi. Poiché buona parte delle disfunzioni erettile sono connesse a stati infiammatorio-congestivi pelvico-prostatici con distonia della muscolatura liscia prostatica e vescicale, probabilmente in ragione della capacità rilassante sulle cellule muscolari lisce e della capacità di riduzione della fibrosi infiammatoria da deposito del collagene, pur non essendo ancora assolutamente chiaro il meccanismo reale presumibilmente legato all'equilibrio NO/cGMP, è stata valutata l'efficacia del trattamento quotidiano per le disfunzioni della minzione nei soggetti con ipertrofia prostatica benigna o adenoma prostatico. In tali soggetti si sono ottenuti utili benefici in 2-3 mesi di tempo. Nulla

tuttavia è noto sulla stabilità dei risultati e nessuno si è spinto per ora a parlare di trattamenti a vita. Tutte le valutazioni sull'impiego degli inibitori della PDE5 in somministrazione continua, visti i non stabili e spesso non efficaci risultati della somministrazione estemporanea ovvero al bisogno, lasciano quantomeno perplessi: nessuno ha valutato adeguatamente le azioni sul complesso dell'apparato genitale e sul quadro cardiovascolare, il tempo terapeutico è solo relativamente continuo in quanto al massimo si è spinto a 6 mesi, i gruppi di pazienti sono relativamente piccoli e fortemente disomogenei per le ragioni dei problemi sintomatici del tratto urinario inferiore e/o del deficit erettile, il farmaco comunque non affronta e non può risolvere o riportare all'equilibrio le cause che hanno e che producono i sintomi. Crediamo che occorra ancora moltissima prudenza e che occorra ancora una volta sottolineare che a poco serve cercare di eliminare il sintomo se non si risolve la sua causa.