

## Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 fanno bene al cervello?

Recensione dell'articolo:

**Gli effetti del trattamento giornaliero a basso dosaggio con un inibitore della fosfodiesterasi 5 sulle capacità cognitive, la depressione, la somatizzazione e la funzione erettile in pazienti con disfunzione erettile: uno studio placebo-controlled in doppio cieco.**

di YS Shim , C-U Pae , KJ Cho , SW Kim , JC Kim and JS Koh

Publicato su "International Journal of Impotence Research" 26[2] (2014): 76-80.

### Abstract

*Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5) si sono recentemente dimostrati efficaci nel migliorare la cognitiv  in modelli animali e in un nostro precedente studio pilota. Per valutare l'efficacia di un trattamento giornaliero a basso dosaggio con PDE5-inibitore sulle capacit  cognitive, l'umore e i sintomi somatici in pazienti con disfunzione erettile (DE), uno studio placebo-controlled in doppio cieco della durata di 8 settimane ha previsto l'arruolamento di 60 pazienti con diagnosi di DE da 3 o pi  mesi, senza disfunzioni cognitive. Quarantanove pazienti hanno completato lo studio. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 50 mg di Udenafil o un placebo per 2 mesi. I soggetti sono stati valutati prima dell'inclusione e al termine dei due mesi mediante l'International Index of Erectile Function-5 [IIEF-5], la versione coreana del Mini-Mental State Examination [K-MMSE] per la valutazione generale delle funzioni cognitive, la Seoul Neuropsychological Screening Battery per un esame neuropsicologico pi  approfondito, il Physical Health Questionnaire-9 [PHQ-9] per la valutazione dei sintomi depressivi e il Physical Health Questionnaire-15 [PHQ-15] per la valutazione della somatizzazione. Il gruppo trattato con Udenafil ha mostrato una modificazione media nei punteggi dell'IIEF-5 significativamente maggiore rispetto al gruppo che aveva assunto il placebo ( $6.08 \pm 4.72$  vs  $2.20 \pm 3.50$ ,  $p=0.008$ ). Le modificazioni del PHQ-9 e del PHQ-15 sono state rispettivamente di  $-2.04 \pm 3.14$  e  $-2.17 \pm 2.87$  nei trattati, di  $1.20 \pm 1.63$  e  $0.56 \pm 2.48$  nei controlli (entrambi,  $p<0.001$ ). Le modificazioni del K-MMSE e del Digit Span Forward sono state di  $1.25\pm1.26$  e  $0.92\pm1.02$  nel gruppo con Udenafil, di  $-0.52\pm1.19$  e  $-0.24\pm1.13$  nel gruppo con placebo (entrambi,  $p<0.001$ ), mentre non si sono osservate differenze significative tra trattati e controlli nelle prestazioni ad altri test neuropsicologici. Il dosaggio giornaliero con un PDE5-inibitore sembra migliorare cognitiv , depressione e somatizzazione, oltre alla funzione erettile nei pazienti con DE.*

### Commento

Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5) sono una classe di farmaci efficaci nel trattamento della disfunzione erettile. I pi  conosciuti, sono il Sildenafil, il Vardenafil e il Tadalafil – solitamente noti al pubblico con i loro nomi commerciali Viagra, Levitra e Cialis.

Diversi studi, condotti su modelli animali (principalmente il topo e il macaco) hanno mostrato che la somministrazione di un PDE5-inibitore   inoltre in grado di potenziare le funzioni cognitive – nello specifico la memoria e le capacit  di problem-solving – e di ridurre i comportamenti associati a stati depressivi. I risultati dei trial con l'essere umano sembrano essere pi  contraddittori: mentre la somministrazione di una singola dose di farmaco non sembra essere efficace rispetto al placebo, un precedente studio pilota non controllato, condotto Shim e collaboratori, ha indicato che il trattamento prolungato con Udenafil, un altro PDE5-inibitore induce un miglioramento significativo della cognitiv  in pazienti con DE.

Gli stessi autori hanno quindi pensato di confermare le loro osservazioni attraverso un trial pi  rigoroso.   stato quindi condotto uno studio, randomizzato e controllato in doppio cieco, per valutare gli effetti di un trattamento giornaliero a basso dosaggio con Udenafil, sulle capacit  cognitive, l'umore, i sintomi somatici – oltre che naturalmente sulla funzione erettile – di 60 pazienti di et  compresa tra 40 e 70 anni (et  media di circa 60 anni) con disfunzione erettile (DE) da lieve a severa. I pazienti inclusi, sono stati randomizzati –

cioè selezionati casualmente – a ricevere 50 mg del farmaco (gruppo dei trattati) oppure un placebo (gruppo dei controlli) per 8 settimane. I soggetti sono stati valutati prima dell'inclusione e al termine dei due mesi, utilizzando una serie di test validati (IIEF-5, K-MMSE Seoul Neuropsychological Screening Battery, PHQ-9, PHQ-15).

Il trial è stato condotto in doppio cieco – vale a dire che né i pazienti né i membri dello staff che hanno effettuato le valutazioni potevano sapere, per tutta la durata dello studio, chi stesse assumendo il farmaco e chi stesse assumendo il placebo – ed è stato completato dall'81,6% dei partecipanti. La maggior parte dei pazienti ha ben tollerato la terapia e non sono stati osservati gravi eventi avversi associati alla somministrazione di Udenafil.

Dopo otto settimane, il gruppo dei trattati con Udenafil ha mostrato un miglioramento significativo nelle scale di valutazione della DE, dei sintomi depressivi e somatici, della cognitività globale e nel Digit Span Forward, un test che misura le capacità di memoria a breve termine, rispetto ai pazienti che avevano assunto il placebo, mentre non si sono osservate differenze significative tra trattati e controlli nelle prestazioni agli altri test inclusi nella Seoul Neuropsychological Screening Battery, che hanno indagato la memoria a lungo termine, il linguaggio, l'attenzione, le capacità visuo-spaziali ed altre funzioni cognitive.

I risultati di questo trial hanno quindi replicato quelli del precedente studio pilota e sembrano indicare la riproducibilità sull'essere umano delle evidenze incoraggianti ottenute somministrando PDE5 inibitori a modelli animali.

Gli autori hanno concluso che la somministrazione giornaliera di Udenafil può migliorare le capacità cognitive, l'umore e la somatizzazione, così come la funzione erettile, nei pazienti con DE.

Lo Studio presenta numerose limitazioni: tra le principali: la scarsa numerosità del campione, composto esclusivamente da pazienti con DE senza disturbi cognitivi o depressione clinicamente significativi che avessero una partner, quindi presumibilmente eterosessuali; la limitata durata del trial e l'assenza di valutazioni di follow-up per verificare eventuali effetti a lungo termine del trattamento; la limitata rilevanza clinica (ancorchè significativa) del miglioramento nel gruppo dei trattati la MMSE, alla PHQ-9 e alla PHQ-15; e infine l'assenza di misure di neuroimaging funzionale, per verificare eventuali modificazioni dell'irrorazione sanguigna o del metabolismo del cervello. Tuttavia, il trial offre interessanti spunti di riflessione sull'utilizzo 'off-label' degli inibitori delle PDE5 per la cura delle problematiche neuropsichiche.

Un numero crescente, ancorchè limitato, di evidenze sembra indicare che, a livello cerebrale, patologie neurodegenerative e depressione possano essere associate a disfunzioni di vie metaboliche analoghe a quelle coinvolte nella disfunzione erettile. È quindi ipotizzabile che i farmaci utilizzati per il trattamento della DE possano avere degli effetti benefici anche su questo tipo di malattie.

Come noto, le demenze sono malattie ad altissima prevalenza, tanto che la percentuale di pazienti affetti tra gli over-65, raddoppia ogni 5 anni, fino ad interessare circa il 40% degli ultra-ottantacinquenni. I costi associati alle demenze sono elevatissimi, l'ultima indagine AIMA/Censis condotta nel 2006, ha calcolato un esborso totale pari a circa 60.000 € all'anno per persona, senza contare il prezzo del dolore, dell'ansia, della sofferenza fisica e psicologica del paziente e dei suoi familiari che, sebbene non monetizzabili, sono socialmente ed umanamente rilevanti. I farmaci attualmente impiegati per la cura delle demenze hanno solo effetti sintomatici, cioè non intervengono direttamente sulle cause della neurodegenerazione, ed è avvertita con urgenza crescente, anche a causa dell'invecchiamento progressivo della popolazione, l'identificazione di sostanze disease-modifying, cioè in grado di agire sui meccanismi che provocano la malattia.

Un meccanismo importante coinvolto nella funzione erettile, è quello che coinvolge la produzione di una sostanza chiamata guanosina monofosfato ciclico (cGMP), mediata dall'ossido nitrico (NO). Il NO, prodotto dalle cellule dell'endotelio che circondano i corpi cavernosi oppure dal sistema nervoso e poi trasportato alla muscolatura liscia del corpo cavernoso, stimola la produzione di cGMP, che a sua volta induce un rilassamento della muscolatura liscia, provocando un afflusso di sangue al pene e conseguentemente

l'erezione. La cGMP viene degradata da un'altra classe di sostanze, le fosfodiesterasi: gli inibitori delle fosfodiesterasi, in particolare della PDE5, contrastando questo meccanismo di distruzione, favoriscono il mantenimento di elevate concentrazioni di cGMP e di conseguenza il mantenimento dell'erezione.

Negli studi con modelli murini sani e geneticamente modificati per essere portatori della Malattia di Alzheimer (MA) – la principale forma di demenza – gli inibitori delle PDE5 si sono dimostrati efficaci nel favorire i processi cGMP-mediati coinvolti nel consolidamento delle informazioni in memoria e nel contrastare i meccanismi neurodegenerativi che conducono all'iperfosforilazione della proteina Tau e alla formazione di aggregati di Beta-Amiloide, vale a dire alle modificazioni patogenetiche che si associano alla MA. E' inoltre in fase di sperimentazione sull'essere umano l'utilizzo del Tadalafil per il trattamento della demenza vascolare, che è la seconda più comune causa di deterioramento cognitivo nell'anziano. Il PDE5-inibitore, che funziona dilatando i vasi sanguigni, potrebbe aiutare a contrastarla, aumentando l'afflusso di sangue al cervello e promuovendo meccanismi di neovascolarizzazione e neurogenesi.

Negli uomini di mezza età o anziani la DE e la depressione sono patologie relativamente comuni e spesso si presentano in comorbidità. La relazione tra queste due problematiche sembra essere bidirezionale: da una parte le difficoltà erettili possono rappresentare un sintomo della depressione o essere amplificate dal trattamento con antidepressivi; dall'altra, lo stress sperimentato in seguito al fallimento della funzione sessuale, può portare a una perdita di autostima e a stati ansioso-depressivi. Inoltre, fattori di rischio, come la presenza di malattie cardiovascolari, l'ipogonadismo, l'elevata assunzione di alcool e altri, possono essere eziologicamente relati a entrambe le disfunzioni.

Evidenze crescenti, seppur limitate, indicano un coinvolgimento dei pathway neuronali associati al NO nella depressione. Alcuni studi hanno mostrato che il trattamento con Vardenafil si associa ad una riduzione dei sintomi depressivi, e che questa riduzione è statisticamente significativa rispetto alla somministrazione di un placebo. D'altra parte, l'assunzione di un inibitore della PDE5, migliorando l'erezione, potrebbe ridurre l'ansia da prestazione, aumentando la fiducia in se stessi e promuovendo quindi un miglioramento del tono dell'umore 'secondario' rispetto al ripristino della funzione sessuale.

E' comunque improprio ritenere che i PDE5-inibitori attualmente in commercio possano rappresentare una strategia vincente contro la depressione e la demenza: tali farmaci non sono stati né progettati ad hoc per questo scopo né per il paziente anziano. Inoltre, al di là dei promettenti risultati ottenuti in vitro nei pochi trial finora condotti sugli animali e nei pochissimi studi sull'essere umano, è prematuro trarre alcuna conclusione in merito all'efficacia reale di questa classe farmacologica contro questo tipo di malattie.

Resta quindi al momento aperta la questione se il miglioramento della funzionalità neuro-psichica sia dovuto al potenziamento della funzionalità erettile o all'effetto diretto del farmaco. I risultati ottenuti dagli Autori sono comunque promettenti ed evidenziano che nei soggetti con DE il trattamento con PDE5-inibitori è efficace a più livelli, migliorando anche il tono dell'umore, la somatizzazione e la capacità cognitiva.

S.G. Di Santo

## ***Bibliografia***

Rutten K1, Basile JL, Prickaerts J, Blokland A, Vivian JA. Selective PDE inhibitors rolipram and sildenafil improve object retrieval performance in adult cynomolgus macaques. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Mar;196(4):643-8.

Goff DC1, Cather C, Freudenreich O, Henderson DC, Evins AE, Culhane MA, Walsh JP. A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Jan;202(1-3):411-7.

Shim YS1, Pae CU, Kim SW, Kim HW, Kim JC, Koh JS. Effects of repeated dosing with Udenafil (Zydena) on cognition, somatization and erection in patients with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res*. 2011 May-Jun;23(3):109-14.

Reneerkens OA1, Sambeth A, Ramaekers JG, Steinbusch HW, Blokland A, Prickaerts J. The effects of the phosphodiesterase type 5 inhibitor vardenafil on cognitive performance in healthy adults: a behavioral-electroencephalography study. *J Psychopharmacol*. 2013 Jul;27(7):600-8.

Reneerkens OA1, Rutten K, Steinbusch HW, Blokland A, Prickaerts J. Selective phosphodiesterase inhibitors: a promising target for cognition enhancement. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Jan;202(1-3):419-43.

McCabe MP1, Althof SE. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? *J Sex Med*. 2014 Feb;11(2):347-63.

Tomaz VS1, Cordeiro RC1, Costa AM1, de Lucena DF1, Nobre Júnior HV2, de Sousa FC1, Vasconcelos SM1, Vale ML3, Quevedo J4, Macêdo D5. Antidepressant-like effect of nitric oxide synthase inhibitors and sildenafil against lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice. *Neuroscience*. 2014 May 30;268:236-46.