

# Casi clinici

## Ischemia miocardica dopo assunzione di sildenafil: descrizione di due casi e revisione della letteratura

Mara Piccoli, Luigi Maria De Santis

UTIC-DEA I Livello, Ospedale "S. Giovanni Evangelista", Tivoli (RM)

### Key words:

Erectile dysfunction;  
Ischemic heart disease;  
Sildenafil.

Erectile dysfunction is a common condition in middle-aged and older men and frequently occurs in association with various chronic illnesses, particularly cardiovascular diseases. As there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity, clinicians should consider the patient's cardiovascular status before initiating any treatment for erectile dysfunction. This is particularly relevant for men with decreased exercise tolerance as a result of their ischemic heart disease.

We examined 2 patients with no history of cardiovascular disease suffering from myocardial ischemia after sildenafil administration. The literature about a correlation between sildenafil and coronary artery disease is reviewed.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1196-1198)

Ricevuto il 12 aprile  
2000; nuova stesura il  
3 luglio 2000; accettato  
l'11 luglio 2000.

### Per la corrispondenza:

Dr.ssa Mara Piccoli

Via E. Torelli Viollier, 153  
00157 Roma  
E-mail:  
mandimara@libero.it

### Introduzione

La disfunzione erettile è un problema comune in uomini con patologia cardiovascolare<sup>1,2</sup>. Infatti, entrambe le patologie presentano comuni fattori di rischio come età avanzata, diabete, fumo di sigaretta, talora depressione, ipertensione, e farmaci usati nel trattamento di quest'ultima<sup>2-5</sup>.

Quindi, date le connessioni tra le due patologie e poiché è presente un certo rischio cardiovascolare legato all'attività sessuale<sup>6,7</sup>, i medici considerano importante esaminare lo status cardiovascolare del paziente prima di cominciare un trattamento per disfunzione erettile. Infatti, un uomo con disfunzione erettile può avere almeno un fattore di rischio cardiovascolare ed un uomo con cardiopatia ischemica può avere o sviluppare successivamente una disfunzione erettile<sup>2</sup>.

Se è ormai noto che la terapia con sildenafil è controindicata in pazienti che assumono nitrati<sup>8</sup>, la valutazione cardiologica in pazienti asintomatici, anche se con numerosi fattori di rischio cardiovascolare, risulta ancora disomogenea nella sua attuazione. Gli autori vogliono discutere 2 casi in cui i pazienti senza precedenti anamnestici di angina, ma con vari fattori di rischio cardiovascolare, in concomitanza con l'attività sessuale e l'assunzione di sildenafil hanno presentato ischemia miocardica.

### Descrizione dei casi

**Caso 1.** D.A., maschio di 48 anni, con familiarità per cardiopatia ischemica, forte fumatore (30 sigarette/die), dislipidemico, giunge alla nostra osservazione per la comparsa nelle prime ore del mattino di violento dolore retrosternale associato a sudorazione algida, insorto dopo rapporto sessuale ed assunzione di sildenafil 50 mg. In precedenza, nessuna sintomatologia anginoso. La terapia con sildenafil era stata prescritta senza valutazione cardiologica per una riferita "ridotta potenza sessuale".

Non è stato possibile definire l'intervallo intercorso tra l'ultima assunzione di sildenafil e l'insorgenza di tali sintomi, per l'atteggiamento reticente del paziente.

Il reperto obiettivo era nei limiti, pressione arteriosa 120/80 mmHg; all'ECG, onda di lesione in sede inferiore (Fig. 1).

Trattato con trombolisi sistemica, non si osservava successivamente rialzo enzimatico. Il paziente posto in terapia con diltiazem, metoprololo ed acido acetilsalicilico, veniva inviato a coronarografia che documentava malattia dell'arteria discendente anteriore, coinvolgente D1, e della discendente posteriore; successivamente veniva eseguita angioplastica coronarica sulla discendente anteriore senza posizionamento di stent.

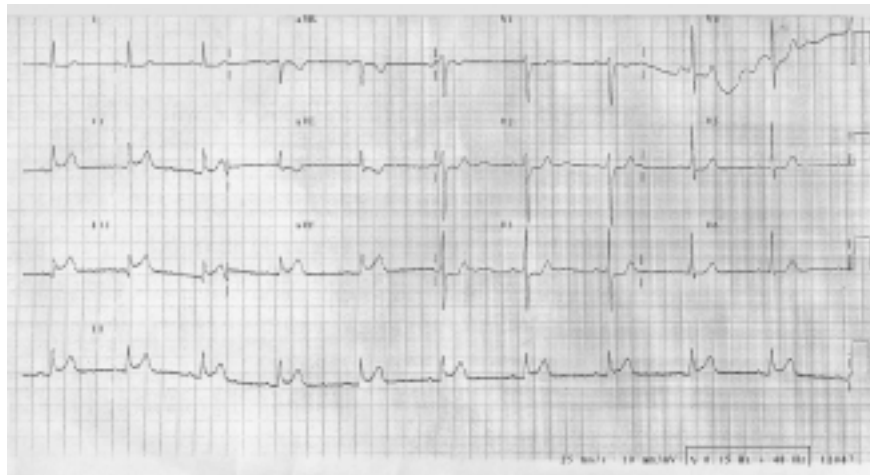


Figura 1. ECG all'ingresso del paziente descritto nel caso 1.

Attualmente il paziente è asintomatico in terapia con diltiazem, metoprololo, antiaggreganti e simvastatina.

**Caso 2.** S.R., maschio di 48 anni, diabetico, obeso, forte fumatore (35-40 sigarette/die), con ipertensione lieve e dislipidemia, in terapia domiciliare con verapamil, acido acetilsalicilico, L-tiroxina per gozzo, atorvastatina ed ipoglicemizzanti, assumeva sildenafil 50 mg fino al dosaggio di 100 mg per disfunzione erettile legata al diabete. Dopo l'inizio di tale terapia, riferiva insorgenza di precordialgie in occasione di stress emotivi. Eseguiva controllo cardiologico comprensivo di ecocardiogramma e test ergometrico risultati nella norma. La sintomatologia non veniva definita di origine cardiaca e pertanto non veniva prescritta terapia con nitrati sublinguali.

Giungeva alla nostra osservazione per insorgenza di forte dolore epigastrico e retrosternale, irradiato al braccio sinistro, durato circa 2 ore, con riscontro tardivo di ischemia anteriore all'ECG (Fig. 2) e rialzo enzimatico. L'ultima assunzione di sildenafil risaliva a 48 ore prima. Successivo decorso asintomatico e privo di complicanze. Posto in terapia con metoprololo, nitrati, acido acetilsalicilico ed enalapril, veniva inviato ad esame coronarografico che evidenziava malattia di tre vasi coronarici. Veniva sot-

toposto pertanto a bypass aortocoronarico con mammaria interna su discendente anteriore e primo ramo diagonale e graft di safena su ramo marginale e coronaria destra.

Successivo decorso regolare, tranne che per un lento consolidamento della ferita sternale in relazione alla patologia diabetica.

### Discussione

Sildenafil è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 indicato come trattamento per via orale della disfunzione erettile di varie eziologie<sup>9</sup>, con provata efficacia e buona tolleranza, data la bassa percentuale di sospensione del farmaco per effetti collaterali<sup>10</sup>. Jackson et al.<sup>11</sup>, in uno studio su 8 pazienti con cardiopatia ischemica stabile hanno esaminato gli effetti emodinamici di sildenafil mediante cateterismo di Swan-Ganz. Una dose totale di 40 mg di sildenafil è stata somministrata endovena. La pressione arteriosa sistolica e diastolica media a riposo sono diminuite del 6 e dell'11% rispetto ai valori basali. Si sono osservate anche riduzioni nei valori medi di pressione atriale destra, pressione polmonare, pressione di incuneamento polmonare e dell'output cardiaco.

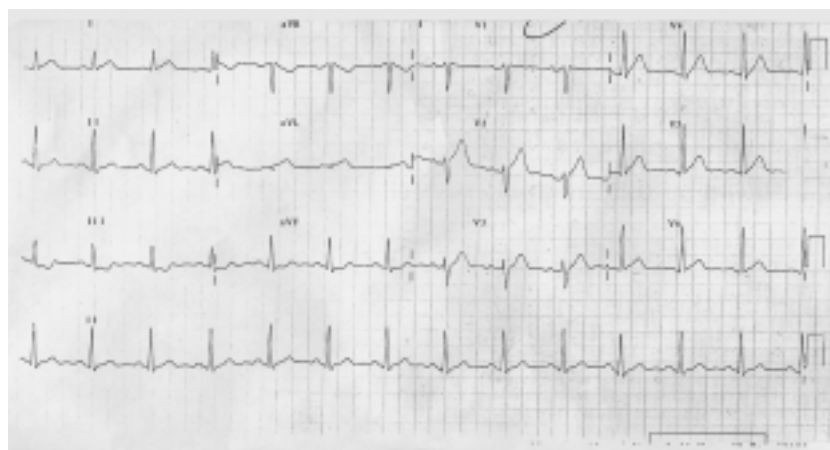


Figura 2. ECG all'ingresso del paziente descritto nel caso 2.

Mentre nei primi studi i pazienti con patologia cardiovascolare venivano esclusi, successivamente è stata evidenziata in pazienti con cardiopatia ischemica stabile un'incidenza globale di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico acuto, angina instabile) del 7% in coloro che assumevano sildenafil e del 10% in quelli che assumevano placebo<sup>12,13</sup>. I risultati di questa subanalisi indicano che sildenafil è ben tollerato nei pazienti con cardiopatia ischemica che non assumono nitrati, sebbene si tratti, come sottolineato dagli stessi autori, di un'analisi retrospettiva, senza la potenza statistica necessaria per valutare l'incidenza di effetti collaterali in pazienti con e senza cardiopatia ischemica. Nell'analisi degli studi clinici sul sildenafil in fase II/III<sup>14</sup> è stato evidenziato che l'incidenza di infarto miocardico è risultata di 1.7/100 pazienti/anno di trattamento in pazienti che assumevano sildenafil in studi in doppio cieco, di 1.4/100 pazienti/anno in quelli che ricevevano placebo e di 0.7/100 pazienti/anno in studi aperti. Per quanto riguarda i dati sulla mortalità, nei pazienti trattati si ha un'incidenza pari a 0.53/100 pazienti/anno. Ulteriori analisi mostrano che delle 26 morti nei pazienti trattati con sildenafil, 14 risultano di origine cardiaca (infarto miocardico acuto, morte improvvisa). Nel gruppo placebo, la mortalità era pari a 0.57/100 pazienti/anno. Resta da segnalare che nessun caso di infarto miocardico, stroke o morte è stato considerato correlato al trattamento con sildenafil. Anche i dati che vengono riferiti in questo lavoro non intendono correlare il trattamento con sildenafil con l'insorgenza di ischemia miocardica.

Restano in ogni modo aperte alcune problematiche per attuare con sicurezza la terapia con sildenafil in pazienti con cardiopatia ischemica, soprattutto in quei pazienti asintomatici ma con numerosi fattori di rischio cardiovascolare. Come descritto nel secondo caso, lo screening cardiologico si è rivelato insufficiente; in casi selezionati, si potrebbe proporre l'utilizzo di metodiche di stress imaging per un più sicuro approccio al paziente. Date le attuali conoscenze, che confermano una provata efficacia ed una buona tolleranza del farmaco, resta comunque fondamentale il ruolo del medico che dovrà valutare nei soggetti con cardiopatia ischemica il rischio connesso con l'attività sessuale, con gli effetti vasodilatatori del farmaco, e l'interazione tra i due, in modo da identificare quel ristretto sottogruppo di pazienti da indirizzare eventualmente ad ulteriori approfondimenti diagnostici e consentire così una sempre più sicura prescrizione del sildenafil.

## Riassunto

La disfunzione erettile è un'affezione abbastanza comune negli uomini di media età, di origine multifattoriale e frequentemente associata ad altre patologie, in particolare alla patologia cardiovascolare. Poiché esiste un rischio cardiovascolare, seppur basso, connesso all'attività sessuale, prima di ogni trattamento per disfunzione eret-

tile deve essere valutata la condizione cardiovascolare basale del paziente. Questo è particolarmente importante nei soggetti con ridotta tolleranza allo sforzo, conseguente ad una cardiopatia ischemica nota.

Gli autori hanno esaminato 2 pazienti, senza precedenti clinici di cardiopatia ischemica, che hanno presentato ischemia miocardica dopo terapia con sildenafil. Segue una revisione della letteratura con particolare attenzione alle problematiche dei pazienti con cardiopatia ischemica che necessitano di terapia con sildenafil.

*Parole chiave:* Disfunzione erettile; Cardiopatia ischemica; Sildenafil.

## Bibliografia

1. Age and sexual outlet. In: Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, eds. Sexual behavior in the human male. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1948: 218-62.
2. Feldmann HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
3. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for atherosclerosis in the hypogastric-cavernous arterial bed of men with arteriogenic impotence. *J Urol* 1991; 145: 759-63.
4. Araiyo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinley J. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 1998; 60: 458-65.
5. Hippisley-Cox J, Fielding K, Pringle M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men: population based case-control study. *BMJ* 1998; 16: 1714-9.
6. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405-9.
7. De Busk RF. Sexual activity triggering myocardial infarction. One less thing to worry about. *JAMA* 1996; 275: 1447-8.
8. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood pressure lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 5A): 21C-28C.
9. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-404.
10. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10: 69-74.
11. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 5A): 13C-20C.
12. Conti RC, Pepine CJ, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 5A): 29C-34C.
13. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 5A): 35C-44C.
14. Food and Drug Administration Website. Postmarketing safety of sildenafil citrate (Viagra). Available at: <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm>.