



## Aggiunta di sildenafil a epoprostenolo nell'ipertensione arteriosa polmonare

Data 02 settembre 2009  
Categoria cardiovascolare

Le terapie attualmente disponibili per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare comprendono prostacicline e loro analoghi, antagonisti dei recettori dell'endotelina ed inibitori della fosfodiesterasi. Nonostante i progressi registrati negli ultimi anni, il trattamento basato sull'impiego di un solo farmaco non è ancora soddisfacente e quindi si è cercato di disegnare delle strategie terapeutiche che associassero farmaci con meccanismi d'azione differenti per ottenere un effetto additivo o sinergico. Molte terapie combinate, però, sono state valutate quasi esclusivamente in studi non controllati ed in aperto.

Per valutare efficacia e sicurezza dell'aggiunta di sildenafil per via orale ad un trattamento cronico con epoprostenolo per via endovenosa è stato condotto (tra il luglio 2003 ed il gennaio 2006, compreso il periodo di follow-up) un trial multicentrico (46 centri ospedalieri od universitari, tra cui 1 italiano), della durata di 16 settimane, randomizzato in doppio cieco e controllato verso placebo ( **Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil, PACES** ). Lo screening dei pazienti è stato effettuato nei 21 giorni antecedenti l'avvio dello studio, seguito da una visita al basale e da controlli a 4, 8, 12 e 16 settimane. I pazienti che hanno completato lo studio e quelli che hanno richiesto modifiche alla dose di epoprostenolo a causa di un deterioramento clinico (completate cioè le 16 settimane di valutazione, hanno ricevuto almeno 4 settimane di trattamento) sono stati considerati eleggibili per uno studio di follow-up in aperto.

Sono stati reclutati pazienti (età  $\geq 18$  anni; 16 anni per gli USA) con diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare (idiopatica, familiare, secondaria all'uso di anoressizzanti, a malattie del connettivo o ad interventi chirurgici per la correzione di shunt congeniti aorto-polmonari eseguiti almeno 5 anni prima). I pazienti dovevano essere in trattamento cronico con epoprostenolo da almeno 3 mesi, con stabilizzazione della dose da almeno 4 settimane prima della randomizzazione. Sono stati esclusi i pazienti con un test del cammino dei 6 minuti inferiore a 100 metri o superiore a 450 metri o quelli in cui questo test era influenzato da fattori diversi dall'ipertensione arteriosa polmonare. Sono stati esclusi anche i pazienti che avevano modificato la dose di epoprostenolo nelle 4 settimane antecedenti la randomizzazione e quelli in trattamento con bosentan, nitrati o farmaci donatori di nitrossido. Non sono rientrati nello studio i pazienti con ipertensione polmonare secondaria a cause diverse da quelle previste, i pazienti con patologie cardiovascolari, retinopatia, BPCO o insufficienza epatica grave, le gestanti e le donne in allattamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o sildenafil (secondo un rapporto 1:1) 20 mg/3 volte/die gradualmente aumentati a 40 e 80 mg/3 volte/die (in base al grado di tollerabilità) ad intervalli di 4 settimane. Se il paziente non tollerava l'aumento di dose, poteva ridurla e mantenerla al dosaggio stabilito per tutta la durata dello studio. Su 265 pazienti, 256 pazienti (123 nel gruppo placebo e 133 nel gruppo sildenafil) hanno completato lo studio.

L'outcome primario era la variazione della capacità di esercizio misurata con il test del cammino dei 6 minuti a 16 settimane, mentre gli outcome secondari comprendevano valutazioni emodinamiche, tempo di peggioramento clinico (definito in termini di decesso, ricovero per ipertensione polmonare, inizio della terapia con bosentan o variazioni della dose di epoprostenolo  $>10\%$  per deterioramento clinico) ed il Borg Dyspnea Score autovalutato dai pazienti dopo aver completato il test dei 6 minuti. Gli effetti del trattamento sugli end point secondari sono stati valutati solo se era stato osservato un effetto statisticamente significativo nell'outcome primario. Tutti i pazienti sono stati seguiti per la valutazione della sicurezza 30 e 40 giorni dopo l'ultima dose di sildenafil e 6 mesi ed un anno dopo l'interruzione o la conclusione dello studio.

I 2 bracci dello studio avevano caratteristiche al basale simili, l'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica è stata la diagnosi più frequente e la maggior parte dei pazienti (68%) percorreva una distanza al basale  $\geq 325$  metri; nonostante l'alta percentuale di pazienti con patologia di stadio avanzato, l'output cardiaco al basale era migliore di quanto previsto, suggerendo un effetto benefico del trattamento con epoprostenolo.

Nei pazienti randomizzati a sildenafil è stato registrato un aumento (aggiustato verso placebo) di 28,8 metri (CI 95% 13,9-43,8 metri) nel test del cammino dei 6 minuti; il miglioramento era più evidente nei pazienti con distanze al basale  $\geq 325$  metri.

L'aggiunta di sildenafil alla monoterapia con epoprostenolo ha migliorato la variazione della pressione arteriosa polmonare media di  $-3,8$  mmHg (da  $-5,6$  a  $-2,1$  mm Hg), l'output cardiaco di  $0,9$  L/min ( $0,5$ - $1,2$  L/min) ed il tempo di peggioramento clinico, con una percentuale più piccola di pazienti che sono andati incontro a peggioramento nel gruppo sildenafil (0,062) rispetto a placebo (0,195) alla 16a settimana ( $p=0,002$ ). La qualità di vita è migliorata nei pazienti in terapia combinata rispetto alla monoterapia con epoprostenolo, senza ripercussioni sulla scala di Borg.

Quattordici (11%) pazienti del gruppo placebo e 7 del gruppo sildenafil hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi, 128 pazienti del gruppo placebo hanno segnalato 736 eventi avversi rispetto ai 124 pazienti con sildenafil che ne hanno segnalati 960.



Tra gli effetti avversi più comunemente associati a sildenafil, i più frequenti sono stati: cefalea (57% vs 34% del placebo), dispepsia (16 vs 2%), dolore alle estremità (25% vs 18%) e nausea (25% vs 18%). Sebbene questi eventi siano risultati più frequenti nel gruppo randomizzato a sildenafil, in questo gruppo sono stati registrati (rispetto a placebo) meno eventi avversi gravi, decessi od interruzioni permanenti dello studio.

La maggior parte degli eventi è stata classificata come lieve-moderata; 39 (30%) pazienti randomizzati a placebo e 29 (22%) a sildenafil hanno avuto eventi avversi gravi, ma gli autori li hanno considerati come possibilmente correlati al trattamento solo in 2 pazienti del gruppo placebo (1 caso di tachicardia, peggioramento dell'ipossia e della dispnea ed 1 caso di ascite) e 3 pazienti nel gruppo sildenafil (1 caso di ipossia e 2 di ipotensione).

Nel gruppo placebo, 138 eventi avversi correlati al trattamento sono stati segnalati da 61 pazienti (47%) rispetto ai 290 segnalati da 92 pazienti (69%) del gruppo sildenafil (differenza di 22 punti percentuali).

L'aggiunta di sildenafil ad un regime terapeutico a base di epoprostenolo ha determinato un miglioramento relativo di 29 metri nella capacità di compiere esercizio dopo 16 settimane. Questo miglioramento non è stato isolato, ma si è associato a cambiamenti positivi in diversi end point secondari, come i parametri emodinamici, il tempo di peggioramento e la qualità di vita.

L'aggiunta di sildenafil ad un trattamento a dosi stabilizzate di epoprostenolo ha determinato (rispetto alla monoterapia con epoprostenolo) un beneficio emodinamico, compresi una modesta riduzione della pressione arteriosa polmonare, un miglioramento dell'output cardiaco ed una conseguente sostanziale riduzione della resistenza vascolare polmonare calcolata.

Inoltre, i pazienti dei 2 bracci presentavano, alla fine della 16a settimana, score della scala di Borg identici, suggerendo che i pazienti che ricevono la terapia combinata possono camminare di più rispetto a quelli in monoterapia, ma con lo stesso grado di percezione dell'esercizio.

Lo studio presenta una serie di limitazioni tra cui l'esclusione dei pazienti con ipertensione polmonare associata ad altre cause (HIV, ipertensione portale e shunt congeniti aorto-polmonari non corretti). È importante chiarire che i benefici del trattamento sono stati osservati in pazienti esposti a sildenafil 80 mg/3 volte/die, la maggior parte dei quali (79,9%) aveva raggiunto questa dose all'8a settimana.

La dose al momento approvata per il sildenafil (20 mg) non è stata studiata e potrebbe non essere corretto estrapolare ad essa i risultati di questo studio. I dati riportati riguardano inoltre una terapia a breve termine, mentre non si hanno dati di efficacia e sicurezza relativi a trattamento a lungo termine.

I risultati di questo studio confermano quanto già rilevato da precedenti studi in aperto non controllati, in cui i pazienti erano stati trattati con successo con sildenafil in associazione ad altre terapie (es. iloprost, epoprostenolo, bosentan, beraprost). Presi insieme, questi dati indicano che il sildenafil potrebbe essere usato in associazione ad epoprostenolo nell'ambito di un regime di trattamento multiplo per migliorare la capacità di esercizio in pazienti con ipertensione polmonare senza un apparente incremento di eventi avversi, soprattutto in pazienti stabilizzati che rimangono sintomatici nonostante il trattamento cronico con epoprostenolo. Tuttavia, questi risultati non possono essere estrapolati ai più comuni setting clinici.

### **Conflitto di interesse**

Lo studio è stato finanziato da Pfizer, Sandwich, United Kingdom.

### **Dottoressa Maria Antonietta Catania**

### **Riferimentobibliografico**

Simonneau G et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med 2008; 149: 521-30.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)[/url]