

Ocena wpływu sildenafilu na parametry hemodynamiczne krążenia płucnego i wydolność fizyczną u chorych z przewlekłą skurczową niewydolnością serca z towarzyszącym ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym

Effect of sildenafil on haemodynamic parameters of pulmonary circulation and physical capacity in patients with systolic chronic heart failure with secondary severe pulmonary hypertension

Krystian Josiak^{1, 2}, Ewa Inorowicz², Jolanta Petruk-Kowalczyk², Elżbieta Kremis², Jakub Wilczyński², Robert Zymliński², Jan Biegus², Ewa Jankowska^{1–3}, Waldemar Banasiak², Piotr Ponikowski^{1, 2}

¹Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

²Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

³Zakład Antropologii, Polska Akademia Nauk, Wrocław

WSTĘP

Poniżej przedstawiono wyniki otwartej próby klinicznej oceniające wpływ leczenia sildenafiliem na parametry hemodynamiczne i wydolność fizyczną u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca (HF) ze współistniejącym wtórnym nadciśnieniem płucnym.

Występujące u chorych z HF podwyższenie ciśnienia napełniania lewej komory powoduje bierny wzrost żylnego ciśnienia płucnego, który często, w wyniku dysregulacji napięcia naczyń płucnych spowodowanej wzrostem stężeń endoteliny-1 i spadkiem uwalniania tlenu azotu, prowadzi do reaktywnego zwiększenia płucnego oporu naczyniowego i rozwoju wtórnego nadciśnienia płucnego [1]. Wtórne nadciśnienie płucne występuje u co najmniej 2/3 chorych z ciężką przewlekłą HF i wiąże się z nasileniem objawów, obniżeniem wydolności wysiłkowej (efekt zwiększenia obciążenia następczego prawej komory) oraz zwiększoną śmiertelnością i chorobowością [1], a standardowa farmakoterapia stosowana w HF praktycznie nie koryguje nadciśnienia płucnego. Po-

tencjalną opcją terapeutyczną u chorych z nadciśnieniem płucnym wtórnym do HF może się okazać leczenie ukierunkowane na poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego w łożysku płucnym poprzez zwiększenie obniżonej w HF biodostępności tlenu azotu. Takie działanie wykazuje doustny selektywny inhibitor fosfodiesterazy typu 5 — sildenafil. Lek ten poprzez stymulację szlaku NO/cGMP wywiera względnie selektywne działanie wazodylacyjne w stosunku do tętnic płucnych, wpływa również antyproliferacyjnie i proapoptotycznie, co może prowadzić do odwrócenia ich patologicznej przebudowy, a także bezpośrednio zwiększa kurczliwość przeciążonej prawej komory [2–4].

METODY

Badanie zaplanowano jako otwartą próbę kliniczną bez kontroli placebo. Kryteria włączenia obejmowały: wiek > 18. rż., objawową zaawansowaną HF na tle dysfunkcji skurczowej lewej komory (LVEF < 40%) współistniejącą z ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym (średnie ciśnienie w tętnicy płuc-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Krystian Josiak, Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, ul. Weigla 5, 50–981 Wrocław, e-mail: krystian85@hotmail.com

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

nej ≥ 45 mm Hg) oraz stabilizację kliniczną, tj. brak istotnych zmian w farmakoterapii podczas poprzedzających 4 tygodni. Jako kryteria wyłączające przyjęto natomiast: ostry zespół wieńcowy, zabieg PCI lub CABG oraz udar mózgu podczas poprzedzających 6 miesięcy, potwierdzoną zatorowość płucną, konieczność doraźnego stosowania nitratów ze względu na objawy dławicy, skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mm Hg, ciężką niewydolność nerek lub wątroby, ciężką POChP lub chorobę śródmiąższową płuc, czynną chorobę wrzodową żołądka lub/i dwunastnicy, choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, choroby zwyrodnieniowe siatkówki i dziedziczną nietolerancję galaktozy (otoczka preparatu). Ze wstępnie rozważanych 12 osób do badania zakwalifikowano ostatecznie 5 chorych ze stabilną zaawansowaną skurczową przewlekłą HF (4 mężczyzn, w wieku śr. 59 ± 6 lat, etiologia niedokrwienna 3/5, LVEF śr. $24 \pm 7\%$, 4 chorych w III klasie NYHA, 1 chory w II klasie NYHA, ale z nawracającymi dekompenzacjami i kacheksją sercową) z wtórnym ciężkim nadciśnieniem płucnym (średnie ciśnienie płucne: $45,8 \pm 0,7$ mm Hg). Pozostali pacjenci nie zostali włączeni do badania z powodu zbyt niskiego ciśnienia tętniczego (3), zbyt niskiego średniego ciśnienia płucnego w pomiarze inwazyjnym (3) bądź podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc (1). U wszystkich chorych wykonano: cewnikowanie prawego serca za pomocą cewnika Swana i Ganza z pomiarem ciśnień w tętnicy płucnej, ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP) oraz rzutu serca. Obliczono płucny (PVR) i systemowy (SVR) opór naczyniowy, a także wykonano próbę spirometryczną, test 6-minutowego marszu, badanie echokardiograficzne i pomiar stężenia NT-proBNP w osoczu. Badania przeprowadzono przed terapią oraz po 8-tygodniowym leczeniu sildenafilem w dawce 3 x dziennie 20 mg *p.o.* Po podaniu pierwszej dawki leku przeprowadzono dodatkowo cewnikowanie prawego serca. Wszyscy chorzy wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu, a protokół zaakceptowała Komisja Bioetyczna.

WYNIKI

Po podaniu pojedynczej dawki sildenafilu (20 mg *p.o.*) u wszystkich chorych zaobserwowano spadek PVR, mPAP, PCWP i SVR oraz wzrost wskaźnika sercowego (CI). U 4 pacjentów stwierdzono nieistotny klinicznie spadek średniego ciśnienia tętniczego. Lek nie wpływał na częstość akcji serca.

Ośmiotygodniowe leczenie sildenafilem spowodowało obniżenie u wszystkich chorych PVR, mPAP i SVR oraz wzrost CI. U wszystkich badanych odnotowano również istotną poprawę tolerancji wysiłku fizycznego (wzrost szczytowego zużycia tlenu i wydłużenie dystansu 6-minutowego marszu), a także spadek stężenia NT-proBNP. Leczenie wiązało się z niewielkim, nieistotnym klinicznie obniżeniem średniego ciśnienia tętniczego i nie wpływało na częstość akcji serca i frakcję wyrzutową lewej komory.

U 1 chorego (mężczyzna, 60 lat, pozapalne uszkodzenie mięśnia sercowego) z ciężką HF, którego kandydaturę do transplantacji serca rozważano, i niezakwalifikowanego do tego zabiegu z powodu ciężkiego nieodwracalnego nadciśnienia płucnego (PVR 7,8 j. Wooda, gradient transpulmonalny 22 mm Hg, bez istotnego spadku w testach odwracalności z iloprostem i lewosimendanem), po 8-tygodniowym leczeniu sildenafilem zaobserwowano znaczny spadek mPAP, PVR i gradientu transpulmonalnego (PVR 2,2 j. Wooda, gradient transpulmonalny 9 mm Hg). Umożliwiło to kwalifikację tego pacjenta do przeszczepienia serca.

Leczenie sildenafilem w badanej grupie było bezpieczne. Żaden chory nie zaprzestał przyjmowania leku ani nie zgłaszał występowania działań niepożądanych. U żadnego z pacjentów w trakcie terapii nie doszło również do dekompensacji układu sercowo-naczyniowego.

OMÓWIENIE

W badanej grupie sildenafil podany w jednorazowej dawce 20 mg wywierał korzystny ostry wpływ na parametry hemodynamiczne krążenia płucnego wyrażony spadkiem PVR i mPAP przy równoczesnym wzroście CI i braku istotnego klinicznie spadku ciśnienia tętniczego. Podobne efekty zaobserwowali również inni autorzy, którzy oceniali wpływ jednorazowej dawki leku (większej niż w obecnym badaniu — 50 mg) na parametry hemodynamiczne krążenia płucnego w grupach liczących od kilkunastu do kilkudziesięciu chorych, chociaż wpływ na wielkość CI był zmienny, co prawdopodobnie wynikało z różnego stopnia zaawansowania HF u badanych pacjentów [5–8]. Na szczególną uwagę zasługuje, zaobserwowany u wszystkich badanych spadek PCWP, albowiem, szczególnie u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca, można by się obawiać, że zwiększony w wyniku rozszerzenia łożyska płucnego napływ krwi do napętniającej się pod zwiększonym ciśnieniem lewej komory doprowadzi do jego istotnego wzrostu czy nawet obrzęku płuc, którego wystąpienie opisywano w takiej sytuacji po podaniu tlenu azotu. Redukcja ciśnienia i oporu płucnego przy równoczesnym spadku ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze stanowiłyby więc niewątpliwą zaletę leku.

Spadek ciśnienia i oporu płucnego i wzrost wskaźnika sercowego utrzymywały się również po 8-tygodniowym leczeniu sildenafilem, co jest zgodne z wynikami przeprowadzonych wcześniej przez innych autorów prób klinicznych kontrolowanych placebo [6, 7]. Efekt ten wydaje się szczególnie korzystny u opisanego pacjenta z ciężką HF i ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym. Leczeniem z wyboru byłaby bowiem w takiej sytuacji transplantacja serca, jednak brak obniżenia oporu płucnego mimo stosowania klasycznych wazodylatorów wyklucza z przeprowadzenia przeszczepu serca i nakazuje rozważenie przeszczepienia serca i płuc, a więc metody, której dostępność jest bardzo ograniczona

i która wiąże się ze znacznie większym odsetkiem wczesnych niepowodzeń. Leczenie sildenafilem mogłoby więc stanowić nową szansę na kwalifikację do transplantacji serca dla pacjentów z zaawansowaną HF wcześniej wyłączonych z powodu ciężkiego nadciśnienia płucnego.

Efekty przewlekłego leczenia sildenafilem dotychczas oceniano w 2 badaniach klinicznych obejmujących po kilkudziesięciu chorych i podobnie jak w obecnej próbie obejmują one, oprócz poprawy parametrów hemodynamicznych, znaczną poprawę wydolności wysiłkowej wyrażoną wzrostem szczytowego zużycia tlenu i dystansu 6-minutowego marszu [6, 7]. Wpływ ten ma niewątpliwie szczególnie duże znaczenie w aspekcie leczenia chorych z zaawansowaną HF, u których nietolerancja wysiłku fizycznego, w tym duszność przy niewielkim wysiłku, stanowi jeden z najbardziej uciążliwych objawów znacznie pogarszających jakość życia. Poprawa tolerancji wysiłku fizycznego w wyniku leczenia sildenafilem jest prawdopodobnie wynikiem co najmniej kilku różnych mechanizmów obejmujących spowodowaną spadkiem PVR poprawę perfuzji płuc, poprawę dyfuzji gazów oddechowych przez błonę pęcherzykowo-włośniczkową związaną ze zwiększoną biodostępnością tlenu azotu na poziomie śródłonek kapilar płucnych, a także wzrostu rzutu serca [9]. Obserwowany po leczeniu u wszystkich badanych osób spadek odpowiadzi wentylacyjnej na wysiłek wyrażony jako zmniejszenie nachylenia krzywej opisującej wentylację (VE) jako funkcję produkcji CO₂ (VE-VCO₂ slope) sugeruje ponadto możliwość hamujący wpływ terapii sildenafilem na odruch z ergoreceptorów mięśni szkieletowych, których nadmierna aktywacja stanowi istotną przyczynę duszności i nietolerancji wysiłku fizycznego u chorych z HF [10, 11].

PODSUMOWANIE

Uzyskane wyniki sugerują, że leczenie sildenafilem jest bezpieczne i poprawia parametry hemodynamiczne oraz wydolność wysiłkową u chorych z zaawansowaną skurczową HF i współistniejącym ciężkim nadciśnieniem płucnym, dlatego

mogłoby stanowić nową atrakcyjną opcję terapeutyczną dla tych pacjentów. Jednak ze względu na małą liczebność badanej grupy i otwarty charakter próby, wyniki te należy traktować jako wstępne, wymagające weryfikacji u większej liczby chorych i w modelu zaslepionym z kontrolą placebo.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Mores DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. The role of endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*, 2000; 102: 1718–1723.
2. Burnett AL. Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 29M–31M.
3. Wharton J, Strange JW, Moller GM et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary arterial cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 105–113.
4. Nagendran J, Archer AL, Soliman D et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*, 2007; 116: 238–248.
5. Lewis GD, Lachman J, Camuso J et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*, 2007; 115: 59–66.
6. Lewis GD, Shah R, Shahzad K et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2007; 116: 1545–1562.
7. Guazzi M, Samaja M, Arena R et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 2136–2144.
8. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F et al. The effects of phosphodiesterase inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 2339–2348.
9. Guazzi M. Sildenafil and phosphodiesterase-5 inhibitors for heart failure. *Cur Heart Fail Rep*, 2008; 5: 110–114.
10. Blum A. Treating heart failure with sildenafil. *Congest Heart Fail*, 2009; 15: 181–185.
11. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*, 2001; 104: 2324–2330.