

CZU: 616.24-036.12-06:616.12-008.331.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.49>

INEFICACITATEA SILDENAFILULUI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE IDIOPATICE

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. şt. med., conf. cerc.

Serghei PISARENCO, dr. hab. şt. med., şef laborator

Iurie SIMIONICĂ, dr. şt. med., conf. cerc.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,

Chişinău, Republica Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

S-a studiat efectul monoterapiei cu inhibitorul selectiv al fosfodiesterazei Sildenafil asupra stării clinice şi funcţionale la pacientă de 21 ani cu hipertensiune pulmonară primară (idiopatică) severă. Sildenafil a fost administrat în doză 50-100 mg/zi în perioada de 4 luni, starea clinică şi funcţională a pacientei a fost estimată iniţial şi după fiecare lună de tratament. Analiza retrospectivă a parametrilor hemodinamicii centrale şi cei pulmonare n-a relevat dinamică pozitivă pe nici un indice cercetat, fenomenul acesta poate fi explicat cu refractaritatea individuală a pacientei la acest grup de medicamente.

Cuvinte cheie: hipertensiune pulmonară idiopatică, sildenafil, hemodinamică pulmonară.

Summary. Inefficacy of Sildenafil treatment of idiopathic pulmonary hypertension.

There were studied effects of phosphodiesterase inhibitor Sildenafil on clinical and functional status in young patient with severe primary pulmonary hypertension. Sildenafil was applied in dose of 50-100 mg daily for 12 weeks, clinical and functional status were estimated initial and after every month of treatment. The retrospective analysis do not detected any positive dynamics in all estimated parameters, this phenomena may be explained by individual patient refractivity on this group of medicine.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, sildenafil, pulmonary haemodynamics.

Резюме. Неэффективность Силденафила в лечении идиопатической легочной гипертензии.

Изучена эффективность монотерапии селективного ингибитора фосфодиэстеразы Силденафила у пациентки 21 года с идиопатической (первичной) легочной гипертензией. Силденафил назначался в дозе 50-100 мг/сут в течение 4 месяцев, клинические и функциональные показатели исследовались исходно и после каждого месяца лечения препаратом. Ретроспективный анализ полученных показателей центральной и легочной гемодинамики не выявил достоверной позитивной динамики ни по одному из исследованных параметров.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, силденафил, легочная гемодинамика.

Introducere.

Hipertensiune pulmonară idiopatică (HPI) este diagnosticată în cazul, dacă la cateterismul cardiac drept presiunea medie în artera pulmonară (AP) depăşeşte 25 mmHg în repaos sau > 30 mmHg la efortul fizic, cu condiţie, că valorile presiunii arteriale pulmonare „blocate” (PCB) sau presiune telediastolică în ventriculul stâng ≤ 15 mmHg, iar rezistenţa vasculară pulmonară - > 3 un. Wood (sau $240 \text{ dyn}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}^{-5}$) [2, 5, 10]. Frecvenţa HPI (primare, HPP) în populaţia generală este 1-2 pacienţi/1 milion/an. Predilecţia este semnificativă pentru femei (raportul femei/bărbaţi este 2:1 [2, 10], în unele studii 9:1) cu vârsta între 20-40 ani. Formele familiale (congenitale) au fost înregistrate (după datele S. Rich) la 7% din toţi pacienţii cu HPI [3, 7, 12]. Durata maladiei la pacienţi cu HPI pe larg variază: există progresare rapidă cu termenul de 6 luni de la debutul bolii [5, 6], sunt descrise cazuri despre HPI cu durata maladiei de la 20 până la 38 ani [6, 7]. Mai mult că atât, au fost înregistrate cazuri de

vindecare completă a pacienţilor cu HPP. Dar totuşi, pentru HPP este caracteristic pronosticul nefavorabil: majoritatea îmbolnăviţilor decedează peste 3-5 ani după apariţia primelor simptome.

La momentul actual, tratamentul vasodilatator pulmonar special este prezentat de 3 grupuri de preparate cu acţiune vasodilatatoare pulmonară, aprobate şi recomandate de către *American College of Chest Physicians guidelines*: prostaciline (PGI₂): Epoprostenol - administrare intravenoasă, Treprostinil (Remodulin) - administrare intravenoasă, Ilioprost - administrarea intravenoasă, orală sau inhalatorie, Beraprost - administrare orală; antagonişti receptorilor endotelinei: Bosentan (Tracleer), Sitaxsentan, Ambrisentan - administrare orală şi inhibitorii fosfodiesterazei: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil - administrare orală [1, 2, 4, 8, 9, 11, 13]. Indicaţiile de administrare sunt similare substanţelor cu acţiune de blocare a canalelor de Ca^{++} .

Sildenafil este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei GMPc specifice de tip 5 (PDE5) cu efectul

farmacologic prin creșterea concentrației intracelulare de guanozin monofosfat ciclic, majorarea acestui nucleotid ulterior induce efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. Sildenafil a fost primul inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5, care a dovedit eficacitatea sa la pacienții cu clasa funcțională II-III a hipertensiunii arteriale pulmonare primare (idiopatice) și hipertensiunii arteriale pulmonare cauzate de maladiile a țesutului conjunctiv. Doza recomandată a sildenafilului constituie 20 mg 3 ori pe zi [2, 15]. După eficacitatea clinică este comparabil cu antagonistul receptorilor endotelinei bosentan, dar nu provoacă leziunile hepatice [14, 16]. De aceea Sildenafil poate fi considerat ca mai benefic și mai puțin periculos, comparativ cu antagoniștii receptorilor endotelinei, preparat pentru tratamentul de lungă durată a pacienților cu clasa funcțională II-III a hipertensiunii arteriale pulmonare.

În studiul dublu-orb, placebo-controlat, efectuat în anul 2007 (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension-I Study*), care a inclus 278 pacienți cu HPI, tratați cu Sildenafil în timp de 12 săptămâni s-a dovedit eficacitatea preparatului asupra clasei funcționale a hipertensiunii pulmonare, toleranței la efort fizic (6-min walk test) și stării clinice a pacienților în comparație cu lotul, tratat cu placebo [2, 17].

Obiectiv.

Studierea efectului monoterapiei cu inhibitorul selectiv al fosfodiesterazei GMPc specifice de tip 5 (PDE5) Sildenafil asupra stării clinice și funcționale la pacientă cu HPA primară (idiopatică) severă.

Materiale și metode.

Examinările neinvazive au constat din electrocardiograma standard, spiogramă, radiografia toracică, ecocardiografia cu Doppler, scintigrafia pulmonară de perfuzie (Tc-99). Examinarea invazivă a constat din cateterism cardiac drept cu măsurarea presiunilor din cordul drept și circulația pulmonară. Sildenafil a fost administrat pacientei de 21 ani cu HPI în doza 50-100 mg/zi în perioada de 4 luni. Starea clinică și funcțională a pacientei a fost estimată inițial și după fiecare lună de tratament.

Rezultate și discuții.

Pacienta în vârstă de 21 ani a fost spitalizată în 2008 pentru investigații și ajustarea tratamentului, când, pentru prima dată, s-a instalat (după cateterism cardiac drept) diagnosticul: HPI primară (boala Ayerza), clasa funcțională IC 2-3 NYHA. Anticipat s-a aflat la evidența la cardiolog din anul 2002 cu diagnosticul „valvulopatie reumatismală, insuficiență valvei mitrale gr. II, valvei tricuspide gr. II-III”.

Istoric - simptomele au debutat cu aproximativ doi ani înainte de internare (la 19 ani): dispnee

la eforturi mari; scăderea progresivă a capacității de efort; dureri toracice în timpul efortului; instalate în urmă cu un an.

Amigdalectomie pentru infecții cu streptococ beta-hemolitic (la 19 ani), la 17 ani a suportat hepatită virală B.

Ancedente heredocolaterale - fără importanță.

Examenul clinic relevă: cianoză periferică ușoară (buze, extremități), turgescența venelor jugulare. Examenul clinic pulmonar normal. Ritm cardiac regulat cu frecvență 105-110 b/min (tahicardie sinuzală). Zgomotul 2 accentuat în spațiul 2 subclavicular stâng. Suflu diastolic de regurgitare pulmonară; suflu sistolic de regurgitare tricuspida. Hepatomegalie ușoară (margine inferioară la 2-3 cm sub rebordul costal). Reflux hepato-jugular. Pastozitatea moderată a membrilor inferioare.

Investigații noninvazive:

1. *Datele biologice* au fost în limitele normale cu excepția hemoglobinei și alaninaminotransferazei (moderat crescute : 158 % și 57 nmol/l respectiv).

2. *Electrocardiograma standard*: Tahicardie sinuzală cu frecvența 110-115 b/min. Axa electrică a cordului deviată brusc în dreapta (120°). Bloc fascicular posteroinferior. Bloc incomplet de ram drept a fascicului His. Hipertrofie biatrială și ventriculară dreaptă de tip sistolic. Dereglări de repolarizare în miocardul ventricular, care, posibil, sunt cauzate de suprasolicitatea sistolică ventriculară dreaptă.

3. *Radiografia toracică*: Din ambele părți ariile pulmonare fără schimbări nodulare și infiltrative, desenul pulmonar e sărac. Hilii pulmonare cu structura omogenă, neînsemnat lărgite. Cupolele diafragmului nete, sinusurile libere. Cor este mărit în dimensiuni, golful nivelat, proemină a. pulmonară.

4. *Ecocardiografia cu examenul Doppler*: Aparatul valvular este intact. Camerele atriului și ventriculului stâng nu sunt dilatate. Dilatarea considerabilă a părților drepte a inimii (VD - 3,0 cm, AD - 4,9-5,0 cm) (din accesul apical). Hipertrofie a miocardului ventriculului drept (8-9 mm). Lumenul arterei pulmonare este dilatat - 3,2 cm, presiunea sistolică în artera pulmonară - 100-110-80 mmHg, medie - 76 mmHg. Funcția de contractilitate a miocardului VS este neînsemnat redusă (49-50%) datorită mișcării paradoxale a septului interventricular. În pericard - lichid până la 2-3 mm. Fără formațiuni intracavitare.

Doppler EcoCG: V max - N; insuficiență valvei tricuspide - gr. 4, valvei mitrale - gr. 1-2, valvei pulmonare - gr. 2.

Investigații invazive: Cateterismul cardiac a fost indicat pentru confirmarea diagnosticului și pentru evaluarea rezervei vasodilatatoare (test cu prostoglandină E1 sau adenozină) - evaluarea reactivității

Tabelul 1

Dinamica parametrilor ecocardiografice pe parcursul de tratament cu Sildenafil

Indicii/luna tratamentului	1 lună (50mg/zi)	2 lună (50 mg/zi)	3 lună (75 mg/zi)	4 lună (75 mg/zi)
PSAP, mmHg	105 - 110	110	110	110-115
PMAP, mmHg	76	78	78	78-80
AcT, msec	32	30-32	30-32	28-30
RPT, dyn·cm·s ⁻⁵	907-910	910	910	910-915
Regurgitarea tricuspidă	III-IV	III-IV	IV	IV
NYHA class	II-III	II-III	II-III	III
VD, mm	28-30	30,0	30,0	30,0

vasodilatatoare a sistemului arterial pulmonar necesar „titrării” tratamentului cu substanțe blocante ale canalelor de calciu [14]. Presiunea sistolică în artera pulmonară, estimată în timpul cateterismului cardiac a fost 100 mmHg, medie - 72 mmHg, rezistență pulmonară totală (RPT) - 907 dyn·cm·s⁻⁵. Nu au fost decelate șunturi intracardiace, canal arterial obliterat.

Rezultate parametrilor ecocardiografice pe parcursul de 4 luni de tratament cu Sildenafil sunt prezentate în tabelul 1.

Tratamentul indicat a fost Sildenafil, administrat în doza 50-100 mg/zi în perioada de 4 luni. Starea clinică și funcțională a pacientei a fost estimată inițial și după 4 luni de tratament.

Selectarea Sildenafilului a fost argumentată prin toxicitatea mai redusă comparativ cu alte grupe de medicamente [prostaciline (PGI₂) și antagoniștii receptorilor endotelinei] și prezența hepatitei cronice persistente. Doza sildenafilului a fost treptat majorată de la 25 mg - 2 ori pe zi, în primele 2 luni până la 75 mg/zi, ultimele 2 săptămâni - până la 100 mg/zi. Analiza retrospectivă a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare (tabelul 1) n-a relevat dinamică pozitivă pe nici un indice cercetat (PSAP, PMAP, regurgitarea tricuspidă, timpul acceleării a fluxului pulmonar și RPT). Indice disfuncției endoteliale, cercetat pe bază fotopletismografiei computerizate în stare de repaus și după hiperemie reactivă, s-a redus după 4 luni de tratament de la 4% până la 2%. Starea clinică a pacientei practic nu s-a ameliorat: dispnee la eforturi mari și medii, scăderea capacității de efort, disconfortul în cutie toracică în timpul efortului fizic - se manifestau și după tratamentul efectuat.

Având în vedere lipsa efectului de la monoterapie cu Sildenafil; au fost indicate: dietă cu ușoară restricție de sare; anticoagulate orale (*Warfarină* 3 mg/zi); IEC *Moexipril* (3,75 mg/zi) în combinație cu blocantul ale canalelor de calciu - *Verapamilă* (80-120 mg/zi) și ulterior peste 2 săptămâni - Prostaglandină E12 (*Vasoprostan*, 20 mcg/zi, i/v).

La pacientă prezentată tratamentul indicat a avut următoarele ținte: 1- profilaxia trombozei „in situ” (arterele mici musculare), 2 - ameliorarea parametrilor hemodinamicii centrale (mai ales - FCC); 3 - profilaxia retenției de lichide. Dihidropiridine (amlodipină, felodipină, lercanidipină ș.a.) nu a fost indicată din cauza hipotensiunii sistemice (86-90/56-60 mmHg) și tahicardiei pronunțate (120-130 b/min). Indicații ale tratamentului vasodilatator oral cu substanțe blocante ale canalelor de calciu sunt: pacienții cu hipertensiune pulmonară și răspuns vasodilatator acut (teste de apreciere a rezervei vasodilatatoare) la NO, prostaciline, adenosină - efectuat înainte de inițierea tratamentului vasodilatator.

După 2 săptămâni de tratamentul sus indicat starea clinică puțin s-a ameliorat: s-au redus dispnee la eforturi fizice și palpitații, indicii hemodinamicii a rămas practic nemodificate.

Pacienta prezentată a fost examinată periodic în condiții staționarului. Au fost monitorizate următoarele date: starea clinică, evoluția capacității de efort, evoluția calității vieții, evaluarea ecocardiografică a presiunii sistolice în artera pulmonară și a funcției ventriculului drept și stâng. Complicațiile ce pot apărea la pacienții cu HPI sunt: tromboza pulmonară „in situ” și agravarea HP, insuficiență ventriculară dreaptă avansată, edeme inferioare, revărsat pleural, ascită, deces prin insuficiență cardiacă progresivă.

Concluzii.

Cazul prezentat de HPI severă, tratat pe parcursul de 4 luni cu doze mari (75-100 mg/zi) de inhibitor selectiv al fosfodiesterazei GMPc specifice de tip 5 (PDE5) Sildenafil, nu a relevat îmbunătățirea stării clinice și parametrilor hemodinamicii centrale și cei pulmonare. Posibil, fenomenul acesta poate fi explicat cu refractaritatea individuală a pacientei la acest grup de medicamente, ce trebuie de luat în considerare în tratamentul formelor severe de HP la tineri.

Bibliografie

1. Barst, R., Mcgoon, M., Mclauphlin, V., Tapson, V. et al. *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41 : 2119-2125.
2. Badesch, D., Abman, S., Simonneau, G., et al. *Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Updated ACCP Evidence - Based Clinical Practice Guidelines*. Chest. 2007; 131 : 1917-1928.
3. Haworth, SG. *Primary pulmonary hypertension in childhood*. Arch. Dis. Child. 1998; 79(5) : 452-455.
4. Higenbottam, T., Butt, A.Y., McMahon, A. *Long-term intravenous prostoglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe primary pulmonary hypertension*. Heart. 1998; 80 : 151-155.
5. Gaine, S.P., Rubin L.J. *Primary pulmonary hypertension*. 1998; 352 : 719-725.
6. Mclaughlin, V., Presberg, K.W., Doyle, R.L., Abman, S.H.: *Prognosis of pulmonary arterial hypertension*. Chest. 2004; 126 : 78 -92.
7. Mehta S. : *Drug therapy for pulmonary hypertension : What's on the menu today?* Chest. 2004; 6 : 2045-2049.
8. Olschewski, H., Simmoneau, G., Gall, M. et al.: *Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension*. N. Engl. J. Med. 2002; 347 : 322-327.
9. Olschewski, H., Ghofrani, H, Seeger W. and the German PPH study group. *Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: An uncontrolled trial*. Ann Intern Med. 2000; 132 : 435-443.
10. Rich, S. *Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension*. 1998; WHO.
11. Rich, S., Kaufmann, S., Levy, P.S. *The effect of high doses of calcium channel blockers in primary pulmonary hypertension*. N. Engl. J. Med. 1992; 327 : 76-81.
12. Rubin, L.J. *Primary pulmonary hypertension*. N. Engl. J. Med. 1997; 336 : 111-117.
13. Sitbon, O., Humbert, J.L., Jagot, O., G. Simonneau. *Inhaled nitric oxide as screening agent for safety identifying responders to oral calcium-channel blockers primary pulmonary hypertension*. Eur. Resp. J. 1998; 12 : 265-270.
14. Stoli, D., Rasch, H., Linka, A. et al. *A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD*. Eur. Respir. J. 2008, nr. 32, p. 619-628.
15. Sitbon, O., Galie, N. *Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension : the importance of using multiple goals*. Eur Respir Rev. 2010, nr. 19, p. 272-278.
16. Hoeper, M. et al. *Treatment of pulmonary hypertension*. The Lancet Respiratory Medicine. 2016, vol. 4, nr. 4, p.323-336.
17. Lajole, A. et al. *Combination therapy versus monotherapy in pulmonary arterial hypertension : a meta-analysis*. The Lancet Respiratory Medicine. 2016, vol. 4, nr. 4, p. 291-305.