

Вплив силденафілу на толерантність до фізичного навантаження та показники ендотеліальної дисфункції у хворих із синдромом Ейзенменгера

В.В. ДЯЧЕНКО, І.В. КРИЧИНСЬКА, С.В. ПАСТУШЕНКО

Резюме. Метою дослідження була оцінка впливу тривалої низькодозової терапії силденафілом на толерантність до фізичного навантаження за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою, систолічний тиск у легеневій артерії та плазмовий вміст ендотеліну-1 та активність фактора Віллебранда у хворих із синдромом Ейзенменгера. Дослідження охоплювало 30 хворих із синдромом Ейзенменгера і 20 здорових осіб. Терапія хворих із синдромом Ейзенменгера силденафілом у дозі 50 мг/добу протягом 6 міс сприяє збільшенню дистанції 6-хвилинної ходьби на 32,0%, зниженню систолічного тиску у легеневій артерії на 20,8%, зниженню плазмового рівня ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда на 32,8 та 29,6% відповідно.

Ключові слова: синдром Ейзенменгера, силденафіл, ендотелін-1, фактор Віллебранда.

Синдромом Ейзенменгера називають поєднання незворотної високої легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) із двоспрямованим скиданням крові або скиданням справа наліво, що спостерігають при вроджених вадах серця [1]. ЛАГ часто розвивається при вроджених вадах серця з ліво-правим скиданням – в усіх випадках відкритого артеріального протоку, у 50% випадків дефекту міжшлуночкової перегородки (найпоширеніша вроджена вада серця) та у 3–10% дефектів міжпередсердної перегородки [2]. Вона не тільки значно погіршує результати хірургічного лікування, а й, у разі розвитку значних незворотних змін у судинній стінці, призводить до різкого підвищення легеневого судинного опору [3]. Після народження визначають перехресне або невелике ліво-праве скидання крові через патологічне сполучення. У подальшому, внаслідок фізіологічної інволюції будови легневих судин, тиск у легеневій артерії знижується, скидання крові в мале коло кровообігу збільшується. Підвищений тиск у легневих венах завдяки нейрогуморальному механізму призводить до тривалого спазму легневих судин, що перешкоджає переповненню малого кола, але тривалий спазм і гіперволемія викликають незворотні склеротичні зміни в судинах легень та розвиток ЛАГ [4]. Коли легневий судинний опір перевищує 2/3 загального периферійного судинного опору, виникає двоспрямоване або переважно право-ліве скидання крові, що свідчить про розвиток синдрому Ейзенменгера [5]. Підвищення тиску в легеневій артерії

(ЛА) спричинює ушкодження ендотелію, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції. Одним із найважливіших біохімічних маркерів дисфункції ендотелію є ендотелін-1, що викликає скорочення та проліферацію міоцитів судин і гальмує синтез ендотеліоцитами оксиду азоту, який має судинорозширювальну дію [6]. Інший загальновизнаний біохімічний маркер ендотеліальної дисфункції – фактор Віллебранда, що є незалежним предиктором виживаємості у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера [7].

На теперішній час інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) 5, зокрема силденафіл, належать до найвідоміших препаратів з доведеною клінічною ефективністю при ЛАГ. Проте у більшості рандомізованих досліджень оцінювали ефект нетривалої (протягом 8–12 тиж) терапії високими дозами силденафілу, при цьому механізми впливу силденафілу на дисфункцію ендотелію не вивчали.

Метою цієї роботи стало визначення впливу інгібітора ФДЕ-5 силденафілу в низькій дозі на толерантність до фізичного навантаження та функцію ендотелію у хворих із синдромом Ейзенменгера.

Матеріал і методи

Робота ґрунтується на проспективному обстеженні 30 пацієнтів із синдромом Ейзенменгера (основна група) та 20 здорових добровольців (контрольна група). Спостереження за пацієнтами проводили в умовах кардіологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в період з 2008 по 2010 р.

Діагноз синдрому Ейзенменгера встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2009) [8] та консенсусу експертів Американської кардіологічної асоціації (2009) [9] за наявністю задишки та ціанозу (у 100% хворих) та перехресного або право-лівого, тобто вено-артеріального, скидання крові через дефект за даними доплерехокардіографічного (ехоКГ) дослідження, пульсоксиметрії та катетеризації правого шлуночка і ЛА, проведеної у всіх хворих до включення в дослідження в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України. Серед хворих із синдромом Ейзенменгера було 20 жінок (66,7%). Середній вік хворих становив $35,3 \pm 3,9$ року. У більшості хворих (28 осіб, 93,3%) – III функціональний клас (ФК) ЛАГ за ВООЗ, у 2 (6,7%) хворих – II ФК.

У дослідження включено 21 (70,0%) хворого з дефектом міжшлуночкової перегородки та 9 (30,0%) хворих із відкритим артеріальним протоком. Діагноз цих вад як причин синдрому Ейзенменгера було верифіковано під час інвазивного обстеження.

Критеріями виключення з дослідження були ЛАГ I та IV ФК (ВООЗ), будь-яка супутня патологія (захворювання щитоподібної залози, органів

дихання, печінки та нирок), гострі респіраторні захворювання на момент обстеження, дистанція 6-хвилинної ходьби менше 100 м.

Обстеження хворих проводили двічі – до призначення силденафілу та після 6 міс. лікування. Усі хворі отримували непрямі антикоагулянти (варфарин) з підтриманням міжнародного нормалізованого співвідношення у межах 2,0–3,0 од.; дигоксин у дозі 0,25 мг/добу, за необхідності – петльовий діуретик фуросемід у дозі 40–60 мг/добу, а також силденафіл (генеричний препарат «Векта» виробництва компанії «Нортон», Канада) 25 мг 2 рази на добу протягом 6 міс дослідження. Дозу силденафілу не титрували.

Окрім загальноклінічного обстеження, визначали толерантність до фізичного навантаження за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою [10]. Систолічний тиск у ЛА (СТЛА) визначали за результатами доплерівської оцінки кровотока через трикуспідальний клапан [11] на апараті ALOKA Pro Sound/SSD 5000 (Японія).

Зразки венозної крові у 20 обстежених здорових осіб та 30 хворих із синдромом Ейзенменгера брали у попередньо охолоджені пробірки в період між 8:00 та 9:00, не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі та до прийому медикаментозних препаратів, і одразу центрифугували для відділення плазми від еритроцитарної маси. Відібрану надосадову рідину заморожували та зберігали за температури -25°C не більше 6 міс. Рівень ендотеліну-1 в плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного методу. Використовували тест-системи виробництва Biomedica Medizin produkte GmbH&CoKG (Австрія) згідно з інструкцією до набору реагентів. Рівень активності фактора Віллебранда у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного методу. Використовували тест-системи виробництва American Diagnostic inc. (США) згідно з інструкцією до набору реагентів. Вимірювання проводили за допомогою гамма-лічильника установки для радіохімічних досліджень «Гамма-800» згідно з експлуатаційною документацією.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали з використанням критеріїв Манна – Уїтні (для непов'язаних сукупностей) та Вілкоксона (для пов'язаних). Для оцінки взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона (r).

Результати та їх обговорення

Лікування силденафілом у дозі 50 мг/добу хворі переносили добре. Потреба у відміні препарату не виникала.

При проведенні тесту з 6-хвилинною ходьбою (табл. 1) відстань, меншу за 400 м, яку вважають прогностично несприятливою у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера [12], до початку лікування проходили 18 (60,0%) хворих. Через 6 міс терапії силденафілом таких хворих було 2 ($p < 0,01$).

Середній результат 6-хвилинної ходьби у хворих із синдромом Ейзенменгера на початку лікування був на 42,3% меншим, ніж у контрольній

Таблиця 1

Динаміка толерантності до фізичного навантаження у хворих із синдромом Ейзенменгера після 6 міс. терапії силденафілом

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі із синдромом Ейзенменгера на початку спостереження (n=30)		Хворі із синдромом Ейзенменгера після 6 міс. терапії (n=30)		p	
		Абс.	%	Абс.	%		
Дистанція 6-хвилинної ходьби, м:	≤400	0	18	60,0**	2	6,7	<0,05
	>400	30 (100%)	12	40,0**	28	93,3	<0,05
Середня дистанція 6-хвилинної ходьби, м	607,7±43,5	355,1±30,1*		457,9±18,1**		<0,05	

Примітка. p – достовірність відмінностей між групами хворих на початку лікування та через 6 міс. терапії;

* p<0,05 порівняно зі здоровими,

** p<0,01 порівняно зі здоровими,

*** p<0,001 порівняно зі здоровими.

групі (p<0,001) (табл. 1). Після 6 міс. терапії силденафілом зафіксовано збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби на 32,0% (p<0,05). Дистанція 6-хвилинної ходьби у хворих з ЛАГ та, зокрема, із синдромом Ейзенменгера є первинною кінцевою точкою переважної більшості рандомізованих клінічних досліджень, проведених для оцінки ефективності лікування, що підтверджує клінічне значення отриманих результатів.

Під час аналізу динаміки СТЛА під впливом терапії силденафілом через 6 міс. лікування відмічено зниження його на 20,8% – зі 106,0±4,8 до 83,9±6,2 мм рт. ст. (p<0,01). При цьому у жодного хворого із синдромом Ейзенменгера СТЛА не підвищився, у 29 (96,7%) хворих знизився на 15% і більше від початкового, а у 17 (56,7%) хворих СТЛА знизився на 25 мм рт. ст. і більше.

Згідно з результатами наших досліджень (табл. 2), рівень ендотеліну-1 у плазмі крові обстежених хворих із синдромом Ейзенменгера на початку дослідження у середньому становив 1,92±0,14 фмоль/мл та у 9,6 разу перевищував такий у здорових осіб (p<0,001). Наші дані співпадають з нечисленними даними літератури. Так, за результатами дослідження D.J. Stewart та співавт., рівень ендотеліну-1 у плазмі крові 7 хворих із ЛАГ був вищим у 14,1 разу порівняно з таким у здорових осіб [13]. Такі зміни

можна пояснити порушеним кліренсом та підвищеною продукцією ендотеліну-1 у хворих із синдромом Ейзенменгера [14], що підтверджує роль цієї сполуки в патогенезі захворювання. Доведено також, що гіперпродукція та порушення утилізації ендотеліну-1 супроводжується різким зниженням синтезу оксиду азоту [15].

Таблиця 2

Плазменний рівень ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда ($M \pm m$) у хворих із синдромом Ейзенменгера на початку спостереження

Показник	Контрольна група ($n=20$)	Хворі із синдромом Ейзенменгера на початку спостереження ($n=30$)
Ендотелін-1, фмоль/мл	$0,2 \pm 0,02$	$1,92 \pm 0,14^*$
Активність фактора Віллебранда, МО/мл	$0,2 \pm 0,01$	$2,06 \pm 0,27^*$

Примітка. * $p < 0,001$ порівняно зі здоровими.

Як свідчать дані, наведені у табл. 2, на тлі лікування силденафілом рівень ендотеліну-1 у хворих із синдромом Ейзенменгера зменшився на 32,8% ($p < 0,05$) та через 6 міс. становив $1,29 \pm 0,21$ фмоль/мл, залишаючись значно ($p < 0,001$) підвищеним порівняно зі здоровими особами. При цьому зниження рівня ендотеліну-1 на 25% і більше спостерігали у 18 (60,0%) хворих. У 2 (6,25%) хворих на тлі лікування рівень ендотеліну-1 у плазмі крові практично не змінився. У 1 (3,2%) хворого рівень ендотеліну-1 у плазмі незначно (на 5,4%) підвищився порівняно з вихідним рівнем.

Як видно з даних табл. 2, рівень активності фактора Віллебранда у хворих із синдромом Ейзенменгера на початку дослідження у 10,3 разу перевищував такий у здорових осіб ($p < 0,001$) та становив $2,06 \pm 0,27$ МО/мл. Достовірне підвищення рівня активності фактора Віллебранда у плазмі крові у пацієнтів з ЛАГ було показано в роботах R.L. Geggel зі співавт. [16], проте у хворих із синдромом Ейзенменгера його не визначали.

Через 6 міс. терапії силденафілом рівень активності фактора Віллебранда у хворих із синдромом Ейзенменгера зменшився на 29,6% від вихідного ($p < 0,05$) та становив $1,45 \pm 0,11$ МО/мл, проте залишався значно підвищеним порівняно зі здоровими особами.

Імовірно, що зниження рівнів ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда під час терапії силденафілом є неспецифічним і вторинним до

зниження напруження артеріальної стінки (shear stress) внаслідок вазодилатації гілок ЛА.

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між біохімічними маркерами дисфункції ендотелію, показниками NO-системи еритроцитів та клінічними ефектами силденафілу

Показник	ΔСТЛА,		ΔДистанція 6-хвилинної ходьби	
	Абс., мм. рт. ст.	%	Абс., м	%
ΔЕндотелін-1, фмоль/мл	r=0,82 p<0,001	r=0,87 p<0,001	r=-0,67 p<0,01	r=-0,63 p<0,01
ΔАктивність фактора Віллебранда, МО/мл	r=0,76 p<0,001	r=0,61 p<0,01	r=-0,68 p<0,01	r=-0,63 p<0,01

Як видно із даних табл. 3, за результатами кореляційного аналізу абсолютні і відносні величини зниження рівня ендотеліну-1 та активності фактора Віллебранда були тісно пов'язані з абсолютним і відносним зниженням СТЛА та збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби ($p<0,01-0,001$).

Висновки

1. У хворих із синдромом Ейзенменгера II–III функціонального класів ВООЗ лікування силденафілом у дозі 50 мг/добу протягом 6 міс. призводить до збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби в середньому на 32,0% та зниження середнього тиску у легеневій артерії на 20,8%.

2. У хворих із синдромом Ейзенменгера II–III функціонального класів ВООЗ виявлено значне зниження рівня у плазмі крові ендотеліну-1 (у середньому в 9,6 разу порівняно зі здоровими особами цього віку) та рівня активності фактора Віллебранда (у 10,3 разу), що підтверджує їхню роль у патогенезі захворювання.

3. Під впливом лікування силденафілом у дозі 50 мг/добу протягом 6 міс. відзначають зниження плазмового рівня ендотеліну-1 на 32,8% та активності фактора Віллебранда на 29,6%. Вираженість абсолютного зменшення цих показників корелює з абсолютним та відносним зниженням середнього тиску у легеневій артерії та збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби.

Література

1. Granton J.T. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease / J.T. Granton, M. Rabinovitch // *Cardiol. Clin.* – 2002. – Vol. 20, № 3. – P. 441–457.
2. Brickner M.E. Congenital heart disease in adults / M.E. Brickner, L.D. Hillis, R.A. Lange // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 5. – P. 334–342.
3. Wood P. The Eisenmenger Syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt / P. Wood // *Br. Med. J.* – 1958. – Vol. 2. – P. 701–709.
4. Diller G.-P. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease / G.-P. Diller, H. Baumgartner // *Intern. J. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 64. – P. 13–24.
5. Целуйко В. И. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца / В.И. Целуйко, А.В. Жадан // *Ліки України.* – 2012. – № 7. – С. 6–10.
6. Shao D. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension / D. Shao, J.E. Park, S.J. Wort // *Pharmacol. Res.* – 2011. – Vol. 63. – Issue 6. – P. 504–511.
7. Plasma von Willebrand factor as a predictor of survival in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease / A.A. Lopes [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2011. – Vol. 44, № 12. – P. 1269–1275.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
9. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association / V.V. McLaughlin et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2250–2294.
10. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension / G. Deboeck // *Eur. Respir. J.* – 2005. – 26. – P. 667–672.
11. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A. Kitabatake et al. // *Circulation.* – 1983. – Vol. 68. – P. 302–303.
12. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing / S. Miyamoto et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 487–492.
13. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? / D. J. Stewart et al.] // *Ann. Int. Med.* – 1991. – Vol. 114, № 6. – P. 464–469.
14. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension / P. Cacoub et al. // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 33. – P. 196–200.
15. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии / И.Е. Чазова и др. // *Кардиология.* – 2000. – № 8. – С. 13–15.

16. Von Willebrand factor abnormalities in primary pulmonary hypertension / R.L. Geggel et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1997. – Vol. 112. – P. 294–299.

**Влияние силденафила на толерантность к физической нагрузке
и показатели эндотелиальной дисфункции
у больных с синдромом Эйзенменгера**

В.В. ДЯЧЕНКО, И.В. КРИЧИНСКАЯ, С.В. ПАСТУШЕНКО

Резюме. Целью исследования стала оценка влияния длительной низкодозовой терапии силденафилом на толерантность к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой, систолическое давление в легочной артерии и плазменный уровень эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда у больных с синдромом Эйзенменгера. Исследование включало 30 больных с синдромом Эйзенменгера и 20 здоровых лиц. Терапия больных с синдромом Эйзенменгера силденафилом в дозе 50 мг/сут. в течение 6 мес. способствует увеличению дистанции 6-минутной ходьбы на 32,0%, снижению систолического давления в легочной артерии на 20,8%, снижению плазменного уровня эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда на 32,8 и 29,6% соответственно.

Ключевые слова: синдром Эйзенменгера, силденафил, эндотелин-1, фактор Виллебранда.

**Effect of sildenafil on exercise tolerance and measurements
of endothelial dysfunction in patients with Eisenmenger's syndrome**

V. V. DYACHENKO, I. V. KRYCHYNSKA, S. V. PASTUSHENKO

Summary. The aim of the study was to evaluate the effects of prolonged low-dose sildenafil therapy on exercise tolerance test, systolic pressure in the pulmonary artery, plasma endothelin-1 levels, and von Willebrand factor activity in patients with Eisenmenger's syndrome. The study included 30 patients with Eisenmenger's syndrome and 20 healthy individuals. Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with sildenafil 50 mg/day for 6 months resulted in an increase the distance of the 6-minute walk to the 32,0%, decrease of systolic pressure in the pulmonary artery by 20,8%, reduced plasma levels of endothelin-1 and von Willebrand factor activity (by 32,8 and 29,6% respectively).

Keywords: Eisenmenger's syndrome, sildenafil, endothelin-1, von Willebrand factor.