

# Czy jest miejsce na terapię inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 u chorych z niewydolnością serca?

Is there a place for treatment with type 5 phosphodiesterase inhibitors in heart failure patients?

Krystian Josiak<sup>1, 2</sup>, Ewa Inorowicz<sup>2</sup>, Elżbieta Kremis<sup>2</sup>, Ewa Anita Jankowska<sup>1, 2, 3</sup>, Waldemar Banasiak<sup>2</sup>, Piotr Ponikowski<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

<sup>2</sup>Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

<sup>3</sup>Zakład Antropologii Polskiej, Akademia Nauk we Wrocławiu, Wrocław

## WSTĘP

Obecnie mijają kilkanaście lat, od kiedy po raz pierwszy zastosowano inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), sildenafil, który zrewolucjonizował ówczesną farmakoterapię zaburzeń erekcji [1]. W ostatnich latach pojawiło się coraz więcej danych, zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych, wskazujących na potencjalną skuteczność leków z grupy inhibitorów PDE5 u wybranych chorych z niewydolnością serca (HF).

## HISTORIA WPROWADZENIA INHIBITORÓW PDE5

Zainteresowanie możliwością wykorzystania inhibitorów PDE rozpoczęło się, gdy podczas badań z zaprinastem, substancją hamującą PDE5A, odkryto jego rozkurczające działanie w stosunku do mięśni gładkich. Nieco później badacze firmy Pfizer, poszukując nowych możliwości leczenia nadciśnienia tętniczego, zasugerowali, że selektywne inhibitory PDE poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowej puli cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) mogą rozszerzać tętnice i tym samym obniżyć ciśnienie tętnicze. Podobną jak w komórkach mięśni gładkich aktywność PDE zauważono także w płytkach krwi — hamowanie aktywności tych enzymów zmniejszało agregację trombocytów — z tego powodu rozpoczęto badania selektywnych inhibitorów PDE pod kątem ich zastosowania w dławicy piersiowej. Wstępne wyniki prób przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach były wprawdzie rozczarowujące, ale jednym z zauważonych „efektów ubocznych” były erekcje, które obserwowano przy wyższych dawkach inhibitora PDE. Ujawniono również istotną rolę tlenku azotu (NO) w procesie wzwo-

du, a następnie udowodniono, że zaprinast wzmacniał działanie NO w ciałach jamistych. Obserwacje te doprowadziły do stworzenia i wprowadzenia na rynek przez firmę Pfizer selektywnego inhibitora PDE5 sildenafilu (Viagra), który został zarejestrowany przez FDA do leczenia zaburzeń erekcji w 1998 r. Stwierdzenie w toku dalszych badań nadmiernej ekspresji genu PDE5 w płucach szczurów z nadciśnieniem płucnym zwróciło uwagę na możliwe korzystne działanie sildenafilu również w tej patologii [2]. Kolejne badania eksperymentalne i kliniczne wykazały, że sildenafil wybiórczo obniżał ciśnienie płucne i płucny opór naczyniowy u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, co zaowocowało jego rejestracją (pod nazwą Revatio) w Stanach Zjednoczonych i Europie do leczenia tej choroby w 2005 r. W 2009 r. rejestrację taką uzyskał również kolejny preparat z tej grupy — tadalafil (Adcirca) [3].

## DOSTĘPNE NA RYNKU INHIBITORY PDE5

Do grupy selektywnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 obecnie należą: sildenafil, tadalafil i wardenafil stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji. Leki te różnią się strukturą chemiczną, właściwościami farmakokinetycznymi, selektywnością w stosunku do PDE5 (wardenafil > tadalafil > sildenafil) oraz powinowactwem w stosunku do innych fosfodiesteraz (tab. 1).

## NADCIŚNIENIE PŁUCNE WTÓRNE DO NIEWYDOLNOŚCI LEWOKOMOROWEJ

Występujące u chorych z HF podwyższenie ciśnienia napełniania lewej komory (LV) powoduje bierny wzrost żyłnego ciśnienia płucnego, który często, w wyniku dysregulacji na-

---

### Adres do korespondencji:

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

Praca wpłynęła: 02.01.2011 r. Zaakceptowana do druku: 10.01.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Tabela 1.** Charakterystyka dostępnych na rynku selektywnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5

Parametr	Sildenafil	Wardenafil	Tadanafil
Dostępne tabletki	20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg	5 mg, 10 mg, 20 mg	5 mg, 10 mg, 20 mg
Powinowactwo do PDE	PDE5 > PDE6	PDE5 > PDE6	PDE5 > PDE11 > PDE6
Biodostępność	40%	15%	Nieznana
Początek działania	27 min	26 min	45 min
Czas działania	4 h	4–5 h	Do 36 h
Czas do osiągnięcia maks. stężenia	60 min	60 min	30 min–6 h
Eliminacja	Wątroba, CYP3A4 (główna), CYP2C9 (poboczna), metabolity wydalane z kałem (80%) i moczem (13%)	Wątroba, CYP3A4 (główna), CYP3A5 (poboczna), metabolity wydalane z kałem (91–95%) i moczem (2–6%)	Wątroba, CYP3A4, metabolity wydalane z kałem (61%) i moczem (36%)
Działania niepożądane (opisywane u $\geq 5\%$ pacjentów)	Bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa, uderzenia gorąca, dyspepsja	Bóle głowy, zapalenie błony śluzowej nosa, dyspepsja, zapalenie zatok	Bóle głowy, dyspepsja, bóle pleców, zapalenie błony śluzowej nosa, mialgia, uderzenia gorąca
Stopień wiązania z białkami osocza	96%	95%	94%

pięcia naczyń płucnych spowodowanej wzrostem stężeń endoteliny-1 i spadkiem uwalniania NO, prowadzi do reaktywnego zwiększenia płucnego oporu naczyniowego i gradientu transpulmonalnego oraz rozwoju wtórnego nadciśnienia płucnego [4]. 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 (RV)] oraz zwiększoną śmiertelnością i chorobowością [4]. Standardowa farmakoterapia stosowana w HF praktycznie nie koryguje nadciśnienia płucnego. Ponadto nadciśnienie płucne z podwyższonym płucnym oporem naczyniowym jest czynnikiem ryzyka wczesnego niepowodzenia transplantacji serca związanym z niewydolnością RV przeszczepionego serca i w związku z tym w większości ośrodków stanowi przeciwskazanie do takiego zabiegu, stanowiącego często ostatnią możliwość leczenia dla chorych z ciężką HF [5].

Potencjalną 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 NO. Takie działanie wykazują inhibitory izoenzymu 5 PDE.

### FOSFODIESTERAZA TYPU 5 JAKO POTENCJALNY CEL TERAPEUTYCZNY W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Procesy skurczu i rozkurczu mięśni gładkich naczyń i kardiomiocytów mają zasadnicze znaczenie dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, w tym również krążenia płucnego. Kluczową rolę w ich regulacji odgrywają wewnątrzkomórkowe stężenia cyklicznych nukleotydów, tj. cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) i cyklicznego adenozy-

monofosforanu (cAMP), które z kolei zależą od równowagi między ich produkcją przez odpowiednie cykazy w odpowiedzi na stymulację zewnętrzną, np. przez NO, a ich degradacją katalizowaną przez fosfodiesterazy [6–8].

Fosfodiesterazy (PDEs) stanowią grupę enzymów regulujących przekazywanie wewnątrzkomórkowe poprzez degradację cGMP i/lub cAMP, będących drugimi przekaźnikami sygnałów regulujących wiele procesów wewnątrzkomórkowych. Obecnie wyróżnia się 11 rodzin PDEs z licznymi izoformami, charakteryzujących się odmienną lokalizacją tkankową, określoną swoistością do cGMP i cAMP (np. fosfodiesterazy typu 5, 6 i 9 wykazują ok. 100-krotnie większe powinowactwo do cGMP i są uważane za cGMP swoiste) oraz określonym powinowactwem do odpowiednich inhibitorów farmakologicznych [6–8]. Cykliczny AMP pośredniczy m.in. w przekazywaniu sygnałów przez receptor beta-adrenergiczny, podczas gdy cGMP, ponieważ jest drugim przekaźnikiem dla NO oraz peptydów natriuretycznych, odgrywa kluczową rolę w regulacji napięcia naczyń [9–12]. Działanie fizjologiczne cGMP wyrażone relaksacją mięśni gładkich naczyń jest wynikiem jego aktywującego wpływu na odpowiednią białkową kinazę G typu I (PKG1). Związanie cGMP z domeną regulatorową PKGI prowadzi bowiem do 3–10-krotnego zwiększenia aktywności fosfatazowej tego enzymu i następnej fosforylacji wielu białek komórkowych uczestniczących w regulacji homeostazy wapniowej i wrażliwości na wapń [13]. Fosforylacja przez PKGI aktywowanej przez białko G fosfolipazy- $C\beta 3$ , substratu dla związanej z receptorem trifosforanu inozytoli białkowej kinazy G (IRAG) i fosfolambanu prowadzi do sekwestracji jonów wapnia oraz zmniejszenia ich uwalniania z retikulum endoplazmatycznego, a fosforylacja kanałów potasowych aktywowanych przez wapń (BKCa), skutkująca ich otwarciem i ucieczką jonów potasu z wnętrza komórki, w na-

stępsztwie hiperpolaryzacji błony komórkowej, zmniejsza napływ jonów wapnia do komórki przez kanały typu L. Działanie PKGI powoduje więc obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, a także dodatkowo, poprzez modulację fosforylacji łańcucha lekkiego miozyny, zmniejsza jej wrażliwość na wapń, co w konsekwencji promuje rozkurcz komórek mięśniowych gładkich; jony wapnia są bowiem konieczne do fosforylacji łańcuchów lekkich miozyny stanowiącej niezbędny element procesu skurczu [13–17]. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia  $Ca^{++}$  pośrednio hamuje także proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, w bardziej odległej perspektywie czasowej zapobiega więc przebudowie ścian naczyń [14, 18].

Głównym enzymem rozkładającym cGMP jest fosfodiesteraza typu 5 występująca w stosunkowo największych stężeniach w tkance płucnej [3]. W warunkach fizjologicznych u osób dorosłych ekspresja PDE5 w płucach i mięśniu RV ulega zahamowaniu, jednak w nadciśnieniu płucnym i przeroście RV dochodzi do indukcji tego enzymu w małych tętnicach płucnych i miocytach RV, co prawdopodobnie jest wynikiem reaktywacji genów płodowych [2, 19]. Enzym ten w aspekcie leczenia nadciśnienia płucnego wydaje się idealnym celem terapeutycznym, zwłaszcza że minimalna ekspresja PDE5 w naczyniach krążenia systemowego dodatkowo zapewnia względną selektywność działania leków będących jej inhibitorami w stosunku do krążenia płucnego.

### WPLYW INHIBITORÓW PDE5 NA TĘTNICE KRĄŻENIA PŁUCNEGO

Inhibitory PDE5, hamując rozkład cGMP i utrzymując tym samym jego podwyższone stężenie w warunkach zaburzonej funkcji śródbłonna i przy zmniejszonym lokalnym wytwarzaniu NO, działają niejako na zasadzie substytucji, co stanowi podstawowy mechanizm decydujący o ich skuteczności w leczeniu nadciśnienia płucnego. Leki te, stymulując szlak cGMP, wykazują więc działanie wazodylatacyjne w stosunku do krążenia płucnego, wywierają również wpływ antyproliferacyjny i proapoptotyczny mogący prowadzić do odwrócenia przebudowy tętnic płucnych [20, 21].

Inhibitory PDE5 są skuteczne w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, zarówno pierwotnego, jak i związanego z układowymi chorobami tkanki łącznej [22]. Tętnicze nadciśnienie płucne charakteryzuje się bowiem zmniejszeniem wytwarzania NO w śródbłonku przy jednoczesnym zwiększeniu ekspresji i aktywności PDE typu 5 w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych [23]. W badaniu SUPER (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension*) 12-tygodniowe leczenie sildenafilem w grupie 278 chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej wg WHO w porównaniu z placebo wiązało się z wydłużeniem dystansu 6-minutowego marszu i spadkiem płucnego oporu naczyniowego [24]. Podobne właściwości wykazuje również tadalafil, co potwierdzono w badaniu PHIRST (*Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil*) [25].

Zastosowanie inhibitorów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego nie stanowi przedmiotu niniejszego artykułu i zostało szczegółowo omówione w innych opracowaniach [23, 26, 27].

### WPLYW INHIBITORÓW PDE5 NA MIĘSIEŃ SERCOWY

Ekspresja genu PDE5 w kardiomiocytach jest znacznie mniejsza niż w komórkach mięśni gładkich naczyń i w związku z tym przez wiele lat była uważana za nieistotną, zarówno w fizjologii, jak i w aspekcie potencjalnych możliwości terapeutycznych. Wyniki niektórych badań sugerują jednak, że hamowanie aktywności PDE5 może wywierać korzystne działanie na mięsień sercowy, szczególnie w sytuacji jego niewydolności lub przeciążenia. Może to wynikać z udziału PDE5 w patofizjologii tych stanów bądź z nadmiernej ekspresji tego enzymu lub też zmian jego rozmieszczenia w obrębie struktur wewnątrzkomórkowych [28]. Hamowanie aktywności PDE5 zmniejsza wrażliwość na stymulację beta-adrenergiczną w niewydolnym sercu [29, 30]. Ma również działanie zmniejszające przerost mięśnia sercowego spowodowany jego przeciążeniem ciśnieniowym, co prawdopodobnie wynika z hamowania szlaków promujących przerost kardiomiocytów poprzez wpływ na transkrypcję genów, m.in. szlaku kalcyneuryna-NFAT [3, 28]. Wyniki badań wskazują również na kardioprotekcyjny wpływ sildenafilu w stosunku do niedokrwienia i kardiotoksycznego działania doksorubicyny [3]. Perez i wsp. [31] wykazali na modelu zwierzęcym, że sildenafil może zapobiegać wczesnemu remodelingowi pozawałowemu poprzez hamowanie wymiennika  $Na^{+}/H^{+}$ , którego aktywacja odgrywa istotną rolę w procesie niedokrwienego i poreperfuzyjnego uszkodzenia mięśnia sercowego. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach inhibitory PDE5 zwiększały także kurczliwość przerośniętej RV i wywierały działanie luzitropowe; podobne efekty obserwowano również u ludzi [19, 32]. Zahamowanie PDE5, czego następstwem jest wzrost stężenia cGMP i aktywacja PKGI, powinno prowadzić do spadku wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i potencjalnego obniżenia kurczliwości kardiomiocytów. Jednak w przerośniętym mięśniu RV dochodzi do zahamowania ekspresji PKGI i w związku z tym spowodowany zahamowaniem PDE5 wzrost stężenia cGMP prowadzi w tym przypadku do preferencyjnego hamowania aktywności PDE typu 3 i tym samym wzrostu stężenia cAMP aktywującego kinazę białkową A. Skutkuje to zwiększeniem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i następnym wzrostem kurczliwości [19].

### KLINICZNE EFEKTY DZIAŁANIA INHIBITORÓW PDE5 U CHORYCH Z NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA

W nadciśnieniu płucnym wtórnym do niewydolności LV badano dotychczas jedynie sildenafil, stwierdzając korzystny wpływ tego leku na hemodynamikę i wydolność wysiłkową krążenia płucnego.

### **Ostre efekty działania sildenafilu na parametry hemodynamiczne krążenia płucnego i funkcję płuc**

W grupie 13 chorych ze skurczową HF w III klasie wg NYHA sildenafil podany w jednorazowej dawce 50 mg obniżał zarówno spoczynkowe, jak i wysiłkowe ciśnienie płucne (PAP) oraz opór płucny (PVR), zwiększał wskaźnik sercowy (CI) i frakcję wyrzutową RV, a także poprawiał szczytowe zużycie tlenu [33]. Lewis i wsp. [34] oraz Guazzi i wsp. [35] w grupach liczących po kilkudziesięciu chorych po doustnym podaniu pojedynczej dawki leku (50 mg) obserwowali spadek PVR, skurczowego PAP oraz ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (PCWP) zarówno w spoczynku (oba badania), jak i w czasie wysiłku (Lewis i wsp.). Michelakis i wsp. [36] porównywali z kolei wpływ na parametry hemodynamiczne krążenia płucnego pojedynczej dawki sildenafilu (75 mg *p.o.*) z działaniem znanego wcześniej selektywnego wazodylatora płucnego — NO podanego wziewnie. Sildenafil okazał się skuteczniejszy w zakresie obniżenia średniego PAP oraz tak samo skuteczny i wybiórczy w stosunku do redukcji PVR, a ponadto powodował istotny wzrost CI. Sildenafil w znacznie większym stopniu obniżał również PCWP, co szczególnie u chorych z ciężką HF może chronić przed wystąpieniem obrzęku płuc — powikłania obserwowanego (choć rzadko) po podaniu NO [36]. Redukcja ciśnienia i oporu płucnego przy równoczesnym spadku lub przynajmniej przy (obserwowanym przez innych autorów) braku wpływu na ciśnienie końcoworozkurczowe w LV stanowiłaby niewątpliwą zaletę leku. Obecnie trwa badanie *Effects of Viagra on Heart Function in Patients With Heart Failure* oceniające wpływ jednorazowego podania 50 mg sildenafilu, w porównaniu z placebo, na spadek ciśnienia napełniania LV w grupie 20 chorych z zastoinową skurczową HF w III klasie wg NYHA i skurczowym ciśnieniem w tętnicy płucnej > 40 mm Hg.

Sildenafil, oprócz wpływu na parametry hemodynamiczne, poprawia też pojemność dyfuzyjną płuc, co wynika z poprawy przepuszczalności błony pęcherzykowo-łośniczkowej dla gazów oddechowych [37].

### **Efekty długoterminowego leczenia sildenafiliem**

Długoterminowe efekty leczenia sildenafiliem oceniano dotychczas jedynie w 2 próbach klinicznych. Jego stosowanie przez 12 tygodni w dawce 25–75 mg 3 razy dziennie u chorych ze skurczową HF w II–IV klasie wg NYHA i średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej > 25 mm Hg, w porównaniu z placebo (w badaniu uczestniczyło łącznie 34 pacjentów), wiązało się ze zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego i wzrostem frakcji wyrzutowej RV, nie wpływając jednocześnie na ciśnienie zaklinowania, średnie ciśnienie tętnicze, opór systemowy ani częstotliwość rytmu serca. Lek wydłużył także dystans 6-minutowego marszu i poprawiał jakość życia [34]. W grupie 44 chorych z przewlekłą HF przydzielonych losowo do 6-miesięcznego podawania sildenafilu

w dawce 3 × 50 mg lub placebo, aktywne leczenie wiązało się ze znaczną poprawą funkcji śródłbonka naczyniowego, wydolności wysiłkowej i efektywności wentylacji [35].

Wyniki omówionych powyżej wstępnych, przeprowadzonych w stosunkowo niewielkich populacjach badań wskazują, że sildenafil może stanowić użyteczną dodatkową opcję terapeutyczną w HF, zwłaszcza dla chorych z HF i wtórnym nadciśnieniem płucnym.

Obecnie trwają dalsze badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku u chorych ze skurczową HF, w tym m.in. *Evaluation of Sildenafil for the Treatment of Moderate Congestive Heart Failure* oceniające wpływ 3-miesięcznego stosowania sildenafilu w dawce 3 × 20 mg/d. na zmianę dystansu w teście 6-minutowego marszu (pierwszorzędkowy punkt końcowy) oraz na szczytowe zużycie tlenu, stężenia neurohormonów — BNP, katecholamin, endoteliny-1 i jakość życia (drugorzędowe punkty końcowe).

### **Zastosowanie inhibitorów PDE5 u chorych kwalifikowanych do transplantacji serca**

Wyniki 2 małych badań wskazują ponadto, że sildenafil może się okazać użyteczny jako kolejny lek w badaniu odwracalności nadciśnienia płucnego przeprowadzanym u chorych kwalifikowanych do transplantacji serca. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do niewydolności LV lek podany podjęzykowo powodował szybki i wybiórczy spadek gradientu transpulmonalnego, średniego PAP i PVR, nie wpływając jednocześnie istotnie na systemowy opór naczyniowy [38, 39].

Szczególnie interesujące są wstępne doświadczenia dotyczące zastosowania sildenafilu u chorych z bardzo zaawansowaną HF i ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym z wysokim płucnym oporem naczyniowym. Leczeniem z wyboru w tej grupie pacjentów jest transplantacja serca, jednak u części z nich stosowanie klasycznych wazodylatorów ani nawet mechanicznego wspomaganie LV nie powoduje istotnego obniżenia oporu płucnego, co, jak już wspomniano, dyskwalifikuje z przeprowadzenia przeszczepu serca i nakazuje rozważenie przeszczepu serca i płuc, a więc metody, której dostępność jest bardzo ograniczona i która wiąże się ze znacznie większym odsetkiem wczesnych niepowodzeń. Tedford i wsp. [32] wykazali, że zastosowanie sildenafilu w grupie 26 pacjentów z zaawansowaną HF z utrzymującym się wysokim płucnym oporem naczyniowym mimo mechanicznego wspomaganie LV wiązało się z istotnym obniżeniem oporu płucnego i średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, a także z poprawą funkcji RV w porównaniu z analogiczną grupą chorych, którzy nie otrzymali inhibitora PDE5 [32]. Podejmowano również w takiej sytuacji próby łącznego stosowania sildenafilu z nitratem. Opisano zastosowanie terapii łączonej u 3 pacjentów, u których włączenie samego sildenafilu nie obniżyło wystarczająco ciśnienia w łożysku płucnym, a po dołączeniu ni-

tratów uzyskano poprawę parametrów krążenia płucnego bez istotnego obniżenia ciśnienia systemowego, co pozwoliło 2 z 3 opisywanych pacjentów na transplantację serca. Autorzy opisujący powyższe przypadki sugerują, że długo działające nitraty mogą wspomagać działanie sildenafilu w sposób względnie selektywny w stosunku do krążenia płucnego [40]. Istnieje więc nadzieja, że inhibitory PDE5 staną się nową szansą na kwalifikację do transplantacji serca dla pacjentów z zaawansowaną HF wcześniej zdyskwalifikowanych z powodu nadciśnienia płucnego.

Pojedyncze doniesienia wskazują, że leczenie sildenafilem może przynieść korzyści również w okresie potransplantacyjnym. Kulkarni i wsp. [41] opisali przypadek zastosowania tego leku u biorcy przeszczepu serca z utrzymującym się po zabiegu nadciśnieniem płucnym wikłanym dysfunkcją RV i niedomykalnością zastawki trójdzielnej. Sildenafil w dawce 0,5 mg/kg co 4 godziny *p.o.* dodany do terapii milrinonem i nitrogliceryną spowodował szybki spadek PAP, PVR i PCWP, umożliwiając odstawienie leków inotropowych oraz innych wazodylatorów [41].

### **Inhibitory PDE5 u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory**

Problem wtórnego nadciśnienia płucnego nie dotyczy wyłącznie chorych z HF na podłożu dysfunkcji skurczowej LV, występuje ono bowiem także u prawie 40% osób z HF z zachowaną frakcją wyrzutową LV. Ponadto chorzy ci często mają nadciśnienie tętnicze i spowodowany nim przerost mięśnia LV, a jak już wspomniano, hamowanie aktywności PDE5 może zapobiegać i zmniejszać przerost mięśnia sercowego. Wydaje się więc, że również ta grupa pacjentów mogłaby odnieść korzyści z leczenia sildenafilem. Więcej danych umożliwiających weryfikację tej hipotezy powinno dostarczyć trwające obecnie badanie The RELAX Study (*Evaluating the Effectiveness of Sildenafil At Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure*) oceniające wpływ 24-tygodniowego leczenia sildenafilem na wydolność wysiłkową (szczytowe zużycie tlenu) w grupie 190 optymalnie leczonych chorych z HF z zachowaną frakcją wyrzutową LV ( $\geq 50\%$ ) w II–IV klasie wg NYHA.

### **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE INHIBITORÓW PDE5**

Dane dotyczące możliwych działań niepożądanych inhibitorów PDE5 pochodzą z randomizowanych prób klinicznych dotyczących sildenafilu i tadalafilu u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (tj. SUPER i PHIRST) oraz badań porejestacyjnych przeprowadzonych po wprowadzeniu sildenafilu do leczenia zaburzeń erekcji. Działania te mogą wynikać z możliwego wpływu sildenafilu na PDE5 w innych tkankach oraz na niektóre inne fosfodiesterazy. Hamowanie aktywności PDE typu 6 w siatkówce może prowadzić do zaburzeń

widzenia przejawiających się zmienionym widzeniem kolorów, niewyraźnym widzeniem i zwiększoną wrażliwością na światło. Wpływ na PDE5 w małych naczyniach krążenia systemowego może odpowiadać za występowanie napadowego zaczerwienienia skóry oraz bólów głowy i krwawień z nosa, a także prowadzić do zwykle niewielkiego spadku ciśnienia w krążeniu systemowym. Zahamowanie aktywności PDE5 w przewodzie pokarmowym może być z kolei przyczyną dolegliwości dyspeptycznych, a w mięśniach szkieletowych — bólów mięśniowych. Jeśli chodzi o dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PDE5 u chorych z HF, to są one skromne, pochodzą bowiem z kilku omawianych powyżej jednośrodkowych badań obejmujących niewielkie grupy chorych i odnoszą się wyłącznie do sildenafilu; wskazują one jednak, że leczenie takie jest bezpieczne i dobrze tolerowane [42]. Niejasne jest natomiast znaczenie obserwowanej przez niektórych autorów możliwej aktywacji układu współczulnego związanej z działaniem wazodylatorów tej grupy leków [43, 44]. Ponadto choć wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych są w tej kwestii niejednoznaczne [3], należy uwzględnić możliwy hamujący wpływ inhibitorów PDE5 na PDE3, prowadzący do wzrostu stężenia cAMP, co w kontekście poznanego uprzednio związku długotrwałego leczenia inhibitorem PDE3 — milrinonem — ze zwiększoną śmiertelnością u chorych z przewlekłą HF może wzbudzać pewien niepokój.

### **PODSUMOWANIE**

Rozwój wtórnego nadciśnienia płucnego u chorych z HF prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego i rokowania, a standardowa farmakoterapia HF nie zapewnia skutecznej korekcji tej nieprawidłowości. Inhibitory PDE5 poprzez stymulację szlaku NO/cGMP wykazują względnie selektywne działanie wazodylatorne w stosunku do tętnic płucnych. Ponadto mogą odwracać ich patologiczną przebudowę i bezpośrednio zwiększać kurczliwość przeciążonej RV. Choć dane z badań klinicznych są na razie ograniczone, wydaje się, że leki te mogą się stać atrakcyjną, przynoszącą korzyści kliniczne opcją terapeutyczną dla chorych z HF z wtórnym nadciśnieniem płucnym.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### **Piśmiennictwo**

1. Conti C, 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: 29C–34C.
2. Sanchez LS, de la Monte Sm, Filippov G et al. Cyclic-c-GMP-binding, cyclic-c-GMP-specific phosphodiesterase (PDE5) gene expression is regulated during rat pulmonary development. *Pediatr Res*, 1998; 43: 163–168.
3. Kass DA, Champion HC, Beavo JA. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation. *Circ Res*, 2007; 101: 1084–1095.
4. 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.
5. McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG et al. Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registers? *Ann Thorac Surg*, 1998; 65: 1574–1578.
  6. Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*, 2006; 58: 488–520.
  7. Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotides signaling. *Ann Rev Biochem*, 2007; 76: 481–511.
  8. Omori K, Kotra J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res*, 2007; 100: 309–327.
  9. Maurice DH. Cyclic nucleotide phosphodiesterase-mediated integration of cGMP and cAMP signaling in cells of the cardiovascular system. *Front Biosci*, 2005; 10: 1221–1228.
  10. Muller FU, Neumann J, Schmitz W. Transcriptional regulation by cAMP in the heart. *Moll Cell Biochem*, 2000; 212: 11–17.
  11. Hofmann F, Feil R, Kleppisch T, Schlossmann J. Function of cGMP-dependent protein kinases as revealed by gene deletion. *Physiol Rev*, 2006; 86: 1–23.
  12. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*, 2006; 27: 47–72.
  13. Francis SH, Bush JL, Corbin JD. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterase in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*, 2010; 62: 525–563.
  14. Schlossmann J, Ammendola A, Ashman K et al. Regulation of intercellular calcium signaling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase I beta. *Nature*, 2000; 404: 197–201.
  15. Raemaekers L, Hofmann F, Casteels R. Cyclic GMP-dependent protein kinase phosphorylates phospholamban in isolated sarcoplasmic reticulum from cardiac and smooth muscles. *Biochem J*, 1988; 252: 269–273.
  16. Koller A, Schlossmann A, Ashman K et al. Association of phospholamban with a cGMP kinase signaling complex. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 300: 155–160.
  17. Lalli MJ, Shizimu S, Sutliff RL et al. Ca<sup>++</sup> homeostasis and cyclic nucleotide relaxation in aorta of phospholamban-deficient mice. *Am J Physiol*, 1999; 277: 693–970.
  18. Palmer RM, Ashton DS, Monada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988; 333: 664–666.
  19. 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.
  20. Burnett AL. Phosphodiesterase 5 mechanisms and therapeutic applications. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 29M–31M.
  21. Wharton J, Strange JW, Moler 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.
  22. O'Callaghan DS, McNeil K. Pulmonary hypertension and left heart disease: emerging concepts and treatment strategies. *Int J Clin Pract*, 2008; 62: 29–31.
  23. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors or pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1864–1871.
  24. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2148–2157.
  25. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009; 119: 2894–2903.
  26. Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev*, 2010; 18: 148–162.
  27. Montani D, Chaumais MC, Savale L et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *Adv Ther*, 2009; 26: 813–825.
  28. Boyha P, Parry G, Dark JH, Mac Gowen A. Acute hemodynamic effects of intravenous sildenafil citrate in congestive heart failure: comparison of phosphodiesterase type-3 and type-5 inhibition. *J Heart Lung Transplant*, 2009; 28: 676–682.
  29. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T et al. Sildenafil inhibits beta-adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation*, 2005; 112: 2642–2649.
  30. Senzaki H, Smith CJ, Juang GJ et al. Cardiac phosphodiesterase 5 (cGMP-specific) modulates beta-adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. *FASEB J*, 2001; 15: 1718–1726.
  31. Perez NG, Piaggio MR, Ennis JL et al. Phosphodiesterase 5A inhibition induces Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger blockade and protection against myocardial infarction. *Hypertension*, 2007; 49: 1095–1103.
  32. Tedford RJ, Hemnes AR, Russel SD et al. PDEA inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail*, 2008; 1: 213–219.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Michelakis E, Tymchak W, Lien D et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*, 2002; 105: 2398–2403.
  37. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco G et al. The effects of phosphodiesterase inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficacy, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 2339–2348.
  38. Angel Gomez-Sanchez M, Saenz de la Calzada C, Scriverano Subias P et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail*, 2004; 6: 615–617.
  39. Alaeddini J, Uber PA, Park MH et al. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 1475–1477.
  40. Stehlik J, Movsesian MA. Combined use of PDE5 inhibitors and nitrates in the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with heart failure. *J Card Fail*, 2009; 15: 31–34.
  41. Kulkarni A, Singh TP, Sarnaik A et al. Sildenafil for pulmonary hypertension after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2004; 23: 1441–1444.
  42. Guazzi M. Sildenafil and phosphodiesterase-5 inhibitors for heart failure. *Cur Heart Fail Rep*, 2008; 5: 110–114.
  43. Phillips BG, Kato M, Pesek CA et al. Sympathetic activation by sildenafil. *Circulation*, 2000; 102: 3068–3073.
  44. Piccirillo G, Nocco M, Lionetti M et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on cardiac repolarisation and on autonomic control in subjects with chronic heart failure. *Am Heart J*, 2002; 134: 703–710.