

REVIEW ARTICLES

**Eficacitatea inhibitorului fosfodiesterazei tip 5 – sildenafil în hipertensiunea pulmonară arterială secundară șunturilor congenitale cu insuficiență cardiacă**

I. Palii

Mother and Child Health Protection Scientific Research Institute  
Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322523558. E-mail: inapalii@yahoo.com  
Manuscript received November 23, 2011; revised December 05, 2011

**Efficacy of the phosphodiesterase type 5 inhibitor – Sildenafil in pulmonary arterial hypertension secondary congenital shunts and heart failure**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) resulting from congenital cardiac disease remains one of the most difficult childhood illnesses to treat. Sildenafil, a selective inhibitor of phosphodiesterase type 5, is an inexpensive effective and promising pulmonary vasodilator with few minor adverse side-effects. The research evaluated the efficacy of Sildenafil in long-term treatment programs. This double-blind, placebo-controlled study included 77 children who suffered from advanced, residual PAH and secondary to systemic-to-pulmonary shunts (simple, mixed and complex), some who had undergone radical or palliative surgical procedures, and others whose cases were inoperable. It noted clinical and paraclinical signs of PAH and heart failure (HF), and was supplemented by a questionnaire collecting evidence of adverse reactions. The study showed that sildenafil is an effective medicine in treating PAH secondary to congenital systemic-to-pulmonary shunts and HF; improving FC ( $p < 0,001$ ). The study also showed that Sildenafil increases tolerance of effort ( $p < 0,01$ ) and systemic O<sub>2</sub> saturation ( $p < 0,05$ ), diminishes PAPm ( $p < 0,001$ ), PVRI ( $p < 0,001$ ), proinflammatory cytokines ( $p < 0,01$ ), endothelin 1 and improves performance on the oxidative stress index. This medicine is well tolerated by infants who experienced insignificant negative reactions, and is effective in preventing severe complications, producing a favorable impact on the quality of life.

**Key words:** sildenafil, pulmonary hypertension, congenital shunt, heart failure.

**Эффективность ингибитора фосфодиэстеразы тип 5 – sildenafil при легочной артериальной гипертензии на фоне врожденных пороков сердца с сердечной недостаточностью**

Sildenafil – селективный ингибитор фосфодиэстеразы тип 5. Эффективный препарат при лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) как у взрослых, так и у детей с незначительными побочными эффектами, по сравнению с другими легочными вазодилаторами. Целью нашего исследования было определение эффективности sildenafil у детей с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца (ВПС) с лево-правым сбросом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследование (двойное слепое, плацебо контролируемое) было включено 77 детей с высокой ЛАГ и ХСН на фоне ВПС в дооперационном периоде или неоперабельные и пациенты после хирургического лечения дефекта, но с резидуальной ЛАГ. Пациенты были разделены на две группы: I группа - 38 детей (средний возраст  $19,9 \pm 5,3$  месяцев), которые получали sildenafil и II группа - 39 детей (средний возраст  $21,7 \pm 7,1$  месяцев), которые получали плацебо. Протокол исследования включал клинические и параклинические признаки ЛАГ и ХСН. Результаты исследования показали, что sildenafil является эффективным препаратом, новым стратегическим направлением в лечении ЛАГ при ВПС с ХСН, улучшает ФК ( $p < 0,001$ ), глобальную функцию ПЖ, толерантность к нагрузке ( $p < 0,001$ ), сатурацию O<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ), снижает среднее давление в легочной артерии ( $p < 0,001$ ), общее легочное сопротивление ( $p < 0,001$ ), уровень цитокинов ( $p < 0,01$ ) и эндотелина 1 по сравнению с плацебо.

**Ключевые слова:** sildenafil, легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность.

**Introducere**

Hipertensiunea pulmonară arterială (HTPA) este o stare clinică caracterizată de prezența HTP pre-capilare și definită ca o majorare a presiunii medii în artera pulmonară (AP)  $\geq 25$  mmHg în repaus [1]. Cea mai frecventă cauză de HTPA la copii o constituie șunturile congenitale sistemic-pulmonare (S-P), care alcătuiesc mai mult de 50% din toate cardiopatiile congenitale și, în lipsa corecției chirurgicale oportune, duc

la remodelare, insuficiență cardiacă cronică (ICC) dreaptă și deces prematur [2].

În prezent, tratamentul copiilor cu HTPA și ICC secundară șunturilor congenitale constituie o provocare. Corecția chirurgicală oportună este remediul cel mai eficace, însă deseori acești copii necesită tratament medicamentos pre- și postchirurgie cardiacă. La o parte dintre ei maladia evoluează cu HTPA reziduală progresivă, disfuncție severă de ventricul drept (VD) și, după corecția chirurgicală - cu succes. Con-

form principiilor medicinei bazate pe dovezi acești pacienți necesită terapie cu vasodilatatoare pulmonare pentru prevenirea complicațiilor severe și ireversibile, ameliorarea calității vieții, abordare confirmată și în studiile noastre anterioare [3, 4]. Arsenalul actual al remediilor vasodilatatoare pulmonare cuprinde: oxidul nitric, prostacilinele: epoprostenolul intravenos și treprostinilul, iloprostul, beraprostul; antagoniștii receptorilor endotelinei: bosentan (tracleer), sitaxsentan, ambrisentan; inhibitorii fosfodiesterazei (PDE) tip 5: sildenafil, tadalafil, vardenafil [1, 3, 5]. Eficacitatea acestor preparate a fost studiată în mai multe trialuri randomizate, circa 23 în ultimii 12 ani [2]. Preparatele menționate nu sunt uniform efective la toți pacienții, induc reacții adverse, fiind și foarte costisitoare în comparație cu inhibitorii PDE-5.

*Sildenafilul* - un inhibitor selectiv al PDE tip 5 este recunoscut în prezent a fi un preparat promițător, realmente eficace, mai puțin costisitor, atât la adulți, cât și la copii [6]. Efectul farmacologic al sildenafilului se produce prin sporirea vasodilatației, mediată de către oxidul nitric la pacienții cu sau fără ICC prin inhibiția degradării GMP. Majorarea acestui nucleotid induce relaxare și efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare (fig. 1).

Inițial sildenafilul a fost creat pentru tratarea anginei pectorale, apoi s-a dovedit a fi efectiv în disfuncția erectilă, obținând o înaltă aprobare în marketing, pentru ca într-un final să fie demonstrată eficacitatea preparatului ca vasodilatator pulmonar în HTP. Cu siguranță, suprareglarea GMP ciclic a fost raportată într-o varietate de condiții cardiovasculare, incluzând HTP, IC congestivă și hipertrofia ventriculului drept, sugerând o oportunitate terapeutică pentru utilizarea sildenafilului în tratamentul pacienților cu HTPA secundară cardiopatiilor congenitale și disfuncției VD [7, 8]. După eficacitatea clinică sildenafilul este comparabil cu antagonistul receptorilor endotelinei bosentan, dar nu provoacă leziuni hepatice [5].

Eficacitatea sildenafilului a fost studiată inițial în HTAP la copii de către Atz și Wessel (1999), apoi de Kohari și Duggal

(2002), Carroll și Dhillon (2002), Schulze - Neick (2003), Erickson (2004) ș. a. În aceste studii mici, unicentrice, nerandomizate s-a dovedit că acest preparat este unicul la moment realmente eficace, cu puține și minore reacții adverse și mai puțin costisitor, în comparație cu alte vasodilatatoare pulmonare.

În anul 2004 a fost publicat studiul randomizat, dublu - orb, placebo controlat (SUPER-1), care a cuprins 278 de adulți cu HTAP simptomatică în CF II și III NYHA, tratați cu sildenafil timp de 12 săptămâni, în doze de 20, 40 și 80 mg, de 3 ori pe zi. Acest studiu (rezultatele au fost raportate la întrunirea Colegiului American al Medicilor Pneumologi în octombrie 2004, apoi în mai 2005) a demonstrat că remediul reduce presiunea medie în AP (PAPm), ameliorează CF și toleranța la efort [9]. După ce au fost prezentate rezultatele trialului randomizat SUPER-1, sildenafilul a fost aprobat de către comitetul FDA (Food and Drug Administration) în tratamentul HTAP, iar în algoritmul terapeutic (2007) al Colegiului American al Medicilor Pneumologi și cel din Ghidul SEC al HTPA (2009) acest preparat deține nivelul de evidență A în tratamentul pacienților cu HTAP, aflați în CF II și III. Astfel de studii randomizate la copii în prezent lipsesc.

Algoritmul terapeutic al adulților cu HTAP poate fi folosit și la copii (conform recomandărilor Ghidului SEC al HTP, 2009), totuși există câteva particularități: la copiii responsivi la strategii specifice de tratament, răspunsul este mult mai bun decât cel observat la adulți. Dacă, însă, nu răspund la schemele de tratament, supraviețuirea este deseori mai scurtă, decât la adulții cu boală vasculară pulmonară severă.

Astfel, în prezent sunt strict necesare probele unui trial larg, multicentric sau poate și monocentric, randomizat pentru validarea eficacității și toleranței sildenafilului la pacienții pediatrici cu HTPA secundară șunturilor congenitale și ICC în perioada pre- și postoperatorie.

**Scopul studiului nostru** a fost estimarea eficacității inhibitorului PDE-5 - sildenafil în tratamentul copiilor cu HTPA secundară șunturilor congenitale și ICC.

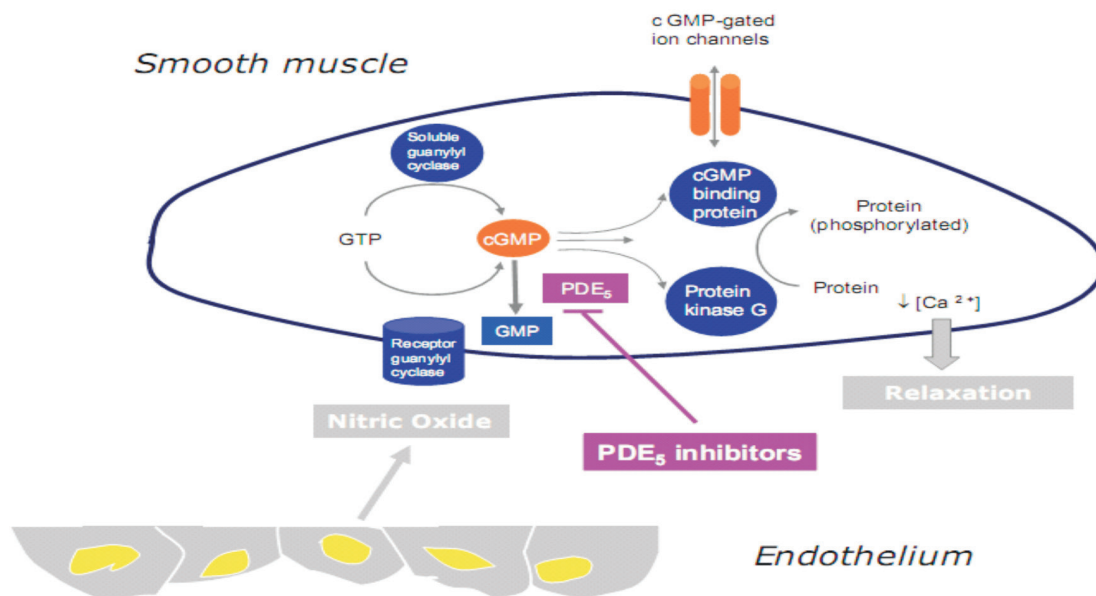


Fig. 1. Mecanismul de acțiune al sildenafilului (după Marco Guazzi, 2008) [15].

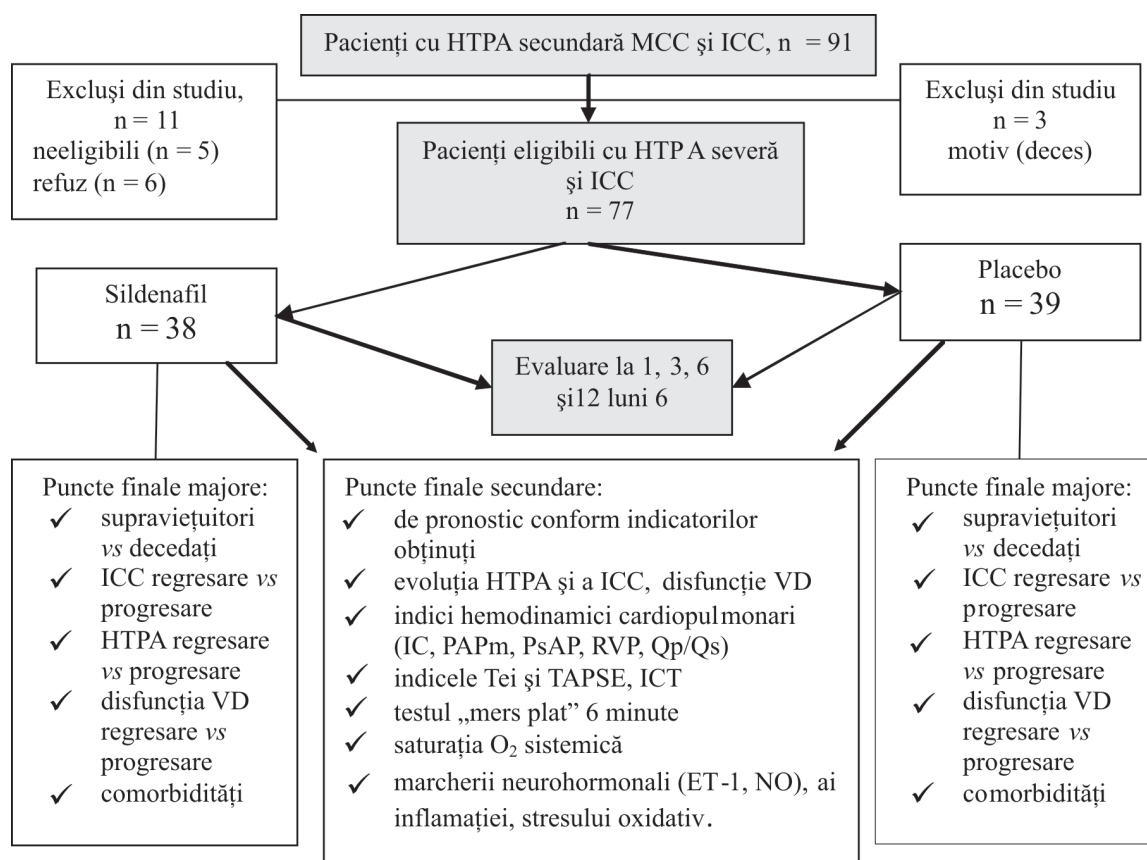


Fig. 2. Design-ul studiului randomizat.

### Material și metode

În studiu au fost incluși inițial 91 de pacienți cu HTPA severă secundară șunturilor congenitale S-P și ICC (fig. 2). **Criteriile de includere:** pacienți cu diagnostic de HTPA severă (PsAP > 70% sau 2/3 din cea sistemică) și ICC, CF II și III-IV NYHA/Ross în stadiul preoperator al MCC, dar inoperabili pentru moment (IRVP > 6 și 9 UWood•m<sup>2</sup>); pacienți în stadiul postoperator (intervenție radicală sau paliativă) al șuntului cu HTPA reziduală persistentă; pacienți care recent nu au folosit medicație cu acțiune asupra presiunii pulmonare cum ar fi antagoniștii de Ca sau nitrați.

**Criteriile de excludere:** copii cu disfuncție severă de VS (FE < 40%), pacienți cu congestie venoasă pulmonară marcată (IC congestivă severă), cu obstrucția venelor pulmonare, cu afectări oculare (*retinitis pigmentosa*), cu hemoptizii recurente și alte boli asociate cu hemoragii, cu insuficiență hepatică, renală și copii cu alte patologii concomitente grave.

În rezultatul screening-ului 77 de pacienți eligibili au fost înrolați în cercetare: I lot (de bază) - 38 de copii (vârsta medie de 19,9 ± 5,3 luni: 16 băieți și 22 fete), care au administrat tratament cu sildenafil (Cupid, Cadila Pharmaceuticals) și lotul II (de referință) - 39 de copii (vârsta medie de 21,7 ± 7,1 luni: 22 de băieți și 17 fete), care au administrat placebo. Loturile au fost absolut similare după vârstă, sex, CF NYHA/Ross, tipul și dimensiunile șuntului, statutul corecției chirurgicale (în lotul I au fost 5 copii neoperați, 19 corecți total și 14 - paliativ; în lotul II, respectiv, - 6, 16 și 17), prezența ano-

maliilor cardiace, extracardiace și genetice asociate, precum și după alți indici clinico-paraclinici importanți.

Studiul a fost monocentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, aprobat de către Comitetul Național de Etică pentru Studiul Clinic al Medicamentelor și metodelor noi de tratament al MS RM (GILF - 0888-06, din 03.07.08, nr. 177) și de la fiecare părinte s-a obținut acord informat în scris.

Doza de sildenafil a fost inițial de 0,5 mg/kg la sugar și câte 1mg/kg la copilul mai mare, la fiecare 6 ore, apoi în decurs de 7-8 zile, la o tolerabilitate bună, doza s-a majorat treptat până la 1 și 2mg/kg/zi (doza medie 1 mg/kg), dar nu mai mult de 20 mg, de 3 ori pe zi la copilul mare, la fiecare 8 ore. Concomitent, pacienților li se administra spironolactonă + furosemid și digoxină la necesitate, conform indicațiilor.

Eficiența și tolerabilitatea preparatului au fost analizate lunar conform unui protocol special, care a inclus semnele clinico-paraclinice ale HTPA, ICC, markerii disfuncției VD și un chestionar special de evidență a reacțiilor adverse. Durata de supraveghere a fost în mediu de 16,97 ± 1,5 luni. Durata tratamentului cu sildenafil - de la 6 până la 12 luni (copii operați, dar cu HTPA persistentă), și în mediu de 8,0 ± 2,99 luni (cei considerați inoperabili).

Metode de cercetare: *clinice* - CF NYHA/Ross și toleranța la efort estimată prin testul „mers plat” 6 minute la copiii cooperanți; *de laborator* - determinarea markerilor biologici (endotelina (ET)-1, oxidul nitric (NO), citokinelor proinflamatoare (IL-1β, IL-6, TNF-alfa), indicii stresului oxidativ - hidroperoxizii lipidici (HPL), dialdehida malonică (DAM)

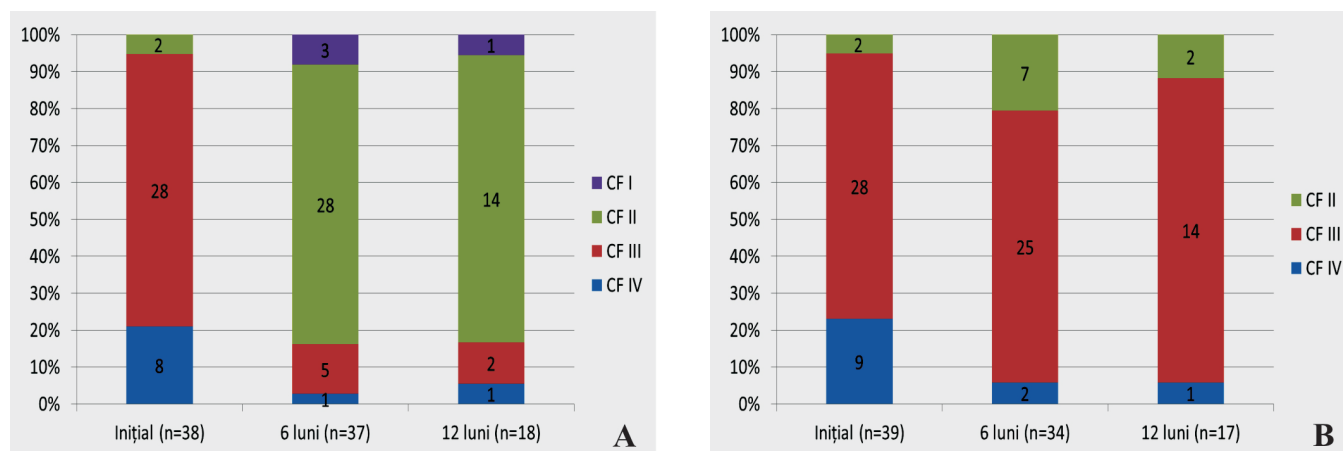


Fig. 3. Dinamica CF NYHA/Ross în lotul cu sildenafilul (A) și placebo (B) la 6 și 12 luni, nr. de pacienți în fiecare CF este indicat pe bare, p - semnificația statistică față de inițial.

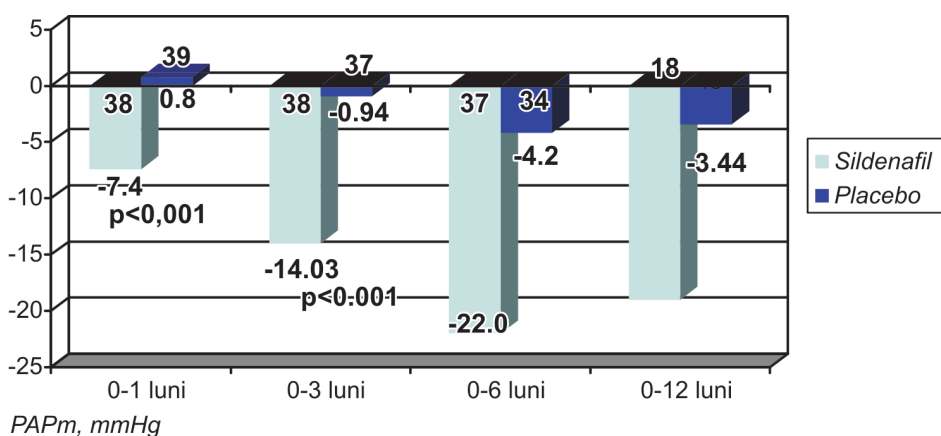


Fig. 4. Influența sildenafilului vs placebo asupra PAPm (mmHg), p - semnificație statistică a modificărilor în loturi; 0 - inițial până la tratament.

și sistemului antioxidant - activitatea antioxidantă totală (AAT), carnozina; *instrumentale non-invasive* - saturația O<sub>2</sub> sistemică prin pulsoximetrie, ECG standard în 12 derivații, ecocardiografia (M-mod, 2D, Doppler, Color) cu estimarea dimensiunilor cavităților drepte (AD, VD, AP), presiunilor sistolică și medie în AP (PsAP, PAPm), indicele Tei al VD, rezistența vasculară pulmonară (RVP) ș. a.; R-gr cardiopulmonară (indicele cardiotoracic - ICT); *instrumentale invazive* - cateterismul cardiac cu aprecierea PsAP, PdAP, PAPm, PADm, PAsm, saturația O<sub>2</sub>, Qp, Qs, RVP, RVS.

Semnificația statistică a diferenței valorilor medii ale indicilor evaluați între loturi a fost determinată, utilizând coeficientul de încredere t-Student. Devierile indicilor în cadrul a 2 loturi de comparație s-au considerat statistic semnificative, când p < 0,05. Corelarea datelor s-a estimat cu ajutorul coeficientului r-Pearson.

### Rezultate obținute

*Influența Sildenafilului asupra simptomelor clinice și toleranței la efort.* La pacienții tratați cu sildenafil s-a observat ameliorarea CF NYHA/Ross de la 3,16 ± 0,1 până la 2,15 ± 0,1 (p < 0,001), iar la cei ce au primit placebo de la 3,18 ± 0,1 până la 2,94 ± 0,1 (p < 0,05) (fig. 3). În lotul cu sildenafil s-a

îmbunătățit toleranța la efort, estimată prin testul „mers plat” 6 min (+ 152,5 ± 17,4 m la 6 luni și + 184,3 ± 21,2 m la 12 luni de tratament) (p < 0,001), iar în cel cu placebo - nesemnificativ (+ 46,7 ± 18,2 m și + 52,2 ± 34,2 m) (p > 0,05).

*Indicii hemodinamici pulmonari, sistemici și saturația O<sub>2</sub>.* Analiza eficienței tratamentului asupra indicilor hemodinamici pulmonari a relevat o reducere semnificativă a PsAP, PAPm și a IRVP în lotul cu sildenafil, în comparație cu placebo (p < 0,001). Astfel, PAPm a diminuat sugestiv în lotul medicat cu sildenafil, respectiv cu 22,0 ± 2,22 la 6 luni și cu 19,03 ± 2,3 mmHg la 12 luni față de valorile inițiale (p < 0,001) (fig. 4). Valorile inițiale ale PAPm în loturi au fost de 53,26 ± 1,97 și 49,5 ± 1,32 mm Hg (p > 0,05).

La pacienții tratați cu sildenafil IRVP s-a micșorat cu 2,45 ± 0,19 în comparație cu 0,51 ± 0,18 UWood•m<sup>2</sup> în lotul cu placebo (p < 0,001). La copiii medicați cu sildenafil, saturația O<sub>2</sub> s-a majorat semnificativ (+ 3,1 ± 0,5%) față de lotul care a administrat placebo (0,6 ± 0,3%) (p < 0,001) (fig. 5).

Analizând efectul medicației specifice asupra parametrilor hemodinamici sistemici s-a observat că schema aleasă de tratament nu influențează esențial TAS și TAd, evidențiind efectul selectiv al sildenafilului asupra hemodinamicii pulmonare. S-a observat o moderată ameliorare a indicelui cardiac

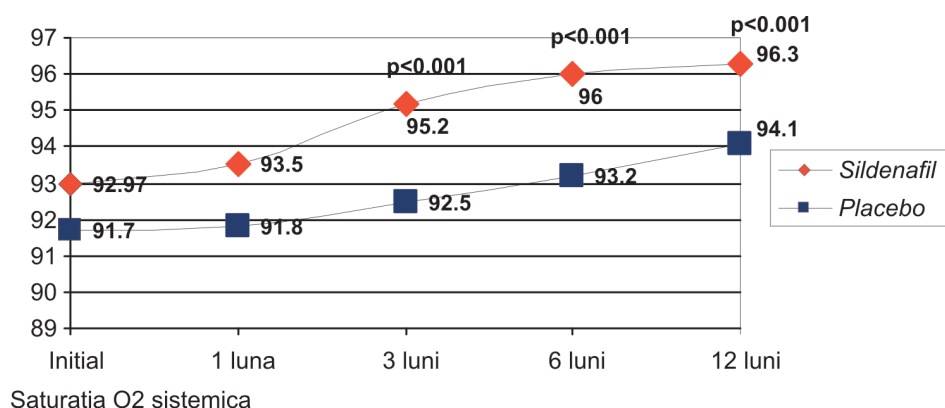


Fig. 5. Influența sildenafilului vs placebo asupra saturației O2 sistemice (%), p - semnificație statistică față de inițial.

Tabelul 1

Corelația dintre parametrii hemodinamici obținuți la CC și cei prin examen Eco Doppler

CC/Eco	PsAPi	PsAPf	PAPmi	PAPmf	IRVpi	IRVPf	Ici	Icf
PsAPi	0,957*** n = 22	0,505* n = 21	0,904*** n = 25	0,511* n = 24	0,565** n = 25	0,516** n = 25	-0,021 n = 25	0,184 n = 24
PsAPf	0,471* n = 20	0,986*** n = 20	0,440* n = 20	0,951** n = 22	0,451* n = 22	0,866*** n = 22	-0,185 n = 22	-0,043 n = 22
PAPmi	0,895*** n = 22	0,374 n = 21	0,976*** n = 25	0,411* n = 24	0,675*** n = 25	0,514** n = 25	0,101 n = 25	0,334 n = 24
PAPmf	0,508* n = 20	0,963*** n = 20	0,513* n = 22	0,957*** n = 22	0,477* n = 22	0,872*** n = 22	-0,153 n = 22	-0,056 n = 22
IRVpi	0,560** n = 22	0,284 n = 21	0,685** n = 25	0,302 n = 24	0,980*** n = 25	0,584** n = 25	0,421* n = 25	0,628** n = 24
IRVPf	0,480* n = 20	0,814*** n = 20	0,519* n = 22	0,818*** n = 22	0,700*** n = 22	0,994*** n = 22	0,089 n = 22	0,165 n = 22
Ici	0,147 n = 22	0,212 n = 21	0,139 n = 25	0,203 n = 24	0,300 n = 25	0,202 n = 25	0,310 n = 25	0,517* n = 24
Icf	0,076 n = 20	-0,231 n = 20	0,179 n = 22	-0,246 n = 22	0,532* n = 22	0,057 n = 22	0,344 n = 22	0,963*** n = 22

\* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001, i - inițial, f - final, n - numărul de cazuri.

(IC) la pacienții care au primit sildenafil (+ 0,5 ± 0,1 l/min/m<sup>2</sup>) față de o creștere ușoară în lotul cu placebo (+ 0,1 ± 0,1 l/min/m<sup>2</sup>) (p < 0,01).

Parametrii hemodinamici cardiopulmonari, obținuți la cateterismul cardiac. Analizând datele obținute la cateterismul cardiac (CC) în dinamică s-au observat aceleași tendințe de diminuare a PsAP, PAPm, IRVP și o majorare ușoară a DC sau IC similare rezultatelor obținute prin metode ecocardiografice la pacienții tratați cu sildenafil vs placebo și descrise mai sus. Pentru documentarea mai precisă a celor relatate, am efectuat analiza corelativă dintre parametrii hemodinamici, obținuți la CC, cu cei determinați prin examen ecocardiografic Doppler cu ajutorul indicelui de corelație Pearson (tab. 1). S-au obținut corelații directe și puternice dintre valorile inițiale și finale ale PsAP, PAPm și IRVP apreciate prin ambele metode (p < 0,001).

Evoluția proceselor de remodelare cardiacă, funcția VD, ICT în tratamentul cu sildenafil. Suprareglarea GMPciclic, fiind raportată într-o varietate de condiții cardiovasculare, inclusiv în hipertrofia de VD, ne-au sugerat oportunitatea de a analiza efectul sildenafilului asupra proceselor de remodelare

cardiacă (hipertrofie, dilatare) la pacienții cu HTPA severă și ICC. Studiul nostru a demonstrat că sildenafilul influențează procesele de remodelare cardiacă, reduce hipertrofia și dilatarea cavităților drepte: diametrul VD (DvDd) (- 1,71 ± 0,94 mm), grosimea peretelui anterior al VD (PAVDd) (- 0,72 ± 0,19 mm), diametrul AD (DAD) (- 0,94 ± 1,24 mm), dilatarea trunchiului AP (DAPtr) (- 1,31 ± 0,96 mm) și, respectiv, gradele insuficiențelor valvulare: IVTr (- 0,65 ± 0,16) și IVP (- 0,34 ± 0,15) vizavi de pacienții tratați cu placebo, care dimpotrivă s-a asociat cu progresarea fenomenelor de remodelare (fig. 6).

La analiza influenței sildenafilului asupra disfuncției VD s-a observat o reducere semnificativă a valorilor indicelui Tei, cu 0,15 ± 0,01 (-31%) față de inițial (p < 0,001), ceea ce denotă o ameliorare a performanței VD. La pacienții ce au primit placebo, dinamica funcției globale a VD a fost nesemnificativă, observându-se diminuarea indicelui Tei doar cu 0,01 ± 0,01 (-2%) față de inițial (p > 0,05). La estimarea efectului medicației asupra cardiomegaliei s-a observat diminuarea semnificativă a ICT în lotul medicat cu sildenafil (- 0,08 ± 0,01, p < 0,001) față de micșorarea neînsemnată în lotul cu placebo (- 0,02 ± 0,01).

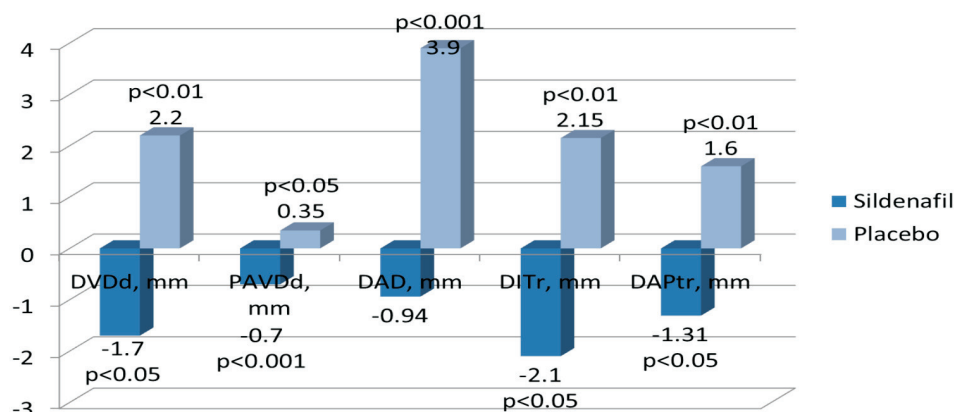


Fig. 6. Influența sildenafilului vs placebo asupra proceselor de remodelare cardiacă, p - semnificație statistică față de inițial.

Tabelul 2

Influența sildenafilului vs placebo asupra citokinilor proinflamatorii, NO și ET-1

Indici	Perioada, luni	Lot I sildenafil n = 18 (1)	Lot II placebo n = 15 (2)	P 1-2	Dinamica, față de inițial L I	Dinamica, față de inițial L II	p dinamici
IL-1β, pg/ml	Inițial	11,72 ± 2,9	9,84 ± 2,8	> 0,05	-	-	-
	Final	4,4 ± 0,58***	7,28 ± 1,54	> 0,05	-4,68 ± 1,15	-2,56 ± 1,52	> 0,05
IL-6, pg/ml	Inițial	9,32 ± 2,1	8,14 ± 1,14	> 0,05	-	-	-
	Final	4,19 ± 0,51***	6,26 ± 0,65	< 0,01	-2,97 ± 0,61	-2,01 ± 1,0	> 0,05
TNF-alfa, pg/ml	Inițial	8,2 ± 2,76	6,26 ± 0,7	> 0,05	-	-	-
	Final	3,14 ± 0,38**	5,83 ± 0,71	< 0,001	-2,38 ± 0,78	-0,44 ± 0,49	< 0,05
NO, μmol/l	Inițial	93,8 ± 5,3	101,4 ± 7,6	> 0,05	-	-	-
	Final	109,9 ± 8,2	81,51 ± 4,8*	< 0,01	16,1 ± 8,7	-19,9 ± 8,7	< 0,01
ET-1, pg/ml	Inițial	7,8 ± 0,42	7,59 ± 0,54	> 0,05	-	-	-
	Final	5,21 ± 0,47***	6,1 ± 0,50*	> 0,05	-2,65 ± 0,49	-1,8 ± 0,2	> 0,05

\* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001, față de inițial.

Dinamica marcherilor biologici în tratamentul de durată cu sildenafil. Marcherii inflamației, oxidul nitric și endotelina-1. Ne-am propus să estimăm posibila implicare a vasodilatatorului pulmonar sildenafil, asupra proceselor de vasodilatație sau vasoconstricție dependente de endoteliu, precum și asupra mediatorilor inflamatori. La pacienții medicați cu sildenafil s-a observat reducerea semnificativă a valorilor citokinilor proinflamatorii în comparație cu diminuarea modestă în lotul cu placebo: IL-1β s-a micșorat cu 40% vs 26%; IL-6 cu 32% vs 24%; TNF-alfa cu 29% vs 7% (p < 0,05) (tab. 2).

Sildenafilul a dus la creșterea mediatorului vasodilatator - NO (+ 16,1 ± 8,7 μmol/l sau 17,2%), posibil datorită îmbunătățirii funcției endotelului vascular pulmonar odată cu reducerea semnificativă a nivelului ET-1 - mediator vasoconstrictor (- 2,65 ± 0,49 pg/ml, sau 34%) față de valorile inițiale (p < 0,001). Rezultate viceversa s-au obținut la pacienții ce au primit placebo, valorile NO s-au micșorat semnificativ (- 19,9 ± 8,7 μmol/l, p < 0,05), ceea ce denotă agravarea leziunilor endoteliale și diminuarea sintezei de agenți vasodilatatori cum ar fi NO; nivelul ET-1 s-a redus, dar mai puțin semnificativ, (- 1,8 ± 0,2 sau 23,7%) față de inițial (p < 0,05).

Stresul oxidativ și sistemul antioxidant. Studiul nostru a vizat și estimarea influenței sildenafilului asupra produșilor

de peroxidare a lipidelor (POL) - HPL și DAM - componente esențiale ale stresului oxidativ, precum și asupra sistemului antioxidant. Sildenafilul a redus nivelurile circulante ale HPL timpurii (- 0,14 ± 0,02 u/l, p < 0,001) și DAM (- 5,7 ± 1,2 μmol/l, p < 0,001) vs placebo (p < 0,001), posibil datorită efectului său vasodilatator și încetării procesului de inactivare precoce a NO. Preparatul a dus și la reglarea disbalanței dintre POL și sistemul de neutralizare a radicalilor liberi (RLO) prin majorarea AAT (+ 0,52 ± 2,02 mmol/l) și a nivelului carnozinei (+ 28,27 ± 8,3 mmol/l, p < 0,01) vs placebo (p < 0,01).

Efecte adverse ale tratamentului. Tratamentul cu sildenafil a fost bine tolerat de către pacienți. Modificări ale creatininei serice, ureei, marcherilor funcției ficatului, numărului de trombocite nu s-au constatat. Totuși, la 21 (55%) de copii medicați cu sildenafil s-au observat unele reacții adverse, majoritatea în primele 3 luni, dar minore și tranzitorii (tab. 3). De menționat, că în nici un caz tratamentul n-a fost sistat, reacțiile adverse fiind minore și tranzitorii.

Rezultatele finale majore și secundare ale studiului sunt reprezentate în figura 7. Pacienții, care au primit sildenafil, au fost observați în medie 17,97 ± 1,53 luni, iar copiii cu

Tabelul 3

Efecte adverse ale tratamentului cu sildenafil

Efecte adverse	0 – 1 luni	1 – 3 luni	3 – 6 luni	6 – 12 luni
Cefalee	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Hiperemia feței	2 (5,3%)	0	0	0
Dispepsie	3 (7,9%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)	0
Diaree	1 (2,6%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0
Congestie nazală	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Erupții cutanate	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Hipotensiune	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	0
Hemoragie	1 (2,6%)	0	0	0

placebo – 16 ± 2,57 luni. În lotul cu placebo au decedat 5 (12,8%) copii în primele 6 luni de tratament. De menționat, cauza decesului în toate cazurile a fost progresarea HTPA și a ICC cu insuficiența VD și a ventriculului unic (VU) funcțional într-un caz; trei copii fiind după tratament chirurgical și doi pacienți neoperați. În lotul medicat cu sildenafil cazuri de deces pe parcursul a 12 luni de observație n-au fost, însă băiețelul în vârstă de 3 luni, exclus din studiu după prima lună de tratament, a decedat ulterior datorită progresiei ICC congestive și exacerbării acute.

Astfel, analiza supraviețuirii după curba Kaplan Meier a constatat 97% în lotul cu sildenafil la 17 luni și 87% - în lotul cu placebo la 6 luni (fig. 8). Analizând punctele finale secundare obținute, putem concluda că o ameliorare clinico-paraclinică s-a constatat la 30 (78,9%) de pacienți ai lotului medicat cu sildenafil, în comparație cu doar 10 (25,6%) din lotul cu placebo.

Astfel, 2 copii din cei inițial apreciați a fi inoperabili au putut fi tratați chirurgical radical, 8 - după etapa paliativă (*banding* de AP) și medicați cu sildenafil și la 2 copii cu VU și *banding* de AP a fost posibil de efectuat etapele Glen și Fontan. Din lotul cu placebo doar 4 copii au putut fi tratați chirurgical, toți după *banding* de AP: 3 corecți radical și un copil cu VU a beneficiat de procedura Glen.

Discuții

Acest studiu clinic a fost efectuat conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, cu permisiunea CNE pentru Studiul Clinic al Medicamentelor și metodelor noi de tratament al MS din RM și încurajat de a fi continuat de către Forumul Internațional „Probleme actuale ale cardiologiei pediatrice. Hipertensiunea pulmonară”, care a avut loc în Centrul Științific de Chirurgie Cardiovasculară „A. H. Бакылев” din Moscova la 6 martie 2008, unde noi am raportat unele rezultate preliminare. De asemenea, metodologia, *design* al acestui studiu, criteriile de includere și excludere au fost concordate cu Taskforce PAH-CHD.

Rezultatele studiului au adus dovezi în favoarea tratamentului cu sildenafil prin ameliorarea substanțială a CF NYHA/Ross și toleranței la efort, estimată prin testul „mers plat” 6 min la pacienții cu HTPA secundară șunturilor congenitale S-P și ICC în comparație cu placebo ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). Rezultate similare sunt descrise în studiul randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, efectuat de către Singh TP. Rohit, M. Grover, 2006. În acest studiu la pacienții cu HTPA severă (idiopatică și secundară MCC) CF NYHA s-a ameliorat de la 2,65 +/- 0,59 până la 1,55 +/- 0,51 ( $p < 0,001$ ), iar testul „mers plat” 6 min - de la 262 +/- 99 până la 358,9 +/- 96,5 m ( $p < 0,001$ ). Acest studiu, însă, nu a cuprins pacienți cu HTPA

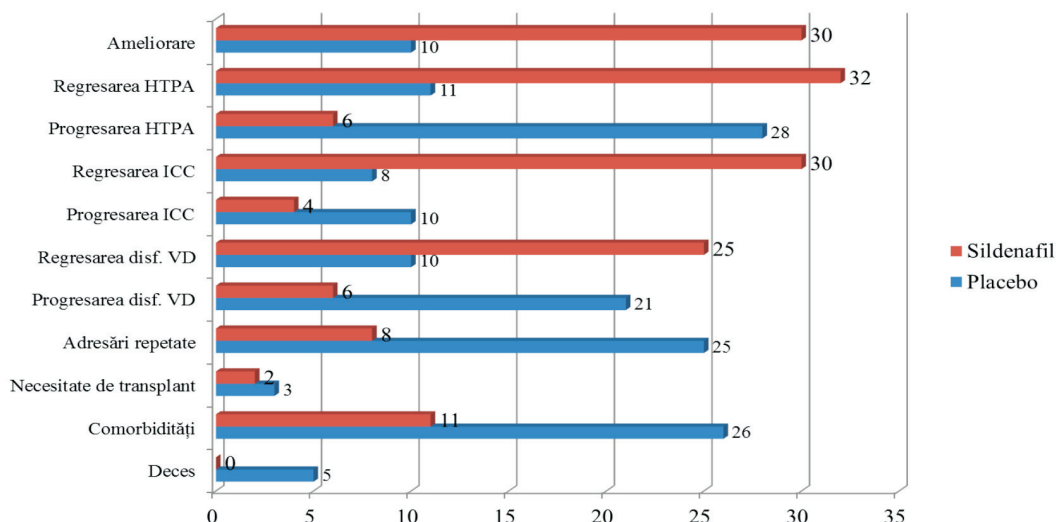


Fig. 7. Punctele finale majore și secundare ale studiului.

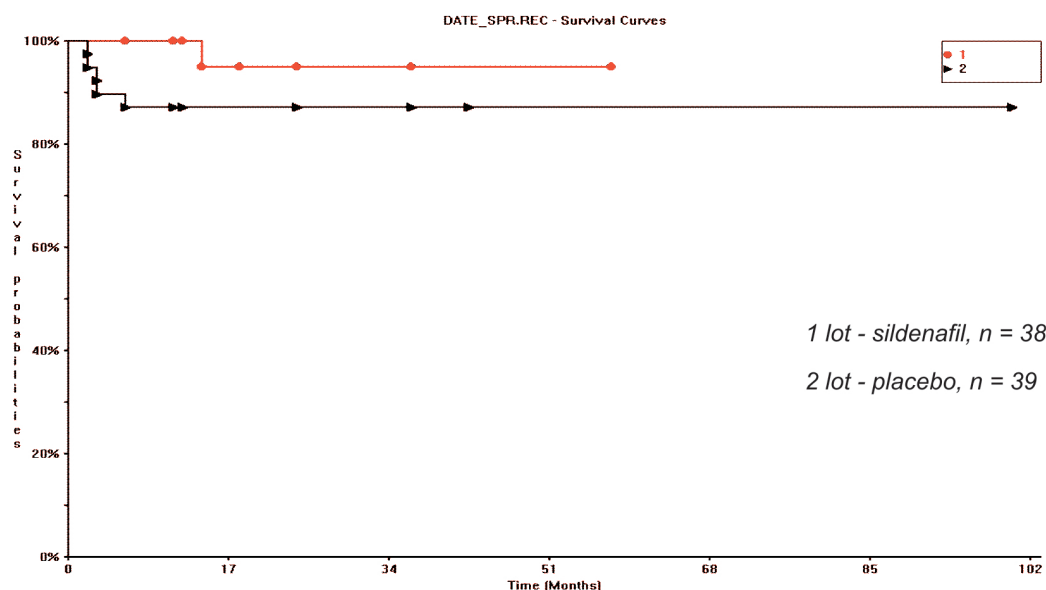


Fig. 8. Curba Kaplan Meier de supraviețuire în loturi.

după chirurgie cardiacă, la care rezultatele sunt considerate a fi totuși mai bune decât în HTPA idiopatică sau în sindromul Eizenmenger.

Trialul analogic, cu o durată de 12 luni (dar nerandomizat și fără placebo sau lot de control), efectuat de Tilman Humpl și colab. în 2005 denotă, de asemenea, îmbunătățirea CF NYHA și a toleranței la efort la copiii cu HTPA reziduală după corecția chirurgicală a șuntului și tratați cu sildenafil per os ( $n = 14$ ) [10]. În acest studiu distanța parcursă în 6 min s-a majorat la 6 săptămâni, 3, 6 și 12 luni precum urmează: până la 331 ( $\pm 112$ ), 355 ( $\pm 91$ ), 443 ( $\pm 107$ ) și 432 ( $\pm 156$ ) m, respectiv ( $p < 0,01$ ).

Noi, de asemenea, am comparat datele noastre cu rezultatele studiului randomizat, dublu-orb, placebo-controlat SUPER-1 și 2, care a cuprins 278 de adulți cu HTPA simptomatică (idiopatică, din colagenoze sau după chirurgia corectivă a șuntului S-P), CF II-III NYHA tratați cu Sildenafil [9]. Rezultatele acestui studiu au demonstrat un beneficiu substanțial al toleranței la efort (+ 51 m) și a CF OMS/NYHA (ameliorarea CF în 42% cazuri) la 12 luni de tratament și doar 6% din pacienți au necesitat terapie adițională. Totuși, răspunsul tratamentului la copii pare a fi mai bun, posibil datorită faptului că în perioada creșterii și dezvoltării vascularizarea pulmonară se remodelează continuu.

Influența tratamentului asupra indicilor hemodinamici cardiopulmonari a relevat o reducere semnificativă a PAPm și a IRVP în lotul cu sildenafil, în comparație cu placebo ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). Schulze-Neick I. și colab în 2003, într-un studiu compară efectele NO inhalator înainte și după inhibiția specifică a PDE-5 de către sildenafil i/v la copiii cu șunturi congenitale S-P și RVP, crescută în perioada pre- și postchirurgie cardiacă ( $n = 24$ ) [11]. Sildenafilul a redus mai efectiv RVP decât NO (11,5% vs 4,3% la copii în perioada preoperatorie,  $p < 0,05$  și 25,8% vs 14,6% în lotul de pacienți operați deja,  $p = 0,09$ ). Creșterea concentrației GMPc (estimată în studiul respectiv) ca răspuns la administrarea NO a fost potențată, probabil, de către inhibiția PDE-5. Acest studiu demonstrează

și efectul superior al sildenafilului ca vasodilatator pulmonar față de NO inhalator la copiii cu MCC și HTPA. Date similare au obținut și Poongundran N. în 2006, utilizând sildenafilul într-un studiu randomizat pentru a preveni *rebound-ul* după administrarea de NO inhalator la 30 de copii sugari cu MCC și HTPA după chirurgie cardiacă de corecție.

Studiul efectuat de Humpl T, 2005, amintit deja, denotă, de asemenea, diminuarea semnificativă a PsAP de la 86 (interval, 69 - 136) până la 70 mmHg (54 - 120), PAPm - de la 60 (50 - 105) până la 50 mmHg (38 - 84) ( $p = 0,014$ ), RVP - de la 15 UWood $\cdot$ m<sup>2</sup> (9 - 42) până la 12 UWood $\cdot$ m<sup>2</sup> (5 - 29), ( $p = 0,024$ ); rezultate aproape similare datelor noastre [10].

Nemoto Sh. și colab, în 2010, într-un studiu ce a cuprins 100 de copii cu HTPA reziduală, după tratament chirurgical, demonstrează la fel efectul sildenafilului asupra circulației pulmonare [10]. PsAP a diminuat de la 51,8  $\pm$  12,7 până la 36,1  $\pm$  11,8 mmHg ( $p < 0,05$ ). În studiul dat, efectul preparatului asupra parametrilor hemodinamici sistemici a relevat creșterea TA medii de la 59,6  $\pm$  11,1 până la 64,2  $\pm$  12,2 mmHg ( $p < 0,05$ ). Studiul efectuat de Stocker și colab., 2003 denotă reducerea TAs și IRVS ( $p < 0,01$ ) în ambele loturi de pacienți, precum și înrăutățirea oxigenării arteriale, gradientului alveolar-arterial ( $p < 0,05$ ) [13]. În această cercetare copiii au primit sildenafilul i/v. Studiul nostru a demonstrat că sildenafilul nu influențează TA sistemică, observându-se modificări ușoare ale TAs și TAd față de inițial ( $p > 0,05$ ). Studiile efectuate de Humpl T. și colab. 2005 [10], Vladimiro L. Vida și colab. 2007 [14], denotă schimbări nesemnificative ale indicilor hemodinamici sistemici (TAs, FCC, DC).

Studiul nostru a demonstrat că sildenafilul influențează procesele de remodelare cardiacă, reducând hipertrofia și dilatarea cavitațiilor.

Mecanismele implicate în efectele antihipertrofice ale inhibitorilor PDE-5 sunt complexe și cuprind: concentrația crescută de GMPc activează protein kinaza G (PKG), care dezactivează cascada signalelor hipertrofice prin supresia stimulării calcineurinei, kinazei extracelular regulată (ERK)



- protein kinaza mitogen activată (MAPK), protein kinaza C (PKC), kinaza Rho-asociată (ROCK) ș. a. Aceste mecanisme au fost elucidate de către Marco Guazzi în 2008 [15], iar influența inhibitorilor FDE-5 asupra proceselor de remodelare miocardică a fost descrisă de către Das în 2005, Fisher în 2005, Gori în 2005, Salloum în 2007. Efectul antihipertrofic și antifibrotic al inhibitorilor PDE-5 a fost elucidat în studii, efectuat de către Takimoto și colab. în 2005.

Evaluarea influenței sildenafilului asupra disfuncției VD relevă ameliorarea funcției globale a VD, estimată prin diminuarea indicelui Tei în comparație cu placebo ( $p < 0,001$ ). Influența pozitivă a sildenafilului asupra performanței VD, posibil, se datorează scurtării timpului de contracție și relaxare isovolumică și creșterii timpului de ejeție a ventriculului respectiv, odată cu diminuarea presiunilor și rezistențelor pulmonare. Efectul valoros al inhibitorilor PDE-5 în HTPA și disfuncția VD prin majorarea performanței ventriculare a fost dovedit în studiile efectuate de Ghofrani HA., 2002, Guazzi și colab., 2004, 2007, Lewis și colab., 2007 ș. a.

Studiul nostru a vizat și elucidarea influenței sildenafilului asupra concentrațiilor serice ale mediatorilor proinflamatori (IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$ ), mediatorului vasodilatator (NO) și vasoconstrictor (ET-1), indicilor stresului oxidativ.

Se știe că pe parcursul *bypass*-ului cardiopulmonar are loc agravarea disfuncției endoteliale preexistente, creșterea RVP, ce duce la efecte negative asupra circulației pulmonare imediat postoperator la copiii cu HTPA secundară șunturilor congenitale. Studiul nostru, precum și alte studii [11, 12], au demonstrat inițial concentrații NO scăzute la acești pacienți în perioada pre- și postoperatorie, apoi creșterea valorilor serice ale mediatorului vasodilatator - NO, reducere semnificativă a nivelului seric de ET-1 - neurohormon cu efect puternic vasoconstrictor și proliferativ, al citokinelor proinflamatorii.

Tratamentul cu sildenafil a fost bine tolerat de către pacienți, iar reacțiile adverse observate la 21 (55%) de copii au fost minore și tranzitorii. Efecte adverse similare au fost înregistrate în studiul randomizat, dublu-orb, placebo-controlat SUPER-1 și 2 [9], în studiul efectuat de Humpl T și colab. în 2005 [10], un *flushing* facial în 5 cazuri raportează Nemoto Sh. și colab. în studiul publicat în 2010 [12].

În studiile SUPER-1 și 2 [9] indicele mortalității în grupul tratat cu sildenafil, de asemenea, a fost mai jos (similar studiului nostru), fiind mult mai jos (supraviețuirea 96% la un an) față de supraviețuirea de 71%, estimată de Registrul Institutelor Naționale de Sănătate (NIH) (D'Alonzo GE, 1991).

### Concluzii

1. Inhibitorul PDE-5, sildenafil ameliorează substanțial CF NYHA/Ross (cu 32%) toleranța la efort, estimată prin testul „mers plat” 6 min (+ 184,3 m) și saturația O<sub>2</sub> sistemică (cu 4%) la pacienții cu HTPA secundară șunturilor congenitale sistemice pulmonare și ICC în comparație cu placebo. Preparatul reduce semnificativ PsAP, PAPm (cu 35,7%) și IRVP (cu 38,9%), ceea ce confirmă efectul selectiv al sildenafilului asupra hemodinamicii pulmonare, dar nu influențează TA sistemică și ameliorează moderat DC.

2. Tratamentul cu sildenafil a contribuit la regresarea semnelor de remodelare cardiacă prin reducerea hipertrofiei și dilatării cavităților drepte (VD și AD), a trunchiului AP și respectiv gradelor IVTr și IVP vizavi de placebo care, dimpotrivă, s-a asociat cu progresarea fenomenelor de remodelare. Remediul dat ameliorează funcția sistolică și globală a VD (cu 30,6%), reduce ICT (cu 12,5%).

3. Sildenafilul micșorează semnificativ nivelurile serice ale citokinelor proinflamatorii - IL-1 $\beta$  (cu 40%), IL-6 (cu 32%) și TNF- $\alpha$  (cu 29%) la pacienții cu HTPA, grad sever și ICC vs placebo; reduce substanțial nivelul ET-1 (cu 34%), totodată duce la creșterea eliberării NO (cu 17,2%); reduce nivelurile circulante ale componentelor stresului oxidativ - HPL și DAM, datorită efectului său vasodilatator și încetirii procesului de inactivare precoce a NO. Preparatul reglează disbalanța dintre POL și sistemul de neutralizare a RLO prin majorarea AAT și a nivelului carnozinei vs placebo.

4. Sildenafilul în doză medie de 1mg/kg, la fiecare 8 ore, denotă o tolerabilitate bună, suscită reacții adverse minore și tranzitorii, reduce nivelul mortalității (supraviețuirea fiind de 97% vs 87% în lotul cu placebo) și a morbidității (reprezentată prin adresări repetate la medic, progresarea HTPA, ICC, a insuficienței VD, necesitatea transplantului cord-pulmoni, prezența de comorbidități) la copiii cu HTPA secundară șunturilor congenitale și ICC.

### Bibliografie

- Galie N, Hoepfer Marius M, Humbert Marc, et al. 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). *European Heart Journal*. 2009;30:2493-2537.
- Berger RMF. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:311-314.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;126:35S-62S.
- Palii I, Vataman E, Maniuc L, ș.a. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension secondary congenital systemic-to-pulmonary shunts and RV dysfunction. În: Abstracts of the Congress of European Society of Cardiology. Paris, 2011;P759.
- Van Loon RL, Roofhooft M, Berger R. Pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease. *PVRI Review*. 2009;1:203-207.
- Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Phosphodiesterase 5 inhibitor for pulmonary hypertension. EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Airways Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2009.
- Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of Sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2136-2144.
- Nagendran J, Archer SL, 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(3):238-248.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A. Sildenafil Citrate Therapy for pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med*. 2005;353:2148-2157. 10. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 2005;111:3274-3280.
- Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2003;108:II167-73.
- Nemoto Sh, Sasaki T, Ozawa H. Oral Sildenafil for persistent pulmonary

- hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:71-77.
13. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, et al. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: A randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2003;29:1996-2003.
14. Vida VL, Gaitan G, Quezada E, et al. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: A cost-effective solution in countries with limited resources. *Cardiol Young.* 2007;17:72-77.
15. Guazzi M. Clinical Use of Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1:272-280.

### Mulțumiri

Eleonora Vataman, dr. hab., profesor universitar  
Petru Stratulat, dr. hab., profesor universitar

Valentin Gudumac, dr. hab., profesor universitar  
Ninel Revenco, dr. hab., profesor universitar  
Marc Rudi, dr., profesor universitar  
Liviu Maniuc, dr., cardiochirurg  
Oleg Repin, dr., cardiochirurg  
Anatol Ciubotaru, dr. hab., profesor universitar  
Nicolae Cebanu, dr., conferențiar  
Anatol Caraman, dr., imagist  
Mihaela Vataman, dr., imagist  
Constantin Jucovschi, matematician

## Educația pacienților în percepția calității asistenței medicale

L. Moraru

National Center of Health Management  
3, A. Cosmescu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37360487194. E-mail: moraru28@yahoo.com  
Manuscript received October 27, 2011; revised December 05, 2011

---

### Patient education in the perception of the quality of health services

This study was conducted to decrease the difference in the perception of health assistance quality between patients and medical personnel. That investigations developed an analysis on how preceptions of this problem are formed by medical personnel and patients, an elaboration of the model of the logarithm of the perception, and a program with new methods of patient education. This decreased tension and motivated the medical personnel to solve the problems and increase the quality of the health assistance. That investigation solved many of the expectancies of the population, patients and formed a medicine directioned to a patients needs.

Key words: quality health care services, perception of quality, logical minds, model of quality perception.

---

### Воспитание пациентов по поводу восприятия качества медицинских услуг

Наша работа поставила перед собой цель объяснить поступление множества жалоб на качество медицинских услуг путем анализа способности восприятия качества медицинских услуг пациентами, населением и медицинскими работниками, так как множество тяжелых заболеваний, не имеющих позитивное разрешение, могут быть объяснены как некачественное медицинское обслуживание. Результаты анализа позволили нам узнать логику мышления пациентов и медработников, разработать модель восприятия качества и программу воспитания с целью правильного понимания, как пациентами, так и медработниками своей роли в достижении выздоровления.

**Ключевые слова:** качество медицинских услуг, восприятие качества, логика мышления, модель восприятия качества.

---

### Introducere

Noțiunea de „satisfacție a nevoilor pacienților și calitatea asistenței medicale”, după părerea noastră, este procesul de acordare a serviciilor de sănătate în așa mod încât rezultatul să corespundă în mare măsură cu expectanțele pacienților.

Problema calității asistenței medicale trebuie abordată multilateral. Astfel, OMS propune trei aspecte ale acesteia: **calitatea structurii** (asigurarea unei baze tehnico-materiale

corespunzătoare); **calitatea procesului** (respectarea algoritmului tehnologiilor, a numărului de servicii medicale necesare fiecărui caz, a eticii și deontologiei, etc.); **calitatea rezultatelor** (însănătoșirea pacienților).

Finalul procesului de acordare a asistenței medicale poate fi caracterizat prin: îmbunătățirea stării de sănătate a populației, atingerea unor rezultate clinice benefice, satisfacția populației și a personalului medical de nivelul calității