

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5: ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ К РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Барсуков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия

CARDIOPROTECTIVE VALUE OF PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITORS: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO REAL CLINICAL PRACTICE

A.V. Barsukov

S.M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry,
Saint Petersburg, Russia

Резюме. Клиническая медицина по сей день продолжает нуждаться в кардиопротекторных средствах в интересах лечения пациентов со стенокардией, инфарктом миокарда, острой и хронической сердечной недостаточностью. В экспериментальной кардиологии очевиден рост числа доказательств успешного применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) – препаратов, традиционно используемых для лечения эректильной дисфункции и лёгочной гипертензии. Установлено, что ингибиторы ФДЭ-5 способствуют улучшению сократительной функции миокарда при систолической хронической сердечной недостаточности, замедлению развития и некоторому регрессу гипертрофии левого желудочка, ограничению зоны инфаркта миокарда, подавлению обусловленной ишемией эктопической электрической активности миокарда. Лежащие в основе этих позитивных эффектов клеточные механизмы многогранны. Значимая роль отводится активации циклического гуанезин-монофосфата протеин-киназы-G в кардиомиоцитах и сосудах. В клинических исследованиях обнаружено, что ингибиторы ФДЭ-5 способствуют уменьшению симптомности и улучшению желудочковой функции при систолической сердечной недостаточности. Накапливающиеся данные эпидемиологических исследований указывают на снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у лиц высокого риска, получавших ингибиторы

ФДЭ-5. В текущей статье сфокусировано внимание на трансляции данных, установленных в экспериментальных условиях, в практику клинических исследований, а также на описании ряда кардиопротекторных механизмов ингибиторов ФДЭ-5, включающих прямое миокардиальное действие, которое не зависит от известных сосудистых эффектов. Перспективным представляется персонифицированное применение ингибиторов ФДЭ-5 в определённых группах кардиоваскулярных больных, у которых в контролируемых исследованиях получена максимальная кардиопротекторная польза при назначении этих средств.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, силденафил, кардиопротективные эффекты, прогноз, контролируемые исследования, клиническая практика.

Abstract. To this day clinical medicine continues to need cardioprotective agents for the treatment of patients with angina pectoris, myocardial infarction, acute and chronic heart failure. In experimental cardiology, there is evident the rise of evidences of the successful use of phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors, drugs traditionally used to treat erectile dysfunction and pulmonary hypertension. There was found that PDE-5 inhibitors improve myocardial contractility in systolic chronic heart failure, slow development and provide some regress of left ventricular hypertrophy, restrict the zone of myocardial infarction, suppress ischemia-induced ectopic electrical activity of the myocardium. Cellular mechanisms underlying these positive effects are multifaceted. A significant role is played by the activation of cyclic guanesine-monophosphate of protein kinase-G in cardiomyocytes and vessels. In clinical studies, there was found that PDE-5 inhibitors help to reduce the symptoms and improve ventricular function in systolic heart failure. Accumulating data from epidemiological studies indicate a reduction in cardiovascular morbidity and mortality in high-risk individuals who received PDE-5 inhibitors. The current article focuses on the translation of data established under experimental conditions into the practice of clinical studies, as well as on the description of a number PDE-5 inhibitors cardioprotective mechanisms, including direct myocardial action, which does not depend on known vascular effects. Promising is the personified use of PDE-5 inhibitors in certain groups of cardiovascular patients who have received the maximum cardioprotective benefit in the appointment of these remedies in controlled trials.

Key words: heart failure, myocardial infarction, phosphodiesterase-5 inhibitors, sildenafil, cardioprotective effects, prognosis, controlled studies, clinical practice.

Введение

Прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) в определённой мере обусловлено неадекватной реакцией сердечной мышцы на патологический стресс [1]. В последние годы появились доказательства того, что стимуляция сигнального пути в кардиомиоците с участием цикли-

ческого гуанезин-монофосфата (ЦГМФ) – белка протеин-киназы-G способствует замедлению развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и повышению выживаемости клеток в условиях ишемии [2]. Один из механизмов кардиопротекторного действия ингибиторов ФДЭ-5 состоит в подавлении деградации цитозольного ЦГМФ протеин-киназы G. Ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, тадалафил и варденафил, доказали свою эффективность при лечении эректильной дисфункции и легочной артериальной гипертензии [3]. При каждом из указанных состояний лечебный эффект реализуется через вазодилатацию, обусловленную расслаблением гладкомышечных элементов сосудистой стенки за счёт усиления продукции ЦГМФ из оксида азота (NO). После получения твёрдых доказательств наличия экспрессии ФДЭ-5 в кардиомиоцитах, а также увеличения этой экспрессии при гипертрофии кардиомиоцитов и нарушении сократительной способности сердца, внимание учёных и клиницистов стало смещаться в сторону изучения прямых миокардиальных эффектов препаратов данного класса [4]. Установлен достаточно благоприятный профиль безопасности ингибиторов ФДЭ-5, отражающий низкий риск нежелательных сердечно-сосудистых событий [5].

Недавно было отмечено, что применение ингибиторов ФДЭ-5 у лиц высокого кардиоваскулярного риска с сахарным диабетом 2 типа ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистой смертности [6]. Это исследование, выполненное в Великобритании и продолжавшееся 7,5 лет, охватило 5956 мужчин в возрасте 40–89 лет с сахарным диабетом 2 типа. Было установлено, что лица, периодически принимавшие рекомендованные врачом ингибиторы ФДЭ-5, имели на 31% меньше риск общей смертности по сравнению с субъектами, не принимавшими эти препараты. Примечательно, что польза применения ингибиторов ФДЭ-5 сохранялась даже после уравнивания групп по возрасту, скорости клубочковой фильтрации, статусу курения, предшествующим кардиоваскулярным событиям, приёму различных препаратов (аспирин, статины, бета-блокаторы). Риск новых случаев инфаркта миокарда также оказался ниже (на 38%) у пациентов, принимавших ингибиторы ФДЭ-

5 относительно тех лиц, которые не принимали их [6]. Выживаемость среди лиц с сахарным диабетом 2 типа, ранее перенесших инфаркт миокарда и получивших рекомендации по приёму ингибиторов ФДЭ-5 также оказалась значительно выше относительно аналогичных пациентов, не получивших подобную рекомендацию (см. рис. 1). Кроме того, назначение ингибиторов ФДЭ-5 сопровождалось снижением риска возникновения новых инфарктов миокарда. Последующие исследования, выполненные у постинфарктных больных, получавших ингибиторы ФДЭ-5, показали уменьшение госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН [7].

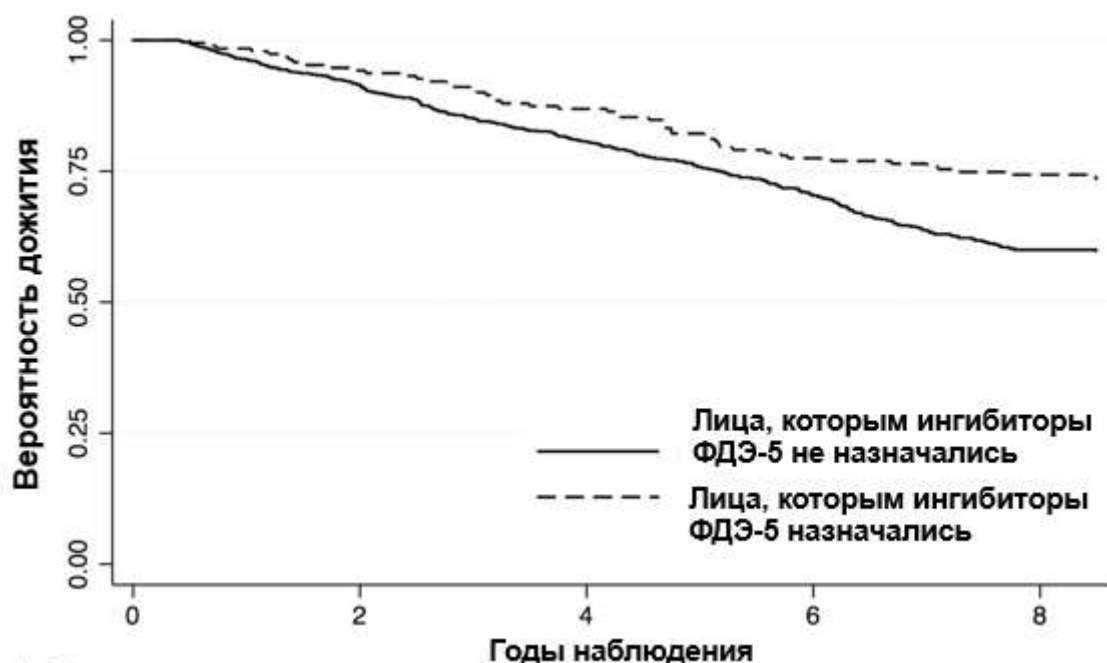


Рисунок 1. Влияние ФДЭ-5 на общую смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и перенесённым ранее инфарктом миокарда (по данным *D.P. Andersson et al. (2017)* [6]).

Растущее количество доказательств из экспериментальной практики усиливает позиции ингибиторов ФДЭ-5 (преимущественно силденафила) как кардиопротекторных средств, способных улучшить сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) при ХСН с низкой фракцией выброса (ХСН-нФВЛЖ) [8, 9], уменьшить массу миокарда ЛЖ [4], сократить зону инфаркта

миокарда [10, 11] и подавить желудочковые аритмии [1]. В клинических исследованиях, посвященных ХСНнФВЛЖ, было обнаружено свойство ингибиторов ФДЭ-5 улучшать систолическую функцию этой камеры сердца и повышать переносимость физической нагрузки [12-14]. Прогностические эффекты препаратов данного класса у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВЛЖ) пока убедительно не были продемонстрированы в крупных популяционных проектах [15, 16] и нуждаются в уточнении в специально спланированных исследованиях. Неодинаковый эффект ингибиторов ФДЭ-5 при двух, условно полярных, субтипах сердечной недостаточности (т.е. с низкой и сохранённой ФВЛЖ), по-видимому, обусловлен антиремоделирующими свойствами этих препаратов (доказанными на клеточном уровне и *in vivo*), - наиболее востребованными именно при ХСН с низкой сократительной способностью ЛЖ.

Представляется потенциально эффективным применение ингибиторов ФДЭ-5 в лечении врождённых заболеваний сердца, химиотерапевтической кардиомиопатии и гипертензии. В настоящей статье отражены доказательства пользы данного класса препаратов (преимущественно, силденафила) при ХСН и инфаркте миокарда. Сделан акцент на прямых миокардиальных эффектах ингибиторов ФДЭ, установленных в эксперименте и транслированных в клиническую практику.

Основные миокардиальные эффекты ингибиторов ФДЭ-5

Чтобы понять влияние подавления ФДЭ-5 на функции сердца, изначально следует обратить внимание на сопряженный процесс возбуждения клеточной мембраны (потенциал действия) и механического сокращения. Вкратце, деполяризация клеточной мембраны в период потенциала действия открывает потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, вызывая приток малого количества ионов кальция внутрь клетки. Это способствует высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума, - внутриклеточных депо, приводя к транзиторному приросту уровня цитозольного кальция, активирующего миофиламентные белки и сокращение миокарда. Амплитуда

кальциевого транзитного притока в клетку – главная детерминанта кардиальной инотропной функции, которая может быть модулирована посредством изменения объёма перемещаемого кальция по каналам L-типа либо посредством изменения содержания кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Последний из названных факторов в значительной степени обусловлен пропускной способностью кальций-АТФ-аза-зависимой помпы (или т.н. SERCA (sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca ATPase pump)), перекачивающей ионы кальция из саркоплазматического в эндоплазматический ретикулум [17].

В здоровом миокарде содержание клеточного кальция тщательно контролируется посредством тонких механизмов обратной связи. При заболеваниях (например, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца) саркоплазматический ретикулум становится перегруженным, приводя к высвобождению кальция и формированию т.н. кальциевых штормов [18]. В условиях таких всплесков внутриклеточного кальциевого уровня данный катион удаляется через электрогенные Na-Ca обменные каналы, генерирующие направленный внутрь клетки электрический ток, создающий предпосылки для постдеполяризаций и триггерной готовности к аритмиям.

Внутриклеточное действие ингибиторов ФДЭ-5

Циклический гуанезин-монофосфат – внутриклеточный второй мессенджер, образуемый гуанилатциклазой в ответ на стимуляцию оксидом азота. ЦГМФ активирует протеин-киназу G, предупреждая прогрессирование патологической гипертрофии и контрактильной дисфункции, подавляя бета-адренергические реакции, модифицируя сигнальные пути, направленные на повышение выживаемости клетки [2]. Фосфодиэстераза-5 деактивирует ЦГМФ и таким образом контролирует его уровень. Ингибиторы ФДЭ-5 потенцируют ось “ЦГМФ – протеин-киназа G” [4]. Ингибиторы ФДЭ-5 обладают отрицательным инотропным эффектом (у особей и людей с исходно нормальной сократительной способностью ЛЖ) и тормозным влиянием на бета-адренергическую стимуляцию за счёт снижения чувствительности каль-

ция миофиламентов через фосфорилирование протеин-киназы G кардиального тропонина I. Это ослабляет бета-адренергические сигнальные пути и снижает функциональную активность кальциевых каналов L-типа [19]. Кардиальные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 в экспериментах *in vivo* менее убедительны возможно вследствие характерной для этих препаратов сопутствующей вазодилатации и последующей барорефлекс-опосредованной симпатической активации [20]. Несмотря на то, что в ряде экспериментальных исследований не было обнаружено никакого влияния ингибиторов ФДЭ-5 на сократительную способность сердца [21], клинические исследования силденафила при ХСНсФВЛЖ показали его способность незначительно снижать инотропную функцию миокарда [15].

Циклический аденозин-монофосфат (ЦАМФ) имеет противоположные эффекты по сравнению с ЦГМФ. Первый образуется в ответ на адренергическую стимуляцию и запускает инотропную и гипертрофическую реакции за счёт активации протеин-киназы A. Таким образом, ЦАМФ повышает поток ионов кальция внутрь клетки по каналам L-типа и содержание кальция в саркоплазматическом ретикулуме посредством увеличения функциональной активности внутриклеточного переносчика SERCA. В результате этого возникает транзиторный прирост амплитуды содержания кальция внутри клетки, а в тот момент, когда содержание кальция в саркоплазматическом ретикулуме достигает определённых пороговых величин возможно возникновение т.н. кальциевого шторма, способного вызвать желудочковые аритмии [17]. В естественных условиях деактивация ЦАМФ достигается при помощи фосфодиэстеразы-3 (ФДЭ-3). Участок связывания ФДЭ-3 также имеет сродство к ЦГМФ, что позволяет последнему подавлять гидролиз ЦАМФ [22] и, по-видимому, обеспечивает способность ЦГМФ демонстрировать положительный инотропный эффект.

Основные сосудистые эффекты

Васкулярные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 вероятно способствуют их кардиопротекторному действию, хотя данные аспекты выходят за рамки

настоящего обзора литературы. Сосудистый тонус во многом детерминирован доступностью эндотелиального NO, который диффузно распространяется на прилегающие гладкомышечные клетки и стимулирует продукцию ЦГМФ, приводя к релаксации сосудистой стенки и вазодилатации. Ингибиторы ФДЭ-5 повышают уровень ЦГМФ, потенцируя вазодилатацию. Фосфодиэстераза-5 особенно интенсивно экспрессирована в сосудистом русле полового члена, а также в системе лёгочной артерии. Несколько в меньшей степени экспрессия ФДЭ-5 представлена в других сосудистых бассейнах, включая коронарные артерии [17].

Безопасность ингибиторов ФДЭ-5

Клинические и эпидемиологические исследования продемонстрировали достаточный профиль безопасности ингибиторов ФДЭ-5, что во многом предопределило их широкое распространение на фармацевтическом рынке. Так, ингибиторы ФДЭ-5 (преимущественно силденафил) вошли в топ из 75 препаратов, продаваемых в США [5]. В аспекте безопасности наибольшее внимание традиционно уделяется возможному совместному применению ингибиторов ФДЭ-5 с нитратами, приводящему к выраженной системной гипотензии [3]. Кардиальные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 принято рассматривать с учётом теоретических предпосылок к развитию желудочковых тахикардий у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Проаритмические механизмы ингибиторов ФДЭ-5 реализуются через: 1) перекрёстную взаимосвязь (crosstalk) ЦГМФ с ФДЭ-3, приводящую к увеличению содержания кальция в саркоплазматическом ретикулуме и вызывающую триггерные аритмии; 2) блокаду калиевых каналов, способствующую удлинению реполяризации в супратерапевтических концентрациях; 3) увеличение периферической симпатической активности [20]. Последующие исследования, выполненные на клеточном и тканевом уровнях, а также *in vivo*, обнаружили, что в терапевтических концентрациях ингибиторы ФДЭ-5 значительно не влияют на функциональную активность быстрых и медленных каналов задержанного выпрямления в кардиомиоцитах (IK_r и IK_s соответственно), не удлиняя про-

должительность скорректированного интервала QT [23]. Ингибиторы ФДЭ-5 теоретически могут повышать уровень ЦАМФ через ЦГМФ-ассоциированное подавление ФДЭ-3. В большинстве исследований было показано, что эффекты ингибиторов ФДЭ-5, обусловленные активацией ЦГМФ-протеин-киназы G, способствуют возникновению отрицательного инотропного действия [19, 24].

Ингибиторы ФДЭ-5 при ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка

В небольших рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ХСНнФВЛЖ, получавших преимущественно оптимальную медикаментозную терапию, назначение ингибиторов ФДЭ-5 сопровождалось улучшением качества жизни, повышением переносимости физической нагрузки, объективизированным результатами теста с 6-минутной ходьбой и пиковым потреблением кислорода [25, 26]. Среди более крупных рандомизированных клинических проектов, посвящённых ингибиторам ФДЭ-5 при ХСНнФВЛЖ, выделяется международное многоцентровое исследование “SIL-HF” [13]. В таковом было установлено, что на фоне применения силденафила позитивные клинические проявления сопровождались увеличением ФВ как левого, так и правого желудочков. Ингибиторы ФДЭ-5 у пациентов с ХСНнФВЛЖ могут реализовать своё кардиопротекторное действие посредством по меньшей мере двух эффектов. Острый эффект обусловлен преимущественно пульмональной вазодилатацией, а хронический – замедлением ремоделирования ЛЖ. Последний не ассоциирован с влиянием препаратов этого класса на постнагрузку. Механизмы, лежащие в основе эффективности ингибиторов ФДЭ-5 при ХСНнФВЛЖ, описаны ниже.

Пульмональная вазодилатация. При сердечной недостаточности возрастает периферическое и пульмональное сосудистое сопротивление. Твёрдо доказанная высокая экспрессия ФДЭ-5 в легочном сосудистом русле предопределила эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при первичной лёгочной ги-

пертензии. В последующем была подтверждена гипотеза о потенциальной эффективности препаратов данного класса при лёгочной гипертензии, вызванной низкой сократительной способностью ЛЖ. В пилотном исследовании G.D. Lewis et al. (2007), в котором изучались эффекты силденафила у больных с ХСНнФВЛЖ при его кратковременном и пролонгированном применении, было установлено снижение давления в лёгочной артерии, уменьшение пульмонального сосудистого сопротивления, увеличение фракции выброса правого желудочка и сердечного выброса [12].

Мета-анализ серии исследований, посвящённых влиянию ингибиторов ФДЭ-5 при левожелудочковой ХСН как с низкой ФВЛЖ (460 пациентов), так и с сохранённой ФВЛЖ (312 пациента) показал значительное снижение смертности, потребности в госпитализациях в связи с кардиоваскулярными причинами у лиц, получавших исследуемый препарат по сравнению с плацебо (для ХСНнФВЛЖ: относительный риск 0,28, 95% доверительный интервал 0,10-0,74; $p=0,03$; для ХСНсФВЛЖ: относительный риск 0,81, 95% доверительный интервал 0,41-1,63; $p>0,05$) (см. Табл. 1) [27].

Таблица 1.

Сводные данные по влиянию ингибиторов ФДЭ-5 на общую смертность у пациентов с ХСН как с низкой, так и сохранённой фракцией выброса левого желудочка (адаптировано по R. De Vecchis et al., 2017 [27])

Авторы исследования	Год публикации	Исследуемый препарат	Суточная доза	Относительный риск (с указанием 95% доверительного интервала) возникновения конечной точки на исследуемом препарате (по сравнению с плацебо)
ХСН с низкой ФВ ЛЖ				
Amin A. et al.	2013	Силденафил	150 мг	0.19 [0.01-4.11]
Guazzi M. et al.	2007	Силденафил	150 мг	0.19 [0.01-4.22]
Guazzi M. et al.	2012	Силденафил	150 мг	0.29 [0.03-3.13]
Kats S.D. et al.	2005	Силденафил	100 мг	Не оценивался
Kim K.H. et al.	2015	Уденафил	200 мг	0.32 [0.05-1.86]
Lewis G.D. et al.	2007	Силденафил	75-235 мг	0.32 [0.05-1.95]
Webster L.J. et al.	2004	Силденафил	50 мг	Не оценивался
Обобщённые данные по ХСНнФВЛЖ				0.28 [0.10-0.74]
ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ				
Guazzi M. et al.	2011	Силденафил	150 мг	0.07 [0.00-1.37]
Hoendermis E.S. et al.	2015	Силденафил	180 мг	3.12 [0.12-80.12]
Redfield M.M. et al.	2013	Силденафил	180 мг	1.06 [0.48-2.35]
Обобщённые данные по ХСНсФВЛЖ)				0.81 [0.41-1.63]

Замедление кардиального ремоделирования.

Улучшение контрактильной функции миокарда, уменьшение степени дилатации полостей и гипертрофии левого желудочка были выявлены в большом количестве разнообразных экспериментальных (животных) моделей с систолической сердечной недостаточностью, которым назначались ингибиторы ФДЭ-5. Эти модели (выполненные преимущественно на мышах) включали сердечную недостаточность, индуцированную ангиотензином-II, поперечным пережатием аорты, митральной регургитацией [28, 29]. Существенно, что антиремоделлирующие в отношении ЛЖ свойства данного класса препаратов были установлены не только на клеточном, но и молекулярном уровнях.

С тяжестью сердечной недостаточности сильно ассоциирована утрата и дезорганизация специфических кардиомиоцитарных поперечных тубул. Таковая сопровождается диссинхронией прироста внутриклеточного уровня кальция и контрактильной дисфункцией. Недавно было установлено, что силденафил способен предупреждать изменения поперечных тубул в мышечной модели систолической сердечной недостаточности [28, 30]. Прямое миокардиальное действие ингибиторов ФДЭ-5 лежит в основе их антиремоделлирующих свойств, актуальных при ХСНнФВЛЖ.

Периферическая вазодилатация может вносить свой позитивный вклад посредством уменьшения постнагрузки на левый желудочек. Однако ингибиторы ФДЭ-5 незначительно снижают системное артериальное давление (АД), поэтому данный механизм не является доминирующим протекторным фактором при сердечной недостаточности [31]. Более того, улучшение структурно-функционального состояния ЛЖ наблюдалось в экспериментальных моделях сердечной недостаточности с пережатием аорты, где постнагрузка по определению является фиксированной [4]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе антиремоделлирования сердца, реализуются посредством протеин-киназы-G. Последняя стимулирует каскад сигнальных путей, в конечном итоге замедляя активацию фактора транскрипции, нуклеарного фактора Т-

клеток, регулирующих трофику кардиомиоцитов и межклеточного матрикса [32]. Другой точкой приложения ингибиторов ФДЭ-5 считается RhoA-Rho-киназный путь, также вовлечённый в процесс формирования кардиальной гипертрофии [33]. У пациентов с ХСНнФВЛЖ без значимой легочной гипертензии, силденафил, назначавшийся в течение 6 и 12 месяцев, несколько увеличивал ФВЛЖ, при этом однократное или кратковременное его применение не оказывало существенного влияния на сократительную функцию ЛЖ [31]. Улучшение контрактильности миокарда сопровождалось редукцией диаметра и массы ЛЖ. Таким образом, у ингибиторов ФДЭ-5 доказаны антиремоделлирующие свойства, которые реализуются при продолжительном применении и не зависят от острых гемодинамических эффектов.

Улучшение диастолической функции ЛЖ. Ингибиторы ФДЭ-5 продемонстрировали свою способность позитивно влиять на релаксивную функцию сердца как в лабораторных моделях систолической сердечной недостаточности, так и в клинических исследованиях у больных ХСНнФВЛЖ. При экспериментально воссозданной сердечной недостаточности, индуцированной ангиотензином-II, силденафил улучшил не только сократительную функцию и уменьшил левожелудочковую гипертрофию, но и способствовал нормализации исходно нарушенной диастолы [9]. Улучшение диастолической функции миокарда на фоне терапии ингибиторами ФДЭ-5 может быть интерпретировано с позиций устранения ГЛЖ, нормализации комплайенса камер сердца и возможного замедления темпов развития фиброза в миокарде. На клеточном уровне ингибиторы ФДЭ-5 улучшают релаксацию миоцитов через процессы, контролируемые протеин-киназой-G: во-первых, посредством фосфорилирования титина (что доказано в модели гипертензивной гипертрофии миокарда, в которой силденафил улучшил диастолическую эластичность камер сердца) [34] и во-вторых, посредством фосфорилирования кардиального тропонина I с уменьшением чувствительности кальция миофиламентов [19].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 45 пациентов с клинически манифестной ХСНнФВЛЖ и доказанной при эхокардиографии диастолической дисфункцией силденафил улучшил скоростные показатели тканевой доплерографии в области кольца митрального клапана, уменьшив интегральный параметр – отношение скорости раннего трансмитрального потока к скорости движения митрального кольца (E/E') [13]. Улучшение диастолической функции ЛЖ сопровождалось уменьшением индексов объёма левого предсердия и массы миокарда ЛЖ. Абсолютное большинство пациентов-участников исследования принимали бета-блокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (сартаны или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), а 42% из них принимали спиронолактон. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применение ингибитора ФДЭ-5 в течение трёх месяцев у лиц с ХСНнФВЛЖ, находившихся на оптимальной медикаментозной терапии, привело к улучшению не только систолической, но и диастолической функции ЛЖ (оцененной по уменьшению показателя E/E' и размера левого предсердия), а также снижению функционального класса ХСН [25].

Подавление развития интерстициального фиброза и воспаления. Доказана взаимосвязь кардиальной дисфункции с повышением уровня медиаторов системного воспаления при ХСН как с низкой, так и сохранённой фракцией выброса ЛЖ. Метаболический синдром служит связующим звеном в патогенезе системного низкоинтенсивного воспаления и сердечной недостаточности с нормальной сократительной функцией ЛЖ. В недавно завершённом исследовании было показано, что силденафил снизил уровни хемокина CXCL10 и белка CXCL10 в кардиомиоцитах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [35]. E. Gianetta et al. (2012) установили ассоциированную с подавлением трансформирующего фактора роста бета способность силденафила улучшать кардиальную функцию у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ГЛЖ [36]. В экспериментальных животных моделях левожелу-

дочковой дисфункции удалось обнаружить подавление фиброза и воспаления в миокарде на фоне применения ингибиторов ФДЭ-5 [9]. У крыс с сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к хронической митральной регургитации, парентеральное введение силденафила привело к значительному сокращению зоны периваскулярного фиброза, апоптоза, воспалительной инфильтрации и гипертрофии [29].

Влияние на коронарную микроциркуляцию. Эффекты ингибиторов ФДЭ-5 при сердечной недостаточности в отношении коронарной микроциркуляции и, следовательно, доставки кислорода к кардиомиоцитам окончательно не поняты. Однако подобные возможности могут характеризовать одну из точек приложения ингибиторов ФДЭ-5 (изучено на примере силденафила), принимая во внимание доказанное у пациентов с ХСН наличие эндотелиальной дисфункции коронарного русла [37, 38]. На рисунке 2 схематично представлены протекторные эффекты ФДЭ-5 при ХСНнФВЛЖ.

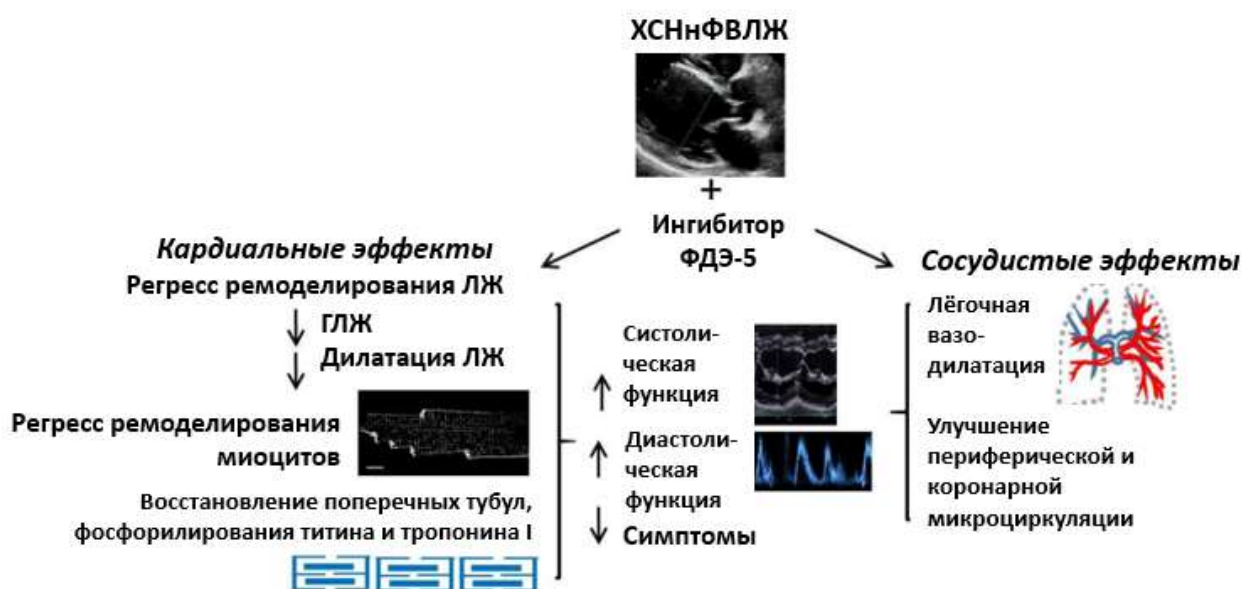


Рисунок 2. Эффекты ингибиторов ФДЭ-5 при ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Ингибиторы ФДЭ-5 при ХСН с сохранённой фракцией выброса левого желудочка

ХСН с сохранённой фракцией выброса ЛЖ определена как синдром, характеризующийся нормальной сократительной способностью этой камеры сердца (ФВ>50%), часто сопровождающийся концентрическим ремоделированием (или гипертрофией), фиброзом и жёсткостью миоцитарных элементов и компонентов внеклеточного матрикса ЛЖ. Относительно недавно патогенетическая парадигма ХСНсФВЛЖ наполнилась представлениями о роли сопутствующих патологических состояний (сахарного диабета 2 типа, фибрилляции предсердий, ожирения, гипертензии, васкулопатии), сопровождающихся хроническим низкоинтенсивным воспалением, включающим воспалительный процесс в коронарном микроваскулярном русле и нарушающим доступность оксида азота, синтезируемого эндотелиоцитами [39, 40]. Данными собственных исследований был показан более высокий (в пределах нормальных значений) сывороточный уровень медиаторов системного воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка) у мужчин среднего возраста с ХСНсФВЛЖ относительно женщин [41]. Примечательно, что независимо от гендерной принадлежности наблюдалась достоверная ассоциация сывороточного содержания медиаторов системного воспаления с показателями, характеризующими ГЛЖ, диастолическую дисфункцию ЛЖ и толерантность к физической нагрузке [41]. Показано, что провоспалительный паттерн и эндотелиальная дисфункция благоприятствуют гипертрофии и гиперфосфорилированию титина, увеличивая жесткость миоцитов [17].

Перспектива применения ингибиторов ФДЭ-5 при ХСНсФВЛЖ ранее была раскрыта в небольшом рандомизированном клиническом исследовании M. Guazzi et al. (2011) [42]. Эти пациенты имели также установленное методом катетеризации повышенное давление в лёгочной артерии (>40 мм рт. ст.) и систолическую дисфункцию правого желудочка. Ингибиторы ФДЭ-5 способствовали не только уменьшению лёгочной гипертензии и улучшению функционального состояния правого желудочка, но и устранению левожелудочковой диастолической дисфункции. В специально спланированном ис-

следовании 9-недельное применение силденафила у больных с нормальной сократительной способностью ЛЖ, находящихся в подостром периоде инфаркта миокарда, ассоциировалось с некоторым снижением концентрации в крови N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, хотя и не сопровождалось снижением давления наполнения ЛЖ [43].

В крупном исследовании RELAX не удалось показать значимого положительного влияния ингибиторов ФДЭ-5 на клинический статус и переносимость физических нагрузок у лиц с ХСНсФВЛЖ, имевших обширную сопутствующую патологию и весьма либеральные критерии включения [15]. В дополнительном исследовании авторы подтвердили наличие у ингибиторов ФДЭ-5 полезных сосудистых эффектов, опосредованных через улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, однако сопровождавшихся некоторым снижением контрактильности ЛЖ по данным эхокардиографии [24]. Негативный инотропный эффект был отмечен на клеточном уровне. Так, в частности, на свиной модели ХСНсФВЛЖ тадалафил снизил выраженность амплитуды кальциевого пика и клеточной сократимости [44].

Противоречие в результатах исследований, отметивших и не установивших положительного влияния на диастолическую функцию ЛЖ, может быть интерпретировано с нескольких позиций. Успех ингибиторов ФДЭ-5 был показан в выборках больных, имевших сопутствующую лёгочную гипертензию и систолическую дисфункцию правого желудочка [42]. Значительное снижение давления в правых отделах сердца сопровождалось и уменьшением их дилатации, сказываясь на некотором улучшении релаксивных свойств левого желудочка. Напротив, применение ингибиторов ФДЭ-5 у субъектов с выраженной коморбидностью (большинство из которых не имело лёгочной гипертензии и систолической дисфункции правого желудочка) не сопровождалось значительным улучшением диастолической функции ЛЖ [15]. Таким образом, общие позитивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 при ХСНсФВЛЖ следует ассоциировать с явным улучшением лёгочной и внутрисердечной (правожелудочковой) гемодинамики и незначительным улуч-

шением релаксивных свойств ЛЖ. Отсутствие же лёгочной гипертензии и систолической дисфункции правого желудочка у пациентов с ХСНсФВЛЖ, по-видимому, не позволяет рассчитывать за заметный успех в улучшении клинического состояния в целом. Следует принимать во внимание и установленный у пациентов с ХСНсФВЛЖ факт того, что незначительное улучшение диастолической функции ЛЖ может сочетаться с умеренным снижением сократительной способности этой камеры сердца.

Потенциальной нишей для эффективного применения ингибиторов ФДЭ-5 при ХСНсФВЛЖ следует считать субпопуляцию больных с повышенным давлением в лёгочной артерии и систолической дисфункцией правого желудочка. Не исключено, что клеточный механизм снижения ингибиторами ФДЭ-5 систолической функции ЛЖ может иметь принципиальное сходство в миоцитах правого желудочка, где это оказывается патогенетически востребованным в условиях лёгочной гипертензии и дилатации правых отделов сердца. Для подтверждения такой гипотезы необходимы крупные клинические исследования с чётко организованным дизайном по отбору участников. Остаётся не ясным, почему ингибиторы ФДЭ-5 сдерживают левожелудочковое ремоделирование у больных с низкой ФВ ЛЖ в отличие от субъектов с сохранённой ФВ ЛЖ. Возможно, в основе разнонаправленности антиремоделирующих свойств ингибиторов ФДЭ-5 у больных ХСНнФВЛЖ и ХСНсФВЛЖ лежит различие сигнальных путей, участвующих в реализации их эффектов. Следует отметить, что продукция ЦГМФ при ХСНсФВЛЖ в значительной мере снижается вторично по отношению к уменьшению биодоступности NO, а ингибция ФДЭ-5 может обеспечить только минимальное повышение ЦГМФ при таком варианте сердечной недостаточности [1].

Имеющийся собственный опыт применения ингибиторов ФДЭ-5 у больных преимущественно с патологией левых камер сердца в сочетании с лёгочной гипертензией основан на назначении препарата Силденафил Кардио (НАО "Северная звезда"), который оказывал ожидаемый терапевтический эффект (снижение давления в лёгочной артерии в сочетании с улучшением клинического статуса) и характеризовался минимальной выраженностью нежелательных явлений. Существенным следует счи-

тать наличие установленной в сравнительном исследовании биоэквивалентности Силденафила Кардио (НАО "Северная звезда", Россия) и оригинального препарата (отчет о результатах клинического исследования № 10042016-SiLSZ-001 от 22.12.2016 г.). Наиболее доступная ценовая категория Силденафила Кардио относительно других препаратов данного класса, имеющихся на фармацевтическом рынке, также позволяет рассчитывать на высокую приверженность к его приёму у пациентов с кардиоваскулярной патологией при наличии соответствующих показаний.

Ингибиторы ФДЭ-5 при инфаркте миокарда

Первоначально силденафил был апробирован как антиангинальный препарат, однако открытие его т.н. “побочного эффекта” в последующем сместило фокус внимания исследователей и практических врачей в область профиля кардиоваскулярной безопасности данного средства. В настоящее время вновь стали активно обсуждаться возможности применения силденафила при различных формах ишемической болезни сердца. В экспериментальных условиях ингибиторы ФДЭ-5 способствовали сокращению зоны инфаркта миокарда, уменьшению апоптоза, фиброза и гипертрофии, а также повышению постреперфузионной сократимости и выживаемости [8, 11].

Эти механизмы были опосредованы участием протеин-киназы-G [45]. В клинических условиях удалось обнаружить, что силденафил в отличие от плацебо способен увеличить порог ишемии / стенокардии и удлинить отрезок времени до возникновения ишемических изменений на ЭКГ [46]. Имеются указания на снижение постинфарктной летальности у лиц, получавших силденафил [6, 7]. Установлена многогранность факторов, обуславливающих кардиопротекторное действие ингибиторов ФДЭ-5 при инфаркте миокарда, основные из которых представлены ниже.

Прямые миокардиальные эффекты. Ингибиторы ФДЭ-5 активируют сигнальные пути, ответственные за торможение апоптоза и улучшение митохондриальной функции. Предполагается, что протекторные механизмы ингибиторов ФДЭ-5 реализуются через замедление постишемического ремоделирования, отмеченное через трое суток после их применения в условиях экспериментального инфаркта миокарда [33].

Дилатация коронарных артерий. При экспериментально созданной ишемии силденафил улучшил перфузию миокарда [47]. В клинических условиях однократное назначение силденафила сопровождалось коронарной вазодилатацией [48]. Отмечено, что увеличение коронарного кровотока на фоне инфузии силденафила было ассоциировано с улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации [49]. Возникающее на фоне назначения ингибиторов ФДЭ-5 снижение постнагрузки на миокард индуцирует незначительное-умеренное транзиторное уменьшение АД при отсутствии значимых колебаний частоты сердечных сокращений (ЧСС) [46].

Антиаритмические эффекты. У лабораторных животных с экспериментальным инфарктом миокарда также было продемонстрировано антиаритмическое действие ингибиторов ФДЭ-5. При воссоздании ишемии и реперфузии миокарда в изолированных сердцах крыс, было установлено, что предшествующая инфузия силденафила обеспечивала не только ограничение зоны повреждения кардиомиоцитов, ускорение нормализации функционального состояния ЛЖ, но и снижение желудочковой эктопической электрической активности. Не исключено, что антиаритмический эффект силденафила обусловлен снижением постнагрузки на миокард и уменьшением ишемии миокарда вследствие коронарной вазодилатации. Вместе с тем было обнаружено, что инфузия силденафила на фоне окклюзии коронарной артерии (в условиях поддержания стабильного уровня поснагрузки) у собаки сопровождалась снижением выраженности желудочковых аритмий [10]. Это может указывать на присутствие самостоятельных антиаритмических свойств у силденафила, реализуемых в условиях ишемии миокарда. Электрофизиологические эффекты, наблюдаемые при подавлении ФДЭ-5, включают подавление кальциевого тока через L-каналы, активацию Na-K-АТФазы, снижение содержания ионов натрия в кардиомиоцитах, супрессию β -адренергической активности в миокарде [19]. На рисунке 3 схематично представлены протекторные эффекты ФДЭ-5 при инфаркте миокарда.

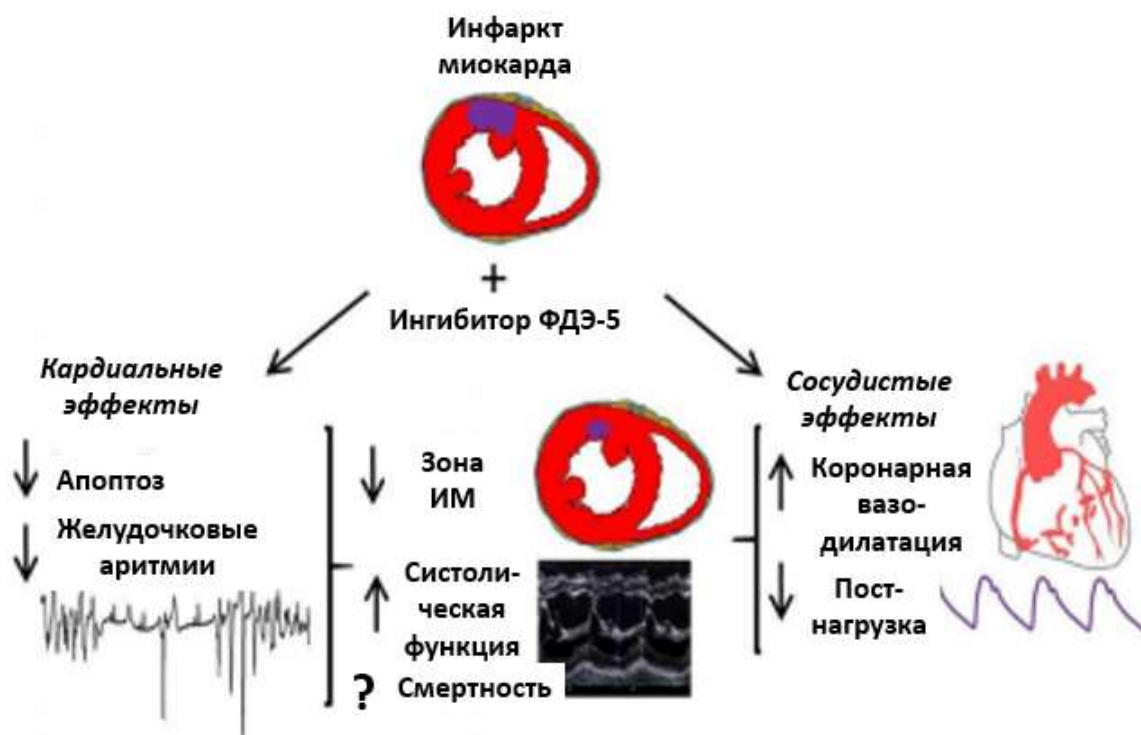


Рисунок 3. Кардиопротекторные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 при остром инфаркте миокарда.

Заключение

Стимуляция оси ЦГМФ-протеин-киназа G посредством применения ингибиторов ФДЭ-5 представляет собой потенциально новую стратегию в лечении как ХСНнФВЛЖ, так и инфаркта миокарда. Этот широко используемый класс лекарственных препаратов характеризуется достаточным профилем безопасности с наличием определённых кардиопротекторных свойств. Ингибиторы ФДЭ-5 реализуют своё действие через множество механизмов и их эффективность во многом зависит от особенностей патологического процесса, лежащего в основе кардиоваскулярного заболевания. Препараты данного класса проявляют плеiotропные эффекты у больных ХСНнФВЛЖ, выражающиеся в пульмональной вазодилатации и снижении лёгочной гипертензии, обратном ремоделировании левого желудочка через прямое влияние на миокард независимо от величины постнагрузки, улучшении диастолической функции ЛЖ. Антиремоделирующие эффекты ингибиторов ФДЭ-5 в отношении ЛЖ менее убедительны при ХСНсФВЛЖ. Более того, у части та-

ких больных наблюдается снижение инотропной функции миокарда. Однако селективный подход к пациентам с ХСНсФВЛЖ, связанный с выявлением среди них лиц с сопутствующей лёгочной гипертензией и дилатацией правых отделов сердца, позволяет рассчитывать на более высокую клиническую эффективность ингибиторов ФДЭ-5. Наконец, ингибиторы ФДЭ-5 способствуют ограничению зоны ишемического повреждения миокарда и снижению желудочковой эктопической активности, что позволяет во многом объяснить выявленное снижение смертности у больных очень высокого кардиоваскулярного риска, принимающих данные препараты. Дальнейшие контролируемые двойные слепые клинические исследования необходимы для того, чтобы увеличить доказательную базу о пользе применения ингибиторов ФДЭ-5 в кардиоваскулярной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Mudd JO, Kass DA.* Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008;451:919–28.
2. *Zhang M, Kass DA.* Phosphodiesterases and cardiac cGMP: evolving roles and controversies. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:360–5.
3. *Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F.* Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:689–702.
4. *Takimoto E, Champion HC, Li M.* Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005;11:214–22.
5. *Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P.* Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the post-marketing safety database. *Int J Clin Pract* 2010;64:240–55.
6. *Anderson SG, Hutchings DC, Woodward M, Rahimi K, Rutter MK, Kirby M, Hackett G, Trafford AW, Heald AH.* Phosphodiesterase type-5 inhibitor use in type

2 diabetes is associated with a reduction in all-cause mortality. *Heart* 2016;102:1750–6.

7. *Andersson DP, Trolle Lagerros Y, Grotta A.* Association between treatment for erectile dysfunction and death or cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *Heart* 2017;103:1264–70.

8. *Salloum FN, Abbate A, Das A, Houser JE, Mudrick CA.* Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1398–H1406.

9. *Westermann D, Savvatis K, Lindner D, Zietsch C, Becher PM, Hammer E.* Selective PDE5A inhibition with sildenafil rescues left ventricular dysfunction, inflammatory immune response and cardiac remodeling in angiotensin II-induced heart failure in vivo. *Basic Res Cardiol* 2012;107:308.

10. *Das S, Maulik N, Das DK, Kadowitz PJ, Bivalacqua TJ.* Cardioprotection with sildenafil, a selective inhibitor of cyclic 3',5'-monophosphate-specific phosphodiesterase 5. *Drugs Exp Clin Res* 2002;28:213–9.

11. *Kukreja RC, Salloum FN, Das A.* Cyclic guanosine monophosphate signaling and phosphodiesterase-5 inhibitors in cardioprotection. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1921–7.

12. *Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP.* Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555–62.

13. *Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD.* PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8–17.

14. *Zhuang XD, Long M, Li F, Hu X, Liao XX, Du ZM.* PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2014;172:581–7.

15. *Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM.* Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and

clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.

16. *Semigran MJ, LeWinter M, Chen H, Lin G, Deswal A, Margulies KB, Redfield MM.* Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:533–41.

17. *Hutchings DC, Anderson SG, Caldwell JL, Trafford AW.* Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: compound cardioprotection? *Heart* 2018;0:1–7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312865.

18. *Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW.* Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. *Circ Res* 2017;121:181–95.

19. *Lee DI, Vahebi S, Tocchetti CG, Barouch LA, Solaro RJ, Takimoto E, Kass DA.* PDE5A suppression of acute beta-adrenergic activation requires modulation of myocyte beta-3 signaling coupled to PKG-mediated troponin I phosphorylation. *Basic Res Cardiol* 2010;105:337–47.

20. *Piccirillo G, Nocco M, Lionetti M, Moise A, Naso C, Marigliano V, Cacciafesta M.* Effects of sildenafil citrate (viagra) on cardiac repolarization and on autonomic control in subjects with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002;143:703–10.

21. *Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD.* Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622–6.

22. *Frace AM, Méry PF, Fischmeister R, Hartzell HC.* Rate-limiting steps in the beta-adrenergic stimulation of cardiac calcium current. *J Gen Physiol* 1993;101:337–53.

23. *Beasley CM, Mitchell MI, Dmitrienko AA.* The combined use of ibutilide as an active control with intensive electrocardiographic sampling and signal averaging as a sensitive method to assess the effects of tadalafil on the human QT interval. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:678–87.

24. *Borlaug BA, Lewis GD, McNulty SE.* Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:533–41.
25. *Kim KH, Kim HK, Hwang IC, Cho HJ, Je N, Kwon OM, Choi SJ, Lee SP, Kim YJ, Sohn DW.* PDE 5 inhibition with udenafil improves left ventricular systolic/diastolic functions and exercise capacity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction; A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2015;169:813–22.
26. *Zhuang XD, Long M, Li F.* PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2014;172:581–7.
27. *De Vecchis R, Cesaro A, Ariano C, Giasi A, Cioppa C.* Phosphodiesterase-5 inhibitors improve clinical outcomes, exercise capacity and pulmonary hemodynamics in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a meta-analysis. *J Clin Med Res.* 2017; 9(6):488–498.
28. *Huang CK, Chen BY, Guo A, Chen R, Zhu YQ, Kutschke W.* Sildenafil ameliorates left ventricular T-tubule remodeling in a pressure overload-induced murine heart failure model. *Acta Pharmacol Sin* 2016;37:473–82.
29. *Kim KH, Kim YJ, Ohn JH, Yang J, Lee SE, Lee SW, Kim HK, Seo JW, Sohn DW.* Long-term effects of sildenafil in a rat model of chronic mitral regurgitation: benefits of ventricular remodeling and exercise capacity. *Circulation* 2012;125:1390–401.
30. *Dibb KM, Clarke JD, Horn MA, Richards MA, Graham HK.* Characterization of an extensive transverse tubular network in sheep atrial myocytes and its depletion in heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:482–9.
31. *Jiang R, Wang L, Zhu CT, Yuan P, Pudasaini B, Zhao QH, Gong SG, He J, Liu JM, Hu QH.* Comparative effectiveness of sildenafil for pulmonary hypertension due to left heart disease with HFrEF. *Hypertens Res* 2015;38:829–39.
32. *Koitabashi N, Aiba T, Hesketh GG, Rowell J, Zhang M, Takimoto E, Tomaselli GF, Kass DA.* Cyclic GMP/PKG-dependent inhibition of TRPC6 channel

activity and expression negatively regulates cardiomyocyte NFAT activation. Novel mechanism of cardiac stress modulation by PDE5 inhibition. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:713–24.

33. *Chau VQ, Salloum FN, Hoke NN, Abbate A, Kukreja RC.* Mitigation of the progression of heart failure with sildenafil involves inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H2272–H2279.

34. *Bishu K, Hamdani N, Mohammed SF, Kruger M, Ohtani T, Ogut O, Brozovich FV, Burnett JC Jr, Linke WA, Redfield MM.* Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphorylate titin and improve diastolic distensibility in vivo. *Circulation* 2011;124:2882–91.

35. *Di Luigi L, Corinaldesi C, Colletti M, Scolletta S, Antinozzi C, Vannelli GB, Giannetta E, Gianfrilli D, Isidori AM, Migliaccio S, Poerio N, Fraziano M, Lenzi A, Crescioli C.* phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil decreases the proinflammatory chemokine CXCL10 in human cardiomyocytes and in subjects with diabetic cardiomyopathy. *Inflammation* 2016;39:1238–52.

36. *Giannetta E, Isidori AM, Galea N, Carbone I, Mandosi E, Vizza CD, Naro F, Morano S, Fedele F, Lenzi A.* Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation* 2012;125:2323–33.

37. *Sperandio PA, Oliveira MF, Rodrigues MK, Berton DC, Treptow E, Nery LE, Almeida DR, Neder JA.* Sildenafil improves microvascular O₂ delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O₂ uptake kinetics in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1474–H1480.

38. *Behr-Roussel D, Oudot A, Caisey S, Coz OL, Gorny D, Bernabe J, Wayman C, Alexandre L, Giuliano FA.* Daily treatment with sildenafil reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in an animal model of insulin resistance. *Eur Urol* 2008;53:1272–81.

39. *Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В.* Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза. Клиническая лабораторная

диагностика. 2013;3:7-10. [Sveklina TS, Talantseva MS, Barsukov AV. The metabolic syndrome and inflammation: actual issues of pathogenesis. *Klin Lab Diagnost.* 2013;3:7-10. In Russian].

40. *Paulus WJ, Tschöpe C.* A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–71.

41. *Барсуков А.В., Сеидова А.Ю., Гордиенко А.В., Сергеев А.И., Лейчинский С.В.* Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендер-специфические особенности провоспалительного статуса. *Артериальная гипертензия* 2017;23(5): 457–67. [Barsukov AV, Seidova AYU., Gordienko AV, Sergeev AI, Leichinsky SV. Hypertension and chronic heart failure with preserved contractility of the left ventricle: focus on gender-specific features of the pro-inflammatory status. *Arterialnaya hipertensiya* 2017;23(5):457-67. In Russian].

42. *Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD.* Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124:164–74.

43. *Andersen MJ, Ersbøll M, Axelsson A, Gustafsson F, Hassager C, Køber L, Borlaug BA, Boesgaard S, Skovgaard LT, Møller JE.* Sildenafil and diastolic dysfunction after acute myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction: the Sildenafil and Diastolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction (SIDAMI) trial. *Circulation* 2013;127:1200–8.

44. *Hiemstra JA, Lee DI, Chakir K, Gutierrez-Aguilar M, Marshall KD, Zgoda PJ, Cruz Rivera N, Dozier DG, Ferguson BS, Heublein DM, Burnett JC, Scherf C, Ivey JR, Minervini G, McDonald KS, Baines CP, Krenz M, Domeier TL, Emter CA.* Saxagliptin and tadalafil differentially alter cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling and left ventricular function in aortic banded mini-swine. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003277.

45. Das A, Xi L, Kukreja RC. Protein kinase G-dependent cardioprotective mechanism of phosphodiesterase-5 inhibition involves phosphorylation of ERK and GSK3beta. *J Biol Chem* 2008;283:29572–85.
46. Fox KM, Thadani U, Ma PT, Nash SD, Keating Z, Czorniak MA, Gillies H, Keltai M; CAESAR I (Clinical American and European Studies of Angina and Revascularization) investigators. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:2206–12.
47. Traverse JH, Chen YJ, Du R, Bache RJ. Cyclic nucleotide phosphodiesterase type 5 activity limits blood flow to hypoperfused myocardium during exercise. *Circulation* 2000;102:2997–3002.
48. Halcox JPJ, Nour KRA, Zalos G, Mincemoyer R, Wacławski MA, Rivera CE. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232–40.
49. Robinson SD, Ludlam CA, Boon NA, Newby DE. Phosphodiesterase type 5 inhibition does not reverse endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. *Heart* 2006;92:170–6.