

## ИНВАЗИВНА ХЕМОДИНАМИЧНА ОЦЕНКА НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕ СЪС СИЛДЕНАФИЛ СЛЕД FONTAN-ОПЕРАЦИЯ

*E. Левунлиева, А. Кънева, Р. Лекова, К. Ненова, Л. Димитров*

*Клиника по детска кардиология, Национална кардиологична болница, София*

## INVASIVE HEMODYNAMIC ASSESSMENT OF THE EFFECT OF SILDENAFIL TREATMENT AFTER FONTAN OPERATION

*E. Levunlieva, A. Kaneva, R. Lekova, K. Nenova, L. Dimitrov*

*Clinic of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, National Heart Hospital, Sofia, Bulgaria*

### Резюме.

При физиологична корекция тип Fontan на комплексни вродени сърдечни малформации (ВСМ) с общокамерна хемодинамика липсва субпулмонална камера, поради което кръвотокът към белия дроб е пасивен и осигуряването на адекватно пълнене на единствената камера зависи от централното венозно налягане (ЦВН) и белодробното съдово съпротивление (БСС). Повишаването на БСС води до редукция на камерното пълнене, намаляване сърдечния дебит и недостатъчност на Fontan-циркулацията (т.нар. failing Fontan). **Целта** е инвазивна оценка на хемодинамичния ефект от лечението със силденафил при деца с еднокамерна Fontan-циркулация. **Материал и методи.** Изследвани са 26 деца (12 момичета, 14 момчета) със завършени етапи на операция тип Fontan, при които в хода на проследяването е приложен селективен белодробен вазодилатор – силденафил. Проведено е открито, нерандомизирано, проспективно проучване върху хемодинамичния ефект от лечение със силденафил, оценен инвазивно при пациенти със завършени етапи на Fontan-операция. **Резултати.** Установи се значимо понижение на кавопулмоналното налягане (от  $16,58 \pm 1,88$  mm Hg до  $13,80 \pm 2,20$  mm Hg;  $p < 0,001$ ), белодробното съдово съпротивление (от  $2,02 \pm 0,72$  WU до  $1,42 \pm 0,41$  WU;  $p = 0,001$ ), увеличение на отношението белодробен/системен кръвоток (от  $0,71 \pm 0,21$  на  $0,83 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ), както и сигнификантно повишение на системната кислородна сатурация (от  $85,65 \pm 7,48\%$  до  $90,72 \pm 4,53\%$ ;  $p = 0,005$ ). Не се установи значима разлика в хемодинамичните показатели в зависимост от камерната морфология и типа на предхождащата палиация. Единственото изключение е белодробният кръвоток след лечение със силденафил, който е значимо по-голям при децата с предхождащ системно-пулмонален шънт в сравнение с тези с предхождащ бендинг ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Резултатите от проучването показаха сигнификантна благоприятна промяна в определящи параметри на хемодинамиката при приложение на силденафил. Фармакологичното повлияване на белодробния съдов статус е важен елемент в терапията на пациентите с Fontan-циркулация.

### Ключови думи:

вродена сърдечна малформация, обща камера, Fontan-циркулация, силденафил, хемодинамика

### Адрес

### за кореспонденция:

Д-р Елисавета Левунлиева, Клиника по детска кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Конювица“ № 65, 1309 София, e-mail: levunlieva@gmail.com

### Abstract.

There is no pumping subpulmonary ventricle in patients with univentricular hemodynamics after Fontan type physiological correction of complex congenital heart defects (CHD). Hence the blood flow to the lungs is passive and depends on central venous pressure (CVP) and pulmonary vascular resistance (PVR) to provide adequate filling of the single ventricle. The increase in PVR leads to a reduction in ventricular filling and cardiac output, resulting in failure of the Fontan circulation (the so-called failing Fontan). **Purpose.** Invasive assessment of the hemodynamic effect of sildenafil treatment in children with single ventricle Fontan circulation. **Material and Methods.** Twenty-six children (12 girls, 14 boys) with completed stages of Fontan type surgery in whom a selective pulmonary vasodilator (sildenafil) has been administered during the follow-up have been investigated. An open-label, non-randomized, prospective invasive study of the hemodynamic effect of sildenafil treatment in patients with completed Fontan surgery stages was performed. **Results.** A significant decrease in the cavopulmonary pressure (from  $16.58 \pm 1.88$  mm Hg to  $13.80 \pm 2.20$  mm Hg;  $p < 0.001$ ) and the pulmonary vascular resistance (from  $2.02 \pm 0.72$  WU to  $1.42 \pm 0.41$  WU;  $p = 0.001$ ), increase of the pulmonary/systemic blood flow ratio (from  $0.71 \pm 0.21$  to  $0.83 \pm 0.18$ ;  $p < 0.05$ ), as well as increase in the systemic oxygen saturation (from  $85.65 \pm 7.48\%$  to  $90.72 \pm 4.53\%$ ;  $p = 0.005$ ) were found. No significant difference in hemodynamic parameters related to the ventricular morphology and the type of previous palliation was found. The only exception was the pulmonary blood flow after sildenafil treatment,

which was significantly higher in children with a previous systemic to pulmonary shunt compared to children with a previous banding ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Our study showed significant beneficial changes in the main hemodynamic parameters after sildenafil treatment. The pharmacological modulation of the pulmonary vascular status is an important component of the treatment of patients with Fontan circulation.

**Key words:** congenital heart defect, single ventricle, Fontan circulation, sildenafil, hemodynamics

**Address** Dr. Elisaveta Levunlieva, Clinic of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, National Heart Hospital, 65, Konyovitsa Str., BG – 1309 Sofia, e-mail: levunlieva@gmail.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

При физиологична корекция тип Fontan на комплексни вродени сърдечни малформации (ВМ) с общокамерна хемодинамика липсва субпулмонална камера, поради което кръвотокът към белия дроб е пасивен и осигуряването на адекватно пълнене на единствената камера зависи от централното венозно налягане (ЦВН) и белодробното съдово съпротивление (БСС). Повишаването на БСС води до редуция на камерното пълнене, намаляване на сърдечния дебит и недостатъчност на Fontan-циркулацията (т.нар. failing Fontan) – камерна дисфункция, системни усложнения (пластичен бронхит, протеин-губеща ентеропатия) или хронична недостатъчност на Fontan-циркулацията, представляваща състояние на хронична сърдечна недостатъчност с намален сърдечен дебит и повишено централно венозно налягане даже при липса на камерна дисфункция и системни усложнения [1, 2]. Непулсиращият характер на кръвотока в белодробното съдово русло при този тип циркулация е една от причините за прогресираща ендотелна дисфункция и има съществено значение за развитието на неблагоприятно ремоделиране на белодробните съдове [3-5]. При пациенти с еднокамерна циркулация белодробното съдово русло често вече е увредено преди завършването на Fontan-процедурата вследствие на редуциран белодробен кръвоток, причина за намалена обща напречна площ на пулмоналните съдове, или поради увеличени белодробен кръвоток и налягане с резултат – съдово ремоделиране. И двата варианта са причина за абнормно повишено БСС и са заплаха за функционирането на Fontan-циркулацията [6]. Приложението на инхибитори на фосфодиестераза-5 (PDE-5) и антагонисти на ендотелиновите рецептори се базира на теоретичната постановка, че понижаването на БСС след Fontan може да подобри състоянието/хемодинамиката като повиши сърдечното преднатоварване и съответно – сърдечния дебит [6].

## INTRODUCTION

There is no pumping subpulmonary ventricle in patients with univentricular hemodynamics after Fontan type physiological correction of complex congenital heart defects (CHD). Hence the blood flow to the lungs is passive and depends on central venous pressure (CVP) and pulmonary vascular resistance (PVR) to provide adequate filling of the single ventricle. The increase in PVR reduces ventricular filling and cardiac output, resulting in a failure of the Fontan circulation (so-called failing Fontan), i.e. ventricular dysfunction, systemic complications (plastic bronchitis, protein-losing enteropathy), or chronic Fontan circulation failure representing a condition of chronic heart failure with decreased cardiac output and increased central venous pressure even in the absence of ventricular dysfunction and systemic complications [1, 2]. The non-pulsatile nature of the pulmonary blood flow in this type of circulation is one of the causes of progressive endothelial dysfunction and is essential for the development of unfavorable pulmonary vascular remodeling [3-5]. In patients with single ventricle circulation, the pulmonary vascular bed is often damaged before the Fontan procedure due to reduced pulmonary blood flow, a reduced total area of the pulmonary vessels, or increased pulmonary blood flow and pressure resulting in vascular remodeling. Both variants lead to abnormally elevated PVR and are a threat to the functioning of the Fontan circulation [6]. The use of phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors and endothelin receptor antagonists is based on the assumption that lowering PVR in Fontan patients could improve the condition/hemodynamics by increasing cardiac preload and cardiac output [6].

## Цел

Целта на настоящото изследване е да се направи инвазивна оценка на хемодинамичния ефект от перорално лечение със силденафил при деца с еднокамерна Fontan-циркуляция.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от 20 г. (от януари 2000 г. до декември 2020 г.) в Национална кардиологична болница при 159 деца са завършени етапите на тип Fontan-операция. Обект на проучването са 26 деца (12 момичета, 46,2%; 14 момчета, 53,8%), лекувани със силденафил поради установено повишено кавопулмонално налягане (КПН) над 15 mm Hg преди или след завършване на етапите на Fontan-операцията и/или развитие на протеин-губеща ентеропатия или пластичен бронхит (табл. 1). При всички изследвани пациенти модификацията на Fontan-операцията е тотална кавопулмонална

## Aims

Invasive assessment of the hemodynamic effect of treatment with oral sildenafil in children with single ventricle Fontan circulation.

## MATERIAL AND METHODS

For a period of 20 years (January 2000 to December 2020) at the National Heart Hospital, Sofia, in 159 children, the stages of the Fontan type operation have been completed. The study involved 26 children (12 girls, 14 boys) treated with sildenafil due to cavopulmonary pressure (CPP) elevated over 15 mmHg before or after completion of the Fontan surgery stages and/or the development of protein-losing enteropathy or plastic bronchitis (Table 1). In all patients, total cavopulmonary anastomosis (TCPC) with extracardiac conduit (EC) was created. In 21 of the patients, the EC was

**Таблица 1. Демографска характеристика, морфологични и други предоперативни данни за изследваните деца**  
**Table 1. Demographic characteristics, morphological, and other preoperative data of the examined children**

Показател / Indicator	Брой/стойност Number/value	Относителен дял Percentage
Общ брой Total number	26	100.0%
Момичета Girls	12	46.2%
Момчета Boys	14	53.8%
Средна възраст при операцията (години) Age at surgery (years)	4.39 ± 1.70	
Средна възраст при започване на терапията (години) Age at initiation of therapy (years)	6.61 ± 4.50	
Интервал от операцията до началото на лечението (години) The interval from the operation to the beginning of the treatment (years)	3.8 ± 2.6	
Деца със започнато лечение преди Fontan-операцията Treatment initiation before Fontan surgery	6	23.1%
Деца със започнато лечение след Fontan-операцията Treatment initiation after Fontan surgery	20	76.9%
Обща камера десен морфологичен тип Right morphological type single ventricle	14	53.8%
Обща камера ляв морфологичен тип Left morphological type single ventricle	12	46.2%
Предходждащ бендинг на белодробната артерия Previous banding of the pulmonary artery	10	38.46%
Предходждащ системно-пулмонален шънт Previous systemic-to-pulmonary artery shunt	12	46.15%
Без предшестваща операция No previous surgery	4	15.38%

анастомоза (TCPC) с екстракардиален кондуит (ЕК). При 21 от тях ЕК е фенестриран. Критериите за включване в проучването са: (1) завършени етапи на Fontan-палиация, (2) най-малко две инвазивни хемодинамични изследвания – преди и след стартиране на терапия със силденафил, (3) прием на силденафил с продължителност над 6 месеца.

Средната възраст на пациентите при Fontan-операцията е  $4,39 \pm 1,70$  години. Средната възраст при започване на терапията със силденафил е  $6,61 \pm 4,50$  години (от 1,5 до 16,7 години). Интервалът между операцията и стартирането на лечението е от 1,14 години преди операцията до 8 години след нея ( $3,8 \pm 2,6$  години). При 6 деца терапията е стартирана преди TCPC.

Четиринадесет (53,8%) от децата са с обща камера десен морфологичен тип, а 12 (46,2%) – с обща камера с левокамерна морфология.

При 10 деца (38,46%) пре-Fontan палиацията е била бендинг на белодробната артерия, при 12 (46,15%) има предхождащ системно-пулмонален шънт, а при 4 (15,38%) няма предшестваща операция.

### Методология

Проведено е открито, нерандомизирано, проспективно проучване върху хемодинамичния ефект от лечение със силденафил, оценен инвазивно при пациенти със завършени етапи на Fontan-операция за период от 10 години (от 2010 до 2020 г.). При изследваните деца е прилаган силденафил в доза  $0,5\text{--}1,0$  mg/kg/24 h при тегло под 10 kg,  $3 \times 10$  mg при тегло от 10 до 20 kg и  $3 \times 20$  mg при тегло над 20 kg. Инвазивни оценки на хемодинамиката са осъществени по протокол преди стартиране на лечението и в хода на проследяването. При всички изследвани деца е взето информирано съгласие от родителите. При изследването пациентите над 3-годишна възраст са били на спонтанно дишане с ларингеална маска и атмосферен въздух, а тези под 3-годишна възраст са интубирани и вентилирани с  $\text{FiO}_2 = 0,21$ . При всички пациенти е прилаган хепарин в доза  $100$  IU/kg i.v. Извършвани са дясна и лява сърдечна катетеризация. Манометриите и оксиметриите са осъществявани в базални условия (преди ангиокардиографските изследвания). Хемодинамичните параметри са изчислявани по формулата на Fick. Кислородната консумация е определяна по номограма. При пациентите след Fontan-операция няма достъп до белодробните вени, поради което кислородната сатурация в белодробна вена условно е приета за равна на 95% или равна на аортната, ако същата е над 95% [7-9]. Поради липсата на достъп до лявото предсърдие налягането в него е прието за равно на вклиненото пулмокапилярно налягане или камерното теледиастолно налягане.

fenestrated. The criteria for inclusion in the study were: (1) completed stages of Fontan palliation, (2) at least two invasive hemodynamic studies (before and after initiation of sildenafil therapy), (3) sildenafil administration over 6 months.

The mean age of the patients at the time of Fontan surgery was  $4.39 \pm 1.70$  years. The mean age at initiation of sildenafil treatment was  $6.61 \pm 4.50$  years (1.5 to 16.7 years). The interval between surgery and the start of treatment was from 1.14 years before surgery to 8 years after surgery ( $3.8 \pm 2.6$  years). In 6 children the therapy was started before the total cavopulmonary anastomosis (TCPC).

Fourteen (53.8%) of the children had a morphologically right single ventricle, and in 12 (46.2%) the morphology was left ventricular.

In 10 children (38.46%) pre-Fontan palliation was pulmonary artery banding, in 12 (46.15%) there was a previous systemic-to-pulmonary artery shunt, and in 4 (15.38%) there was no previous surgery.

### Methodology

An open-label, non-randomized, prospective study was performed on the hemodynamic effect of sildenafil treatment evaluated invasively in patients with completed stages of Fontan surgery for a period of 10 years (from 2010 to 2020). Sildenafil at a dose of  $0.5\text{--}1.0$  mg/kg daily in children with a weight of less than 10 kg, 10 mg t.i.d. in patients with a weight of 10 to 20 kg, and 20 mg t.i.d. in cases with a weight of more than 20 kg was administered. According to a protocol, invasive hemodynamic assessments were performed prior to treatment initiation and during follow-up. Informed consent was obtained from the parents of all children examined. In the invasive study, patients over 3 years of age maintained spontaneous breathing with a laryngeal mask and atmospheric air, and those under 3 years of age were intubated and ventilated with  $\text{FiO}_2$  of 0.21. To all patients, heparin was administered intravenously at a dose of 100 IU/kg. Right and left cardiac catheterizations were performed. Manometry and oximetry examinations were performed under basal conditions (before angiocardiographic examinations). Hemodynamic parameters were calculated using the Fick formula. Oxygen consumption was determined by nomogram. In Fontan patients, there is no access to the pulmonary veins and oxygen saturation in this part of the vascular bed is assumed to be 95% or equal to the aortic saturation if it is above 95% [7-9]. Due to the lack of access to the left atrium, mean atrial pressure is assumed to be equal to wedged pulmonary capillary pressure or ventricular end-diastolic pressure.

Оценявани са следните хемодинамични показатели:

- Средно кавопулмонално налягане (КПН)
- Белодробно съдово съпротивление (БСС)
- Периферно съдово съпротивление (ПСС)
- Белодробен кръвоток (Qp)
- Системен кръвоток (Qs)
- Отношение белодробен/системен кръвоток (Qp/Qs)

- Системна кислородна сатурация (SatO<sub>2</sub>)

Показанията за започване на терапия със силденафил са били:

- Кавопулмонално налягане над 15 mm Hg при неповишено камерно теледиастолично налягане.
- Неблагоприятна еволюция след Fontan-операция с изява на пластичен бронхит или протеин-губеща ентеропатия.

### Статистическа обработка на данните

За статистическа обработка на данните от проучването е използван статистически пакет SPSS 21.0 за Windows. Данните са представени като средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение (mean  $\pm$  SD). Получените резултати са дадени като абсолютни стойности и относителни честоти (проценти). Прилагани са дисперсионен анализ (ANOVA, Analysis of variance) и Т-тест за две независими извадки (Independent samples T-test). Осъществена е проверка за нормалност на разпределението на количествените променливи по Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. Извършена е проверка за наличие на статистически значима корелация с използване на коефициента на корелация на Pearson. Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0,05$ , като съответната нулева хипотеза се отхвърля при  $p$ -стойност  $< \alpha$ . Установяваната корелация беше класифицирана като много ниска при коефициент на корелация  $r$  от 0 до 0,19, ниска при  $r$  от 0,20 до 0,39, умерена – от 0,40 до 0,59, висока – от 0,60 до 0,79 и много висока – от 0,80 до 1,0.

## РЕЗУЛТАТИ

**Кавопулмонално налягане.** Установи се статистически значимо понижение на средното КПН от  $16,58 \pm 1,88$  mm Hg до  $13,80 \pm 2,20$  mm Hg ( $P < 0,001$ ) (Фиг. 1, Табл. 2). При 6 деца с КПН над 15 mmHg и транспулмонален градиент над 6 mmHg при контролната катетеризация към терапията се добави и втори пулмонален вазодилататор (ендотелинов инхибитор) – бозентан.

**Белодробно съдово съпротивление.** Изчисленото БСС преди приложение на силденафил е  $2,02 \pm 0,72$  WU. По време на лечение със силденафил то е  $1,42 \pm 0,41$  WU. Установеното понижение

The following hemodynamic parameters were evaluated:

- Cavopulmonary pressure (CPP)
- Pulmonary vascular resistance (PVR, Rp)
- Systemic vascular resistance (SVR, Rs)
- Pulmonary blood flow (Qp)
- Systemic blood flow (Qs)
- Pulmonary-to-systemic blood flow ratio (Qp/Qs)
- Systemic oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>)

The indications for sildenafil therapy initiation were:

- Cavopulmonary pressure above 15 mm Hg with ventricular end-diastolic pressure in the normal range.

- Unfavourable evolution after Fontan surgery with plastic bronchitis or protein-losing enteropathy.

### Statistics

The statistical software SPSS 21.0 for Windows was used for the analysis of the survey data. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (mean  $\pm$  SD). The results obtained are presented as absolute values and relative frequencies (percentages). Analysis of variance (ANOVA) and T-test for two independent samples were used. The normality of the distribution of the quantitative variable was checked using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk methods. The statistical significance of the correlations was checked using the Pearson correlation coefficient. The critical significance level used is  $\alpha = 0.05$ , and the corresponding null hypothesis is rejected at  $p$ -value  $< \alpha$ . The established correlations were classified as very weak (correlation coefficient  $r$  of 0 to 0.19), weak ( $r$  from 0.20 to 0.39), moderate ( $r$  from 0.40 to 0.59), high ( $r$  from 0,60 to 0.79) and very high ( $r$  from 0.80 to 1.0).

## RESULTS

**Cavopulmonary pressure.** A statistically significant decrease in mean CPP from  $16.58 \pm 1.88$  mmHg to  $13.80 \pm 2.20$  mmHg ( $p < 0.001$ ) was found (Figure 1, Table 2). In 6 children with CPP over 15 mmHg and transpulmonary gradient over 6 mmHg during the control catheterization, a second pulmonary vasodilator (endothelin inhibitor, bosentan) was added to the therapy.

**Pulmonary vascular resistance.** The calculated PVR before sildenafil therapy was  $2.02 \pm 0.72$  WU. After treatment with sildenafil, it was  $1.42 \pm 0.41$  WU. The

на БСС е статистически значимо ( $p = 0,001$ ) (фиг. 2, табл. 2).

**Системна кислородна сатурация.** Системната кислородна сатурация нараства сигнификантно от  $85,65 \pm 7,48\%$  до  $90,72 \pm 4,53\%$ . Разликата между резултатите по отношение на  $\text{SatO}_2$  също е статистически значима ( $p = 0,005$ ) (фиг. 3, табл. 2).

**Отношение белодробен/системен кръвоток.** Установи се значимо нарастване на отношението  $Q_p/Q_s$  от  $0,71 \pm 0,21$  на  $0,83 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Белодробен кръвоток.** Установи се тенденция за увеличаване на белодробния кръвоток преди и след приложение на силденафил, която не достига статистически значима стойност – преди силденафил –  $2,66 \pm 0,59$  l/min, след силденафил –  $3,05 \pm 0,83$  l/min ( $p = 0,06$ ) (фиг. 4, табл. 2).

**Системен кръвоток.** Разликата в системния кръвоток преди и след силденафил е минимална и без статистическа значимост: преди силденафил –  $3,69 \pm 0,74$  l/min, след силденафил –  $3,73 \pm 0,86$  l/min ( $p = \text{NS}$ ) (фиг. 5, табл. 2).

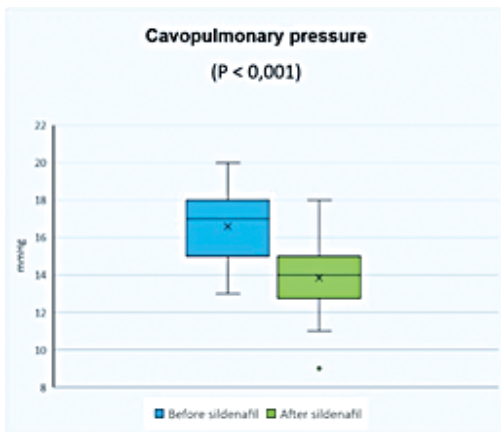
observed decrease in PVR was statistically significant ( $p = 0.001$ ) (Figure 2, Table 2).

**Systemic oxygen saturation.** Systemic oxygen saturation increased from  $85.65 \pm 7.48\%$  to  $90.72 \pm 4.53\%$ . The difference between the results with respect to  $\text{SatO}_2$  was also statistically significant ( $p = 0.005$ ) (Figure 3, Table 2).

**Pulmonary-to-systemic blood flow ratio.** A significant increase in  $Q_p/Q_s$  ratio from  $0.71 \pm 0.21$  to  $0.83 \pm 0.18$  was established ( $p < 0.05$ ) (Table 2).

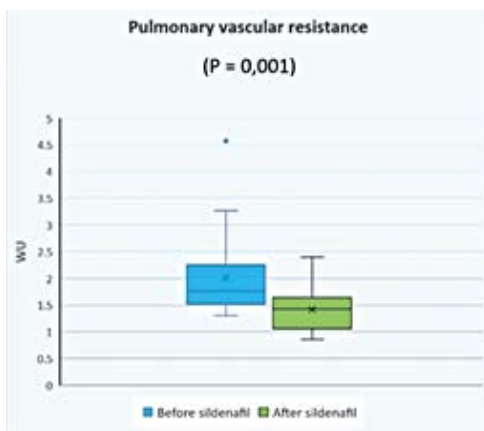
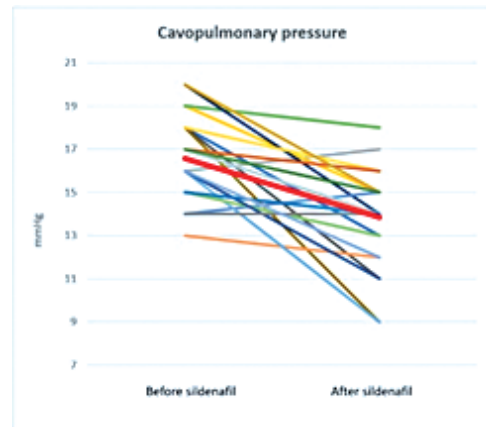
**Pulmonary blood flow.** The pulmonary blood flow showed a trend to increase which did not reach a statistically significant value (before sildenafil –  $2.66 \pm 0.59$  l/min, after sildenafil –  $3.05 \pm 0.83$  l/min;  $p = 0.06$ ) (Figure 4, Table 2).

**Systemic blood flow.** The systemic blood flow difference before and after sildenafil was minimal and was not significant (before sildenafil –  $3.69 \pm 0.74$  l/min, after sildenafil –  $3.73 \pm 0.86$  l/min;  $P = \text{NS}$ ) (Figure 5, Table 2).



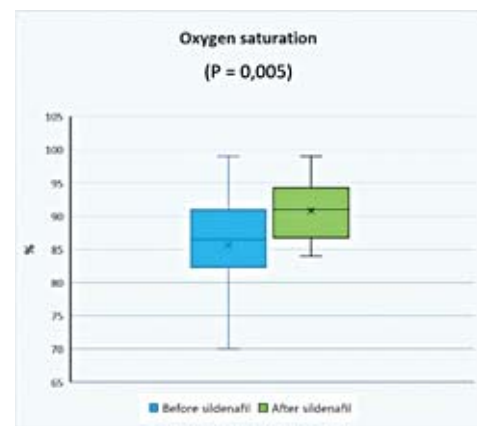
Фиг. 1. Каво-пулмонално налягане преди и след приложение на силденафил

Fig. 1. Cavopulmonary pressure before and after sildenafil treatment



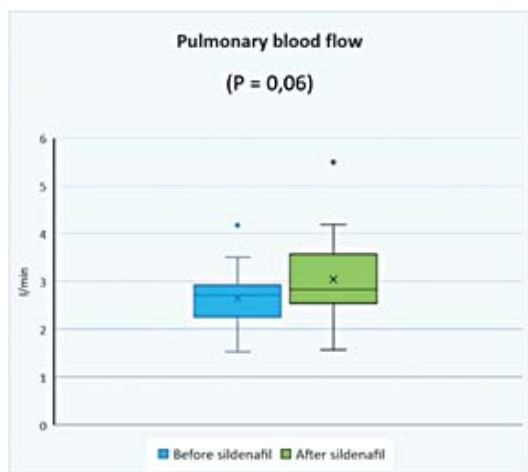
Фиг. 2. Белодробно съдово съпротивление преди и след лечение със силденафил

Fig. 2. Pulmonary vascular resistance before and after sildenafil treatment



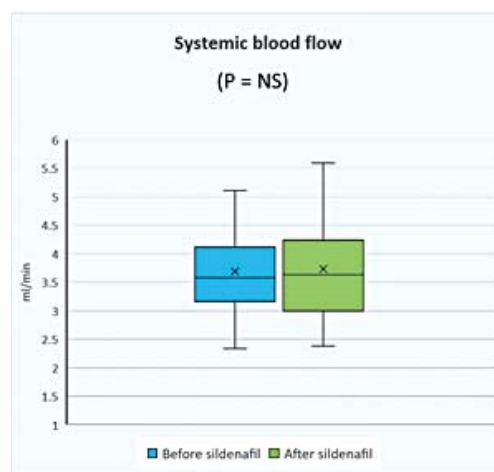
Фиг. 3. Кислородна сатурация преди и след приложение на силденафил

Fig. 3. Oxygen saturation before and after sildenafil treatment



Фиг. 4. Белодробен кръвоток преди и след приложение на силденафил

Fig. 4. Pulmonary blood flow before and after sildenafil treatment



Фиг. 5. Системен кръвоток – преди и след приложение на силденафил

Fig. 5. Systemic blood flow before and after sildenafil treatment

Таблица 2. Хемодинамични показатели при изследваните деца

Table 2. Hemodynamic variables in the children studied

Показател Variable	Преди силденафил Before sildenafil		След силденафил After sildenafil		P
	Средно Mean	±SD	Средно Mean	±SD	
Кавопулмонално налягане (mm Hg) Cavopulmonary pressure (mmHg)	16,58	1,88	13,80	2,20	< 0,001
Белодробно съдово съпротивление (WU) Pulmonary vascular resistance (WU)	2,02	0,72	1,42	0,41	0,001
Системна кислородна сатурация (%) Systemic oxygen saturation (%)	85,65	7,48	90,72	4,53	0,005
Отношение белодробен/системен кръвоток Pulmonary-to-systemic blood flow ratio	0,71	0,21	0,83	0,18	< 0,05
Белодробен кръвоток (l/min) Pulmonary blood flow (l/min)	2,66	0,59	3,05	0,83	NS (0,06)
Системен кръвоток (l/min) Systemic blood flow (l/min)	3,69	0,74	3,73	0,86	NS

#### Фактори, повлияващи хемодинамичните показатели

Беше направен анализ на зависимостта на хемодинамичните показатели от камерната морфология и от типа на предхождащата намеса.

#### Камерната морфология

Данните за хемодинамичните показатели при децата с деснокамерна и левокамерна морфология са представени в таблица 3. Във фигури 6 и 7 е показана динамиката на кавопулмоналното налягане и белодробното съдово съпротивление при лечение със силденафил в зависимост от камерната морфология.

#### Factors affecting hemodynamic parameters

An analysis of the relation between the hemodynamic parameters and the ventricular morphology and the type of previous intervention was performed.

#### Ventricular morphology

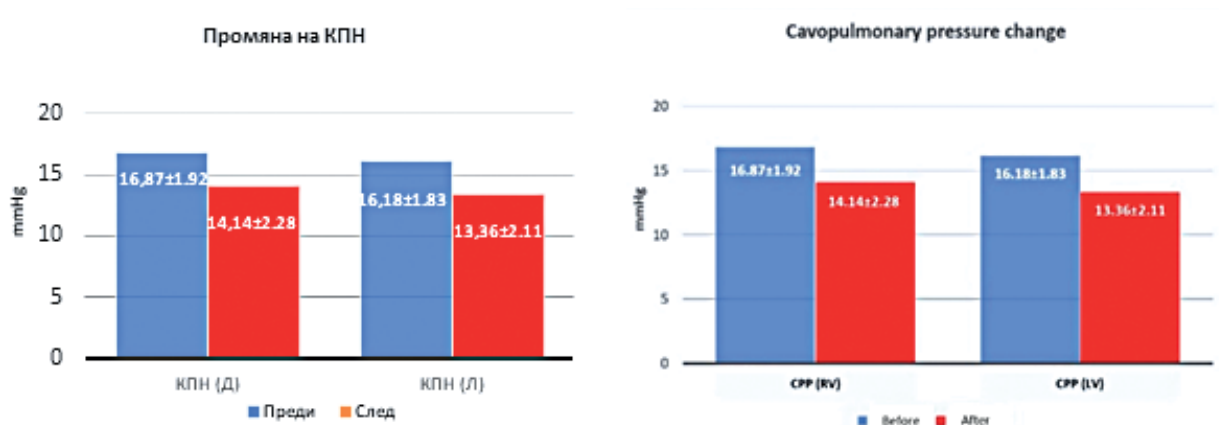
The hemodynamic variables in children with right ventricular and left ventricular morphology are presented in Table 3. Figures 6 and 7 show the changes in cavopulmonary pressure and pulmonary vascular resistance during sildenafil treatment according to the ventricular morphology.

**Таблица 3. Хемодинамични показатели при децата с деснокамерна и левокамерна морфология**  
**Table 3. Hemodynamic indices in children with right ventricular and left ventricular morphology**

Показател Variable	Преди силденафил Before sildenafil	След силденафил After sildenafil	P
	Средно ± SD Mean ± SD	Средно ± SD Mean ± SD	
Кавопулмонално налягане (mm Hg) (ДК) Cavopulmonary pressure (mmHg) (RV)	16,87 ± 1,92	14,14 ± 2,28	< 0,05
Кавопулмонално налягане (mm Hg) (ЛК) Cavopulmonary pressure (mmHg) (LV)			
Значимост на разликата ДК/ЛК (P) Significance of the RV to LV difference (P)	NS	NS	
Белодробно съдово съпротивление (WU) (ДК) Pulmonary vascular resistance (WU) (RV)	2,14 ± 0,89	1,43 ± 0,49	< 0,05
Белодробно съдово съпротивление (WU) (ЛК) Pulmonary vascular resistance (WU) (LV)			
Значимост на разликата ДК/ЛК (P) Significance of the RV to LV difference (P)	NS	NS	
Системна кислородна сатурация (%) (ДК) Systemic oxygen saturation (%) (RV)	85,67 ± 8,44	90,71 ± 4,81	NS (0,061)
Системна кислородна сатурация (%) (ЛК) Systemic oxygen saturation (%) (LV)			
Значимост на разликата ДК/ЛК (P) Significance of the RV to LV difference (P)	NS	NS	
Отношение белодробен/системен кръвоток (ДК) Pulmonary-to-systemic blood flow ratio (RV)	0,69 ± 0,25	0,79 ± 0,17	NS
Отношение белодробен/системен кръвоток (ЛК) Pulmonary-to-systemic blood flow ratio (LV)			
Значимост на разликата ДК/ЛК (P) Significance of the RV to LV difference (P)	NS	NS	
Белодробен кръвоток (l/min) (ДК) Pulmonary blood flow (l/min) (RV)	2,60 ± 0,49	2,87 ± 0,92	NS
Белодробен кръвоток (l/min) (ЛК) Pulmonary blood flow (l/min) (LV)			
Значимост на разликата ДК/ЛК (P) Significance of the RV to LV difference (P)	NS	NS	
Системен кръвоток (l/min) (ДК) Systemic blood flow (l/min) (RV)	3,58 ± 0,64	3,68 ± 0,96	NS
Системен кръвоток (l/min) (ЛК) Systemic blood flow (l/min) (LV)			
Значимост на разликата ДК/ЛК (P) Significance of the RV to LV difference (P)	NS	NS	

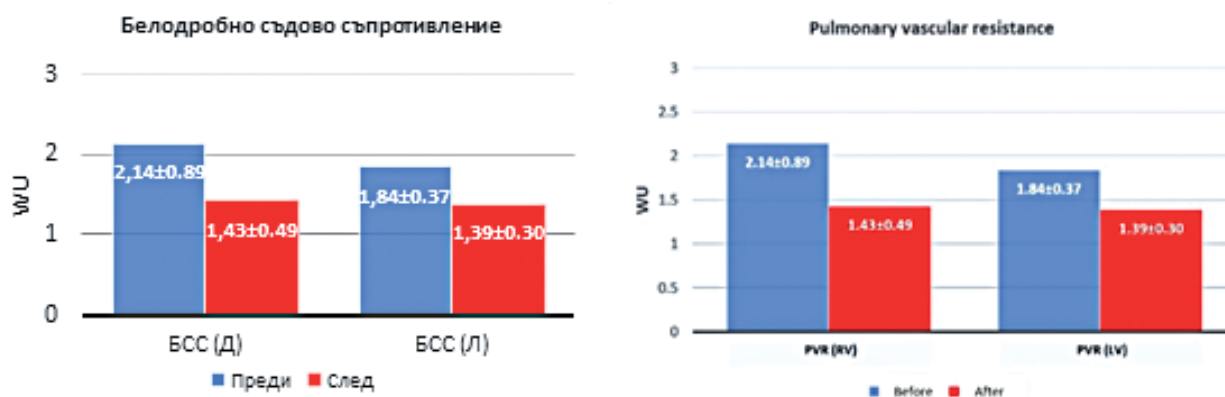
ДК / RV – Деснокамерна морфология на системната камера / Right ventricular morphology of the system ventricle (n = 14; 53.8%); ЛК / LV – Левокамерна морфология на системната камера / Left ventricular morphology of the system ventricle (n = 12; 46.2%)





Фиг. 6. Кавопулмонално налягане в зависимост от камерната морфология (преди и след приложение на силденафил. Д – деснокамерна морфология, Л – левокамерна морфология

Fig. 6. Cavopulmonary pressure depending on ventricular morphology (before and after sildenafil administration. RV – right ventricular morphology, LV – left ventricular morphology



Фиг. 7. Белодробно съдово съпротивление в зависимост от камерната морфология – преди и след приложение на силденафил. Д – Деснокамерна морфология, Л – Левокамерна морфология

Fig. 7. Pulmonary vascular resistance by ventricular morphology (before and after sildenafil treatment). RV – Right ventricular morphology, LV – Left ventricular morphology

Сравнението на децата с деснокамерна и левокамерна морфология не показва значима разлика в изследваните хемодинамични параметри между тези две групи, т.е. промяната на хемодинамичните показатели при лечение със силденафил при нашите пациенти не показва зависимост от типа на камерната морфология.

#### Хемодинамични показатели според типа пре-Fontan палиация

В табл. 4 са представени хемодинамичните показатели преди и след лечение със силденафил в зависимост от типа пре-Fontan палиация. При сравнение на децата с предхождащ бендинг и тези със системно-пулмонален шънт установената разлика в отделните хемодинамични показатели е незначителна. Изключение е белодробният кръвоток

The comparison of children with right ventricular and left ventricular morphology did not show a significant difference in the studied hemodynamic variables between these two groups ( $P = NS$ ), i.e. the change in hemodynamic parameters during sildenafil treatment does not depend on the type of ventricular morphology.

#### Hemodynamic parameters by types of pre-Fontan palliation

Table 4 presents the hemodynamic indices before and after sildenafil treatment by types of pre-Fontan palliation. Comparing children with previous banding and those with systemic-to-pulmonary artery shunt, the established difference in the individual hemodynamic parameters is insignificant. An exception is the pulmonary blood flow after sildenafil treatment, which

след лечение със силденафил, който е значимо по-голям при децата с предхождащ системно-пулмонален шънт в сравнение с тези с предхождащ бандиг ( $p < 0,05$ ).

#### Зависимост между промените на хемодинамичните показатели

При лекуваните със силденафил деца се установиха следните значими корелации между регистрираните промени на хемодинамичните показатели (табл. 5):

- Промяна на БСС към промяна на Qp [ $\Delta R_p$  ( $-0,61 \pm 0,61$  WU) към  $\Delta Q_p$  ( $0,41 \pm 0,99$  ml/min)] –  $r = -0,492$ ;  $P < 0,05$ .

- Промяна на отношението Qp/Qs към промяна на SatO<sub>2</sub> [ $\Delta Q_p/Q_s$  ( $0,11 \pm 0,20$ ) към  $\Delta \text{SatO}_2$  ( $5,07 \pm 6,61$ )] –  $r = 0,475$ ;  $P < 0,05$ .

При следната корелация е налице тенденция към значимост:

- $\Delta Q_p$  ( $0,41 \pm 0,99$  ml/min) / промяна на КПН ( $\Delta \text{CPP}$ ;  $-2,76 \pm 2,65$  ml/min) –  $r = 0,389$ ;  $P = 0,06$ .

is significantly higher in children with a previous systemic-to-pulmonary artery shunt than in those with a previous banding ( $p < 0.05$ ).

#### Dependence between changes in hemodynamic parameters

In sildenafil treated children, the following significant correlations were found between the changes in hemodynamic parameters (Table 5):

- Change of R<sub>p</sub> to change of Q<sub>p</sub> [ $\Delta R_p$  ( $-0.61 \pm 0.61$  WU) to  $\Delta Q_p$  ( $0.41 \pm .99$  ml/min)] –  $r = -0.492$ ;  $P < 0.05$ .

- Change in the Q<sub>p</sub>/Q<sub>s</sub> ratio to change in SatO<sub>2</sub> [ $\Delta Q_p/Q_s$  ( $0.11 \pm 0.20$ ) to  $\Delta \text{SatO}_2$  ( $5.07 \pm 6.61$ )] –  $r = 0.475$ ;  $P < 0.05$ .

The following correlation tends to a significant level:

- $\Delta Q_p$  ( $0.41 \pm 0.99$  ml/min) / change in CPP ( $\Delta \text{CPP}$ ;  $-2.76 \pm 2.65$  ml/min) –  $r = 0.389$ ;  $P = 0.06$ .

Таблица 4. Хемодинамични показатели според типа пре-Fontan палиация

Table 4. Hemodynamic parameters by types of pre-Fontan palliation

Показател Variable	Преди силденафил Before sildenafil	След силденафил After sildenafil	P
	Средно ± SD Mean ± SD	Средно ± SD Mean ± SD	
Кавопулмонално налягане (mm Hg) * Cavopulmonary pressure (mmHg) *	17,10 ± 2,92	14,00 ± 2,44	< 0,01
Кавопулмонално налягане (mm Hg) ** Cavopulmonary pressure (mmHg) **	16,17 ± 1,85	13,27 ± 2,15	< 0,05
Значимост на разликата */** (P) Significance of the */** difference (P)	NS	NS	
Белодробно съдово съпротивление (WU) * Pulmonary vascular resistance (WU) *	2,36 ± 0,96	1,56 ± 0,51	< 0,05
Белодробно съдово съпротивление (WU) ** Pulmonary vascular resistance (WU) **	1,78 ± 0,33	1,31 ± 0,28	< 0,05
Значимост на разликата */** (P) Significance of the */** difference (P)	NS	NS	
Системна кислородна сатурация (%) * Systemic oxygen saturation (%) *	82,3 ± 7,36	90,0 ± 5,08	< 0,05
Системна кислородна сатурация (%) ** Systemic oxygen saturation (%) **	87,0 ± 7,31	91,36 ± 3,91	NS (0,093)
Значимост на разликата */** (P) Significance of the */** difference (P)	NS	NS	
Отношение белодробен/системен кръвоток * Pulmonary-to-systemic blood flow ratio *	0,62 ± 0,26	0,79 ± 0,19	NS
Отношение белодробен/системен кръвоток ** Pulmonary-to-systemic blood flow ratio **	0,77 ± 0,16	0,88 ± 0,17	NS
Значимост на разликата */** (P) Significance of the */** difference (P)	NS	NS	
Белодробен кръвоток (l/min) * Pulmonary blood flow (l/min) *	2,50 ± 0,55	2,55 ± 0,50	NS

## Продължение на табл. 4 / Continuation of table 4

Белодробен кръвоток (l/min) ** Pulmonary blood flow (l/min) **	2,74 ± 0,64	3,30 ± 0,67	NS (0,054)
Значимост на разликата */** (P) Significance of the */** difference (P)	NS	< 0,05	
Системен кръвоток (l/min) * Systemic blood flow (l/min) *	3,63 ± 0,37	3,35 ± 0,86	NS
Системен кръвоток (l/min) ** Systemic blood flow (l/min) **	3,59 ± 0,75	3,79 ± 0,71	NS
Значимост на разликата */** (P) Significance of the */** difference (P)	NS	NS	

\* Предходещ бендинг / Previous banding (n = 10; 38,46%)

\*\* Предходещ системно-пулмонален шънт / Previous systemic-to-pulmonary artery shunt (n = 12; 46,15%)

Таблица 5. Зависимост между промените на хемодинамичните показатели  
Table 5. Dependence between changes in hemodynamic parameters

Показатели Variable	Коефициент на корелация (r) Correlation coefficient (r)	Значимост (P) Significance (P)
$\Delta R_p / \Delta Q_p$	- 0,492	< 0,05
$\Delta Q_p:Q_s / \Delta \text{SatO}_2$	0,475	< 0,05
$\Delta Q_p / \Delta \text{CPP}$	0,389	0,06

#### Проследяване на изследваните деца

При нито едно от децата не са наблюдавани странични ефекти, налагащи спирането на силденафил. При две от децата регистрираните хемодинамични данни позволиха спиране на лечението. Двама от проследяваните пациенти са с протеин-губеща ентеропатия, развила се следоперативно, и приложението на силденафил подобри хода на болестта и честотата на рецидивите. При 6 деца, при които в хода на проследяването се установи липса на значимо повлияване или повишаване на КПН, към терапията се добави втори селективен пулмонален вазодилатор – бозентан. Хемодинамичните данни след започване на бозентан не са включени в проучването. Едно от децата почина от усложнения на пластичен бронхит, дебютирал след Fontan операцията.

#### ОБСЪЖДАНЕ

При Fontan-циркулация липсва субпулмонална изпомпваща камера и ниското БСС е от критично значение за адекватното пълнене на единствената камера и съответно – за поддържане на сърдечния дебит [10-12]. Резултатите от нашето проучване показаха, че лечението със силденафил при пациенти със завършени етапи на Fontan-операция има благоприятен ефект върху хемодинамиката.

#### Follow-up

No side effects requiring discontinuation of sildenafil were observed in any of the children. In two of them, the hemodynamic data allowed treatment discontinuation. Two of the patients followed-up had postoperative protein-losing enteropathy, and sildenafil administration improved disease progression and recurrence rates. In six children without significant improvement or showing CPP elevation, a second selective pulmonary vasodilator (bosentan) was added. Hemodynamic data after initiation of bosentan were not included in the study. One of the children died from complications of plastic bronchitis, which debuted after Fontan surgery.

#### DISCUSSION

In Fontan circulation lacks a subpulmonary pumping chamber and low PVR is critical for adequate filling of the single ventricle, hence, for maintaining cardiac output [10-12]. The results of our study showed that sildenafil treatment in patients with completed Fontan surgery stages has a beneficial effect on hemodynamics.

Fontan-операцията е стандартно хирургично лечение при деца с комплексни вродени сърдечни малформации, при които двукамерна корекция не е възможна. Следоперативните резултати обикновено са добри, но при някои пациенти с времето Fontan-циркулацията декомпенсира [13-15]. По данни на Levy и сътр. при хистоморфологично изследване на биопсичен материал от деца с еднокамерна физиология (преди и след Fontan) се открива хипертрофия на медията в проксималните и дисталните пулмонални артерии, като находката е абнормна даже при 51% от пациентите с ниско пулмонално налягане. Авторите установяват екстензия на гладкомускулни клетки в интраацинарните съдове във всички случаи с ранен неблагоприятен изход след Fontan-операция [16]. При Fontan-пациенти с неблагоприятна хемодинамика Ishida и сътр. намират значително увеличена дебелина на стената на проксималните белодробни артерии ( $> 200 \mu\text{m}$ ), както и на интраацинарните артерии (50-200  $\mu\text{m}$ ). При тях малките мускулни артерии показват не само медиялна хипертрофия, но и тежко задебеляване на интимата [13]. При пациенти, починали по време на или рано след Fontan-операция, Ridderbos и сътр. установяват по-голяма дебелина на стената на интраацинарните съдове, дължаща се на увеличена мускуларизация на медията, без придружаваща интимална пролиферация и фиброза. Тези промени отразяват вероятно абнормната предоперативна хемодинамика с увеличен пулмонален кръвоток. За разлика от това, пациентите, починали дълго след Fontan-операция, показват съвършено различни белези на неблагоприятно пулмонално съдово ремоделиране. Те също са с увеличена дебелина на интраацинарните съдове, но вследствие на загуба на съдовите гладкомускулни клетки в медията и наличие на изразена ексцентрична интимална фиброза [6]. Тези данни биха могли да обяснят добрия отговор на децата с Fontan-циркулация към лечение с инхибитори на фосфодиестераза-5, които имат вазодилатативен ефект посредством действието си върху гладкомускулните клетки, и незадоволителния ефект от монотерапия със силденафил при възрастни пациенти, при които субстратът за повишение на БСС е интимална пролиферация.

Силденафилът е инхибитор на фосфодиестераза-5, участваща в разграждането на цикличния гуанозинмонофосфат (сGMP) в гладкомускулните клетки. Цикличният гуанозинмонофосфат предизвиква релаксация на тези клетки и съответно – вазодилатация в белодробно съдово русло. От своя страна, образуването на сGMP се стимулира от азотен окис [17]. Силденафилът повлиява ендотелния NO-път чрез потискане на фосфодиестераза-5 и съответно повишение на сGMP [18]. Той има и ан-

Fontan surgery is a standard surgical treatment for children with complex congenital heart defects, in which two-ventricle repair is not possible. The postoperative results are usually good, but in some patients, Fontan circulation eventually fails [13-15]. Levy et al. reported that the histomorphological examination of biopsy specimens from children with single ventricle physiology (before and after Fontan) revealed medial hypertrophy in the proximal and distal pulmonary arteries, and the finding was abnormal even in 51% of patients with low pulmonary pressure. The authors found smooth muscle cell extension in intraacinar vessels in all cases of early adverse outcome after Fontan surgery [16]. In Fontan-patients with unfavorable hemodynamics, Ishida et al. found significantly increased wall thickness of both the proximal pulmonary arteries ( $> 200 \mu\text{m}$ ) and the intraacinar arteries (50-200  $\mu\text{m}$ ). In these patients, the small muscular arteries showed not only medial hypertrophy but also severe thickening of the intima [8]. In patients who died during or early after Fontan surgery, Ridderbos et al. found greater wall thickness of the intraacinar vessels due to increased medial muscularization, without accompanying intimal proliferation and fibrosis. These changes probably reflect abnormal preoperative hemodynamics with increased pulmonary blood flow. In contrast, patients who died long after Fontan surgery showed completely different signs of adverse pulmonary vascular remodeling. They also had an increased thickness of intraacinar vessels, but due to the loss of vascular smooth muscle cells in the media and the presence of pronounced eccentric intimal fibrosis [6]. These data could explain the good response of children with Fontan circulation treated with phosphodiesterase-5 inhibitors, which have a vasodilative action through their effect on smooth muscle cells, as well as the unsatisfactory effect of sildenafil monotherapy in adult patients in which the substrate of PVR elevation is intimal proliferation.

Sildenafil is an inhibitor of phosphodiesterase-5 which mediates the cyclic guanosine monophosphate (сGMP) degradation in smooth muscle cells. Cyclic guanosine monophosphate causes relaxation of these cells and, accordingly, vasodilation in the pulmonary vascular bed. The сGMP production is stimulated by nitric oxide [17]. Sildenafil affects the endothelial NO pathway by inhibiting phosphodiesterase-5 and in-

типролиферативен ефект в белодробното съдово русло [19]. Вазодилатативното и антипролиферативното действие на силденафила са в основата на приложението му при пациенти с пулмонална хипертония, както и при пациенти с Fontan-циркуляция и повишено каво-пулмонално налягане.

През 2003 г. при пациенти късно след Fontan-операция Khambadkone и сътр. демонстрираха значима белодробна съдова вазодилатация в отговор на вдишване на азотен окис [5]. До 2021 г. ефектът на фосфодиестеразните инхибитори при Fontan-пациенти е оценен в девет проучвания, като от тях проучванията с инвазивна оценка на хемодинамиката при продължително приложение на силденафил при деца са изключително малко и броят на включените в проучванията пациенти също е много ограничен [20]. През 2020 г. започна многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване върху ефекта на силденафила при пациенти с еднокамерна циркуляция, целящо обхващане на общо 50 болни [21].

Нашите данни показват сигнификантно понижаване на инвазивно измереното средно кавопулмонално налягане и на белодробното съдово съпротивление при дълготрайно приложение на силденафил. Този резултат съответства на данните на Mori и сътр., които изследват инвазивно ефекта на силденафил при пациенти след Fontan-операция три месеца след стартиране на терапията [18]. Техните данни показват понижаване на средното кавопулмонално налягане от  $15,9 \pm 4,4$  mm Hg до  $12,8 \pm 3,0$  mm Hg, а на БСС от  $3,9 \pm 1,7$  WU до  $2,3 \pm 0,8$  WU [18]. Morchi и сътр. също установяват сигнификантно понижаване на КПН (от  $17,4 \pm 1,5$  mm Hg до  $13,8 \pm 2,1$  mm Hg) и БСС (от  $3,5 \pm 1,0$  WU·m<sup>2</sup> до  $2,0 \pm 0,4$  WU·m<sup>2</sup> при лечение със силденафил [22]. Tunks и сътр. изследват инвазивно ефекта на еднократно венозно приложен силденафил при пациенти с Fontan-циркуляция, като установяват значимо понижаване на индексирания БСС – средно от  $2,4$  до  $1,9$  WU·m<sup>2</sup> [10].

При изследваните от нас пациенти системната кислородна сатурация нараства значимо от  $85,65 \pm 7,48\%$  до  $90,72 \pm 4,53\%$  ( $p = 0,005$ ). Подобни данни за SatO<sub>2</sub> съобщават и Morchi и сътр. –  $82,8 \pm 7,3\%$  преди лечението и  $91,0 \pm 5,5\%$  след него ( $p = 0,017$ ) [22].

По отношение на величината на белодробния кръвоток нашите резултати показват тенденция към нарастване, като промяната не достига статистически значима стойност: преди –  $2,66 \pm 0,59$  l/min, след –  $3,05 \pm 0,83$  l/min ( $p = 0,06$ ). Giardini и сътр. изследват неинвазивно белодробния кръвоток при възрастни пациенти с Fontan-циркуляция след еднократно приложение на силденафил. Авторите установяват значимо по-голям белодробен кръвоток в

creasing cGMP [18]. It also has an antiproliferative effect in the pulmonary vascular bed [19]. The vasodilatory and antiproliferative effects of sildenafil are the rationale for its use in patients with pulmonary hypertension, as well as in patients with Fontan circulation and increased cavopulmonary pressure.

In 2003, in patients late after Fontan-operation Khambadkone et al. demonstrated significant pulmonary vascular vasodilation in response to nitric oxide inhalation [5]. By 2021, the effect of phosphodiesterase inhibitors in Fontan patients has been evaluated in nine studies. The studies with invasive assessment of hemodynamics with long-term use of sildenafil in children are extremely scarce and the number of patients included in the studies is also very small [20]. In 2020, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of sildenafil in patients with univentricular circulation was launched, targeting a total of 50 patients [21].

Our data showed a significant reduction of both the invasively measured mean cavopulmonary pressure and the pulmonary vascular resistance with the long-term use of sildenafil. This result is consistent with the data of Mori et al., who studied invasively the effect of sildenafil in Fontan patients three months after initiation of therapy [18]. Their data showed a decrease in mean cavopulmonary pressure from  $15.9 \pm 4.4$  mmHg to  $12.8 \pm 3.0$  mmHg and PVR reduction from  $3.9 \pm 1.7$  WU to  $2.3 \pm 0.8$  WU [18]. Morchi et al. also found a significant reduction of CPP (from  $17.4 \pm 1.5$  mm Hg to  $13.8 \pm 2.1$  mm Hg) and PVR (from  $3.5 \pm 1.0$  WU·m<sup>2</sup> to  $2.0 \pm 0.4$  WU·m<sup>2</sup> during sildenafil treatment [22]. Tunks et al. invasively investigated the effect of a single intravenous sildenafil dose in patients with Fontan circulation. They found a significant decrease in average indexed PVR – from  $2.4$  WU·m<sup>2</sup> to  $1.9$  WU·m<sup>2</sup> [10].

In our patients, systemic oxygen saturation increased significantly from  $85.65 \pm 7.48\%$  to  $90.72 \pm 4.53\%$  ( $P = 0.005$ ). Similar data regarding SatO<sub>2</sub> were reported by Morchi et al. ( $82,8 \pm 7,3\%$  before treatment and  $91,0 \pm 5,5\%$  after treatment;  $P = 0,017$ ) [22].

Regarding the pulmonary blood flow, our results showed an upward trend, with the change not reaching a significant level: before –  $2.66 \pm 0.59$  l/min, after –  $3.05 \pm 0.83$  l/min ( $P = 0.06$ ). Giardini et al. studied non-invasively the pulmonary blood flow in adult patients with Fontan circulation after a single dose of sildenafil. The authors found significantly greater pul-

покой и при физическо натоварване след прием на медикамента [23].

Морфологично дясната камера е независим неблагоприятен фактор по отношение на преживяемостта след Fontan-операция, вероятно вследствие на по-изразена тенденция към развитие на прогресираща AV клапна инсуфициенция и влошаване на камерната функция [24]. Поради това една от целите на проучването беше да се сравни ефектът на силденафил върху хемодинамичните показатели в двете морфологични групи. При изследваните пациенти не намираме значима разлика в отговора на модулираната със силденафил белодробна съдова реактивност между пациентите с дясно- или левокамерна морфология на общата камера. Също така няма съществена разлика в отговора към приложение на фосфодиестераза-5 инхибитор в зависимост от типа на пре-Fontan палиацията.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашите резултати показаха значимо понижаване на кавопулмоналното налягане и белодробното съдово съпротивление, както и сигнификантно повишение на системната кислородна сатурация при пациентите след Fontan-операция, лекувани с перорален силденафил. Не се установи значима разлика в хемодинамичните показатели в зависимост от камерната морфология и типа на предхождащата палиация. Fontan-палиацията е сред най-значимите хирургични постижения в лечението на пациентите с комплексни ВСМ с функционално еднокамерна физиология [14]. Тази операция е единствената възможност за дългогодишно преживяване и подобряване на качеството на живот на такива пациенти. Основни характеристики на Fontan-циркулация са липсата на субпулмонална изтласкваща камера и пасивният транспулмонален кръвоток, зависим от БСС, което ограничава адекватното пълнене на системната камера. Белодробното съдово русло до голяма степен е определящ фактор за прогнозата след Fontan-операция [25]. Фармакологичното повлияване на белодробния съдов статус е важен елемент в терапията на тези болни.

## ОГРАНИЧЕНИЯ

Нашето проучване има няколко ограничения. То е едноцентрово, открито, нерандомизирано и включва относително малък брой пациенти без контролна група. За валидиране на ефективността на силденафила при пациенти с Fontan-циркулация в сравнение с плацебо или други пулмонални вазодилататори е необходимо голямо многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

monary blood flow at rest and during exercise after taking the drug [23].

The morphologically right ventricle is an independent predictor for mortality after Fontan surgery, probably due to progressive AV valve regurgitation and deterioration of ventricular function [24]. Therefore, one of the objectives of the study was to compare the effect of sildenafil on hemodynamic indices in the two morphological groups. In our patients, we did not find a significant difference in the response of sildenafil-modulated pulmonary vascular reactivity between patients with right or left ventricular morphology of the single ventricle. There was also no significant difference in the response to phosphodiesterase-5 inhibitor depending on the type of pre-Fontan palliation.

## CONCLUSION

Our results showed a significant decrease in cavopulmonary pressure and pulmonary vascular resistance, as well as a significant increase in systemic oxygen saturation in patients after Fontan surgery treated with oral sildenafil. No significant difference in hemodynamic parameters was found depending on the ventricular morphology and the type of the previous palliation. Fontan palliation is one of the most significant surgical achievements in the treatment of patients with complex CHDs with single ventricle physiology [14]. This operation is the only opportunity for long-term survival and improvement of the quality of life of these patients. The main features of this circulation are the lack of a subpulmonary pumping chamber and the passive transpulmonary blood flow dependent on the PVR, which limits the adequate filling of the systemic ventricle. The pulmonary vascular bed is largely a determining factor for the prognosis in patients with Fontan circulation [25]. An important component of the treatment of these patients is the pharmacological modulation of the pulmonary vascular bed.

## LIMITATIONS

Our study has several limitations. It is a single-center, open-label, nonrandomized study, and includes a relatively small number of patients without a control group. A large multicenter, randomized, controlled trial is needed to validate the efficacy of sildenafil in patients with Fontan circulation compared to placebo or other pulmonary vasodilators.

*No conflict of interest was declared*

### Библиография / References

1. Latus H, Lederle A, Khalil M et al. Evaluation of pulmonary endothelial function in Fontan patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2019;158:523-531 e1.
2. Goldberg DJ, Shaddy RE, Ravishankar C, Rychik J. The failing Fontan: etiology, diagnosis and management. *Expert review of cardiovascular therapy* 2011;9:785-93.
3. Binotto MA, Maeda NY, Lopes AA. Altered endothelial function following the Fontan procedure. *Cardiology in the young* 2008;18:70-4.
4. Henaine R, Vergnat M, Bacha EA et al. Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013;146:522-9.
5. Khambadkone S, Li J, de Leval MR et al. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation* 2003;107:3204-8.
6. Ridderbos FJ, Wolff D, Timmer A et al. Adverse pulmonary vascular remodeling in the Fontan circulation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015;34:404-13.
7. Wilkinson JL. Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart* 2001;85:113-20.
8. Mullins CE. *Cardiac catheterization in congenital heart disease: Pediatric and adult*: Blackwell Futura, 2006.
9. Bergersen L, Foerester S, Marshall A, Meadows J. [Eds.] *Congenital Heart Disease: The Catheterization Manual*: Springer, 2009.
10. Tunks RD, Barker PC, Benjamin DK, Jr. et al. Sildenafil exposure and hemodynamic effect after Fontan surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014;15:28-34.
11. Mazza GA, Gribaudo E, Agnoletti G. The pathophysiology and complications of Fontan circulation. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2021;92:e2021260.
12. Egbe AC, Connolly HM, Miranda WR et al. Hemodynamics of Fontan Failure: The Role of Pulmonary Vascular Disease. *Circulation Heart failure* 2017;10.
13. Ishida H, Kogaki S, Ichimori H et al. Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients. *International journal of cardiology* 2012;159:34-9.
14. Kumar TKS. The failing Fontan. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;37:82-90.
15. Hedlund E, Lundell B. Fontan circulation has improved life expectancy for infants born with complex heart disease over the last 50 years but has also resulted in significant morbidity. *Acta paediatrica* 2022;111:11-16.
16. Levy M, Danel C, Tamisier D et al. Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002;123:263-70.
17. Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2008;32:198-209.
18. Mori H, Park IS, Yamagishi H et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *International journal of cardiology* 2016;221:122-7.
19. Wharton J, Strange JW, Moller GM et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:105-13.
20. Krimly A, Jain CC, Egbe A et al. The pulmonary vascular bed in patients with functionally univentricular physiology and a Fontan circulation. *Cardiology in the young* 2021;31:1241-1250.
21. Amedro P, Gavotto A, Abassi H et al. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. *ESC heart failure* 2020;7:747-756.
22. Morchi GS, Ivy DD, Duster MC et al. Sildenafil Increases Systemic Saturation and Reduces Pulmonary Artery Pressure in Patients with Failing Fontan Physiology. *Congenital heart disease* 2009;4:107-111.
23. Giardini A, Balducci A, Specchia S et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *European heart journal* 2008;29:1681-7.
24. Moon J, Shen L, Likosky DS et al. Relationship of Ventricular Morphology and Atrioventricular Valve Function to Long-Term Outcomes Following Fontan Procedures. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76:419-431.
25. Gewillig M, Brown SC, van de Bruaene A, Rychik J. Providing a framework of principles for conceptualising the Fontan circulation. *Acta paediatrica* 2020;109:651-658.