

# Первый российский опыт применения силденафила у больных идиопатической легочной гипертензией

З.Х.Дадачева, А.А.Белевская, М.А.Саидова, Н.М.Данилов, Т.В.Мартынюк<sup>✉</sup>, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

За последнее десятилетие значительно возрос интерес к лечению идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) в связи с разработкой и внедрением принципиально новых лечебных подходов. Одной из групп современных препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии являются ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), которые воздействуют на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов.

**Целью** настоящей работы было изучение эффективности и безопасности 16-недельной терапии силденафилом у больных ИЛГ, его влияния на клиничко-гемодинамический и функциональный статус.

**Материал и методы.** 20 пациентам с ИЛГ II–IV функционального класса – ФК (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения) в возрасте 40,9±11,5 года, получавшим стандартную терапию (антикоагулянты, диуретики, гликозиды, антагонисты кальция), был назначен силденафил в дозе 20 мг 3 раза в сутки в течение 16 нед. Исходно и через 16 нед оценивались ФК и результаты теста 6-минутной ходьбы (6-МХ), проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС), лабораторные тесты для оценки безопасности терапии.

**Результаты.** Исходно группа пациентов имела дистанцию в тесте 6-МХ 344±116 м; 90% больных предъявляли жалобы на головокружение, 75% – на боли в сердце, у 65% больных отмечались отеки и у 35% – гепатомегалия. По данным функционального и гемодинамического статуса у пациентов отмечались признаки высокой легочной гипертензии. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ составило 89,6±22 мм рт. ст. По данным КПОС отмечалось повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) до 56,3±19,2 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) – до 1218±709 дин × сек × см<sup>-5</sup>, снижение сердечного выбора (СВ) – до 3,4±0,8 л/мин/м<sup>2</sup>. Через 4 нед терапии отмечалось некоторое увеличение дистанции в тесте 6-МХ (+23 м;  $p>0,05$ ), достоверное улучшение клинического статуса по сравнению с исходными данными: на головокружение жаловались 71%, на боли в сердце – 38%, отеки и гепатомегалия отмечались у 15 и 14% ( $p<0,05$ ) соответственно. По данным ЭхоКГ отмечалось достоверное снижение расчетного СДЛА до 83±14 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ). К 16-й неделе лечения по сравнению с исходным отмечалось достоверное увеличение дистанции в тесте 6-МХ +112 ( $p<0,05$ ). По данным ЭхоКГ отмечалось достоверное снижение СДЛА (с 89,6±23,1 до 75,2±14,6 мм рт. ст.;  $p<0,05$ ). К завершению курса 16-недельной терапии силденафилом у всех пациентов отсутствовали отеки и гепатомегалия, головокружение отмечалось лишь у 26% ( $p<0,05$ ), боли в сердце – у 10% пациентов. Лечение силденафилом вызвало существенную достоверную динамику ключевых гемодинамических параметров по данным КПОС–ДЛАСр. (-9,3 мм рт. ст.), ЛСС (-235 дин × сек × см<sup>-5</sup>), СВ (-0,4 л/мин/м<sup>2</sup>). На фоне терапии силденафилом отмечались побочные эффекты: сердцебиение у 3 (15%) пациентов, приливы – у 2 (10%), головная боль – у 1 (5%), системная гипотония – у 3 (15%). Перечисленные побочные эффекты возникали в течение первых 2–3 дней терапии, были маловыраженными и не требовали коррекции дозы.

**Выводы.** Силденафил в дозе 60 мг/сут у больных ИЛГ в течение 16 нед приводил к достоверному увеличению дистанции в тесте 6-МХ, улучшению ФК и гемодинамических параметров по данным ЭхоКГ и КПОС. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью и не сопровождалась клинически значимыми нежелательными явлениями.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.

✉trukhiniv@mail.ru

**Для цитирования:** Дадачева З.Х., Белевская А.А., Саидова М.А. и др. Первый российский опыт применения силденафила у больных идиопатической легочной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 50–55.

## The first Russian experience of sildenafil application in patients with idiopathic pulmonary hypertension

Z.Kh.Dadacheva, A.A.Belevskaya, M.A.Saidova, N.M.Danilov, T.V.Martyniuk<sup>✉</sup>, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaja, d. 15a

Over the last decade, the interest in the treatment of idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) has greatly increased because of the development and implementation of innovative therapeutic approaches. One of the modern drug groups for the treatment of pulmonary arterial hypertension are phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5), which can cause pulmonary vasodilation via a NO-dependent mechanism.

**The aim** of the research was to study the efficacy and safety of sildenafil treatment in patients with IPAH received 16-week course and to study sildenafil impact on clinical, hemodynamic and functional status.

**Material and methods:** 20 patients with IPAH (mean age 40.9±11.5 years) functional class (FC) II–IV (WHO), who were receiving standard therapy (anticoagulants, diuretics, glycosides, calcium antagonists), were prescribed sildenafil 20 mg three times a day for 16 weeks. Initially, and after 16 weeks of treatment we studied FC, and the results of the six-minute walk test (6MWT), transthoracic echocardiography (ECHO), right heart catheterization (RHC) and laboratory tests to determine the safety of the therapy were carried out, as well.

**Results:** the group of patients had 6MWT distance of 344±116 m at the beginning of the study. For about 90% of the patients suffered from dizziness, 75% – from the pain in the heart, 65% of the patients had edema and 35% – hepatomegaly. The patients suffered from severe pulmonary hypertension according to the functional and hemodynamic status. The estimated pulmonary artery systolic pressure (PASP) according to ECHO results was 89.6±22 mm Hg. According to the data from RHC we noted the elevation of mean pulmonary arterial pressure (mPAP) to 56.3±19 mm Hg, of pulmonary vascular resistance (PVR) to 1218±709 dyne/sec × per × cm<sup>-5</sup> and the decrease in cardiac output (CO) – 3.4±0.8 l/min/m<sup>2</sup>.

There were slight increasing in 6MWT distance (+23 m,  $p>0.05$ ) and a statistically significant improvement in clinical status in comparison with the initial data: dizziness – 71%, heart pain – 38%, edema and hepatomegaly were observed in 15% and 14% ( $p<0.05$ ) of the cases, respectively, during 4 weeks of therapy. ECHO showed statistically significant reduction of estimated PASP – 83±14 mm Hg ( $p<0.05$ ). We noted a statistically significant increase in 6MWT distance +112 towards 16 week of treatment in comparison with the initial data ( $p<0.05$ ). We noted a statistically significant reduction of PASP (from 89.6±23.1 mm Hg to 75.2±14 mm Hg,  $p<0.05$ ), according to the data from ECHO. At the end of 16 weeks of sildenafil treatment all patients demonstrated no edema and hepatomegaly; dizziness was diagnosed only in 26% of the cases ( $p<0.05$ ), heart pain – in 10%. Sildenafil treatment demonstrated statistically significant dynamics of key hemodynamic characteristics using RHC – mPAP (-9.3 mm Hg), PVR (235 dyne/sec × per × cm<sup>-5</sup>), CO (-0.4 l/min/m<sup>2</sup>).

On the background of sildenafil therapy the patients had following side effects: palpitations – 3 patients (15%), hot flashes – 2 patients (10%), headache – 1 patient (5%), systemic hypotension – 3 patients (15%). All mentioned side effects occurred within the first 2–3 days of therapy and were minor and did not cause dose correction.

**Conclusions.** The application of sildenafil in dose of 60 mg per day in patients with IPAH within 16 weeks had resulted in a significant increase in 6MWT, improvement of FC and hemodynamic parameters according to the data from ECHO and RHC. Therapy characterized by a good tolerance and accompanied by no clinically significant side-effects.

**Key words:** idiopathic pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.

✉trukhiniv@mail.ru

**For citation:** Dadacheva Z.Kh., Belevskaya A.A., Saidova M.A. et al. The first Russian experience of sildenafil application in patients with idiopathic pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 50–55.

За последнее десятилетие значительно возрос интерес к лечению идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) в связи с разработкой и внедрением принципиально новых лечебных подходов. Целью терапии являются улучшение переносимости физических нагрузок и прогноза, замедление темпа прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни пациентов [1].

В настоящее время отсутствуют прямые сравнительные исследования эффективности разных видов специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Выбор препарата зависит от формы ЛАГ, функционального класса (ФК), наличия противопоказаний, доступности препарата, путей введения, профиля побочных эффектов, опыта врача и предпочтений больного [1, 2].

Одной из групп современных препаратов для лечения ЛАГ являются ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5).

Силденафил – это единственный ИФДЭ-5, одобренный для лечения ЛАГ в нашей стране. ИФДЭ-5 воздействуют на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов. Оксид азота – NO (эндотелиальный фактор релаксации) является мощным эндогенным вазодилататором, который синтезируется эндотелиальными клетками и оказывает эффект за счет повышения внутриклеточного содержания циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) [3]. Последний вызывает релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) вследствие открытия кальциевых каналов (рис. 1). Дегградация (гидролиз) цГМФ осуществляется цГМФ-специфичными фосфодиэстеразами (ФДЭ). Это семейство ферментов включает ФДЭ типа 5, которые локализируются в легочных сосудистых клетках, висцеральных ГМК и тромбоцитах. У больных ЛАГ отмечается повышенная экспрессия этого фермента в легочной ткани.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности силденафила в результате 16-недельной терапии у больных ИЛГ, его влияния на клинико-гемодинамический и функциональный статус.

## Материал и методы

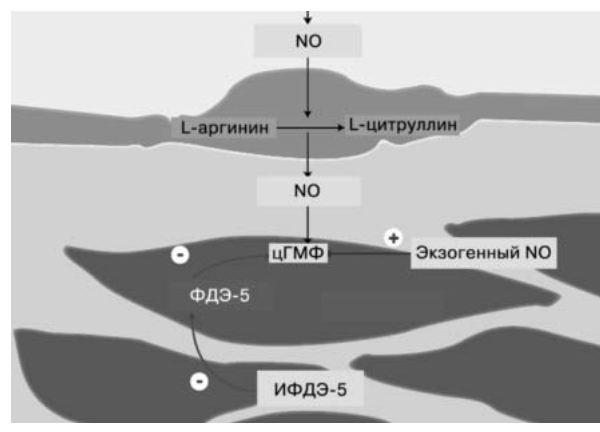
В исследование были включены 20 пациентов (2 мужчин и 18 женщин) в возрасте  $40,9 \pm 11,5$  года (19–47 лет), госпитализированные в отдел гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Больные ИЛГ включались в исследование на основании следующих критериев: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; оценка гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в течение последних 3 мес; отрицательная острая фармакологическая проба (ОФП); ФК (в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) II–IV; стандартная лекарственная терапия легочной гипертензии (ЛГ) в течение последних 3 мес; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии; дистанция в тесте шестиминутной ходьбы (6-МХ)  $>50$  и  $<45$  м; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

У всех больных в ходе диагностического поиска был подтвержден диагноз ИЛГ. На основании комплексного клинико-инструментального обследования, направленного на уточнение генеза ЛГ в соответствии с рекомендациями, были исключены симптоматические формы ЛАГ, ЛГ другой этиологии.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ от 2007 г., в диагностическом алгоритме заболевания выделены 4 этапа [1]. На I этапе диагностики во время опроса при поступлении у всех пациентов оценивались анамнестические данные, клинические признаки и симптомы ЛГ и прогрессирования ЛГ, данные осмотра. На II этапе диагностики для верификации диагноза проводилось комплексное обследование, которое включало электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию органов грудной

Рис. 1. Механизм действия ИФДЭ-5 при легочной гипертензии.



клетки, КПОС с проведением ОФП. На III этапе диагностики для установления клинического класса ЛГ пациентам было проведено исследование функции внешнего дыхания, при необходимости мультиспиральная компьютерная томография легких, магнитно-резонансная томография сердца. На IV этапе в рамках комплексного обследования для оценки ЛГ (типа и толерантности к физическим нагрузкам) были проведены ультразвуковые исследования печени и желчного пузыря, тест 6-МХ, проанализированы лабораторные тесты.

Для оценки функционального состояния больных оценивался ФК (ВОЗ), проводился тест 6-МХ с оценкой индекса одышки по Боргу.

Тест 6-МХ проводился пациентам преимущественно в утренние часы, через 3–4 ч после завтрака и последнего приема любых препаратов. За 10 мин до теста пациент должен был спокойно посидеть, в это время он получал инструкцию о том, как следует вести себя в течение следующих 6 мин. Тест выполнялся в коридоре длиной 50 м, где были метки каждый 1 м. Пациент должен был пройти максимальное расстояние за 6 мин, однако при появлении одышки или слабости больной мог снизить темп ходьбы или остановиться для отдыха. По истечении 6 мин подсчитывалась пройденная дистанция, далее пациентом самостоятельно заполнялся опросник для оценки выраженности одышки (шкала оценки одышки по Боргу). Определение ФК пациента зависело от дистанции, пройденной в тесте 6-МХ. Дистанция 426–550 м соответствует I ФК, 301–425 м – II, 151–300 м – III,  $\leq 150$  м – IV.

Для оценки гемодинамических параметров, верификации диагноза ЛАГ всем больным проводилась КПОС. Величина сердечного выброса (СВ) определялась по методу Фика. В обязательном порядке больным проводилась ОФП с вазодилататором – ингаляционным NO.

Критерии исключения: возраст 18 лет и моложе; ЛГ вследствие поражения сердца, легких, смешанная форма; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; хроническая обструктивная болезнь легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 70% от должного), рестриктивные заболевания легких (общая емкость легких менее 70% от должного); артериальная гипертензия или систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-МХ; изменения лекарственной терапии в течение последних 3 мес; прием в течение последних 3 мес антагонистов рецепторов эндотелина, простаноидов, ингаляционного NO, ИФДЭ-5; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва; наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит); тяжелое наруше-

ние функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью); инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе.

Комплексное ЭхоКГ-исследование проводилось на ультразвуковом аппарате системы Vivid 9 (GE). Обследование проводилось по расширенному протоколу ЭхоКГ с использованием следующих режимов: одномерной ЭхоКГ, двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ (режим импульсно- и постоянно-волнового доплера), режима цветного доплеровского картирования, тканевой миокардиальной доплер-ЭхоКГ. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с ЭКГ. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа разных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. В процессе ЭхоКГ проводились измерения форм и размер камер сердца, внутрисердечных структур, аорты и легочной артерии (ЛА), исключалось наличие врожденных и приобретенных аномалий развития структур сердца.

До включения в исследование больные получали стандартную терапию ЛАГ: антикоагулянты (83%), дилтиазем (56%), диуретики (45%), гликозиды (6%). Пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения, во время госпитализации начинали получать терапию сildenafilом (Ревадио, «Пфайзер») в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Спустя 4 нед (на 2-м визите) всем пациентам проводились тест 6-МХ и ЭхоКГ. После 4-недельного курса проводимой терапии, оценки ее безопасности на основании клинических проявлений (нежелательные явления, стойкая системная гипотония) и лабораторных тестов (общий и биохимический анализы крови) больные продолжали прием препарата в стандартной дозе.

Общая продолжительность участия каждого пациента в исследовании составляла 16 нед. Через 4 нед терапии оценивались дистанция в тесте 6-МХ, ЭхоКГ. На 16-й неделе лечения ( $\pm 3-5$  дней) проводились тест 6-МХ, ЭхоКГ и КПОС для оценки динамики состояния больных в результате проведенного курса лечения.

**Статистическая обработка.** При статистическом анализе использовали стандартный пакет программ «Statistica 10.0» for Windows (StatSoftInc., USA), предусматривающий возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Данные представлены в виде  $M \pm \text{std}$ . Сравнительный анализ проводили с помощью парного и непарного критерия ANOVA.

## Результаты

В исследование были включены 20 пациентов с ИЛГ в возрасте  $40,9 \pm 11,5$  года, из них большинство (91%) составили женщины. Длительность периода с момента появления первых симптомов до установления диагноза варьировала от 3 мес до 3 лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила в среднем 5,2 года (табл. 1).

Из включенных в исследование больных ИЛГ только 20% имели ФК II (ВОЗ), т.е. одышка, слабость, боль в груди, головокружение у них возникали при выполнении обычных физических нагрузок. Подавляющее большинство (65%) составили пациенты, испытывающие симптомы при незначительной нагрузке, – ФК III (ВОЗ), 15% больных отмечали клинические симптомы в покое (ФК IV).

Исходно 90% больных предъявляли жалобы на головокружение, 75% – на боли в сердце, у 65% больных отмечались отеки и у 35% – гепатомегалия (рис. 2).

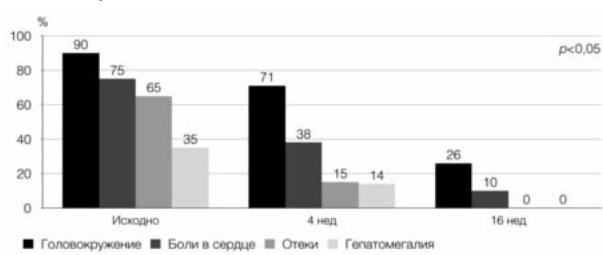
Дистанция в тесте 6-МХ составила  $344,9 \pm 116,1$  м. Индекс одышки по Боргу варьировался от 1 до 5 (табл. 2).

По данным трансторакальной ЭхоКГ отмечались выраженная дилатация и гипертрофия правого желудочка (ПЖ), уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ) вследствие его компрессии ПЖ. Расчетная величина систолического давления в ЛА (СДЛА) составила  $89,6 \pm 22,9$  мм рт. ст. (табл. 3).

**Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ИЛГ**

Возраст, лет	40,9 $\pm$ 11,5
Пол, м/ж	2 (20%)/18 (80%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза, годы	1,7 $\pm$ 1,2
Длительность заболевания с момента установления диагноза, годы	5,2 $\pm$ 2,9
ФК II/III/IV (ВОЗ)	4 (20%)/13 (65%)/3 (15%)

**Рис. 2. Динамика клинических симптомов на терапии сildenafilом.**



**Таблица 2. Функциональный статус больных ИЛГ**

Показатель	Исходно
ФК (ВОЗ)	3,4 $\pm$ 0,65
Индекс по Боргу, баллы	3,1 $\pm$ 1,3
Дистанция в тесте 6-МХ, м	344 $\pm$ 116

**Таблица 3. Параметры ЭхоКГ-исследования больных ИЛГ.**

Показатель	Исходно	Норма
СДЛА, мм рт. ст.	89,6 $\pm$ 22,9	<30
Ствол ЛА, см	3,3 $\pm$ 0,62	<2,7
ПЗР ПЖ, см	3,7 $\pm$ 0,7	$\leq$ 2,9
ТПСПЖ, мм	0,7 $\pm$ 0,1	<0,5
КДР ЛЖ, см	3,9 $\pm$ 0,6	4,0–5,5
TAPSE (ПЖ), см	1,4 $\pm$ 0,3	>1,7
ФАС (ПЖ), %	26,4 $\pm$ 7,7	>35
4АС (ПЖ), см	4,84 $\pm$ 0,6	<4,2

**Примечание.** ПЗР ПЖ – переднезадний размер ПЖ, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана, 4АС – апикальный размер ПЖ.

**Таблица 4. Гемодинамические параметры больных ИЛГ по данным КПОС**

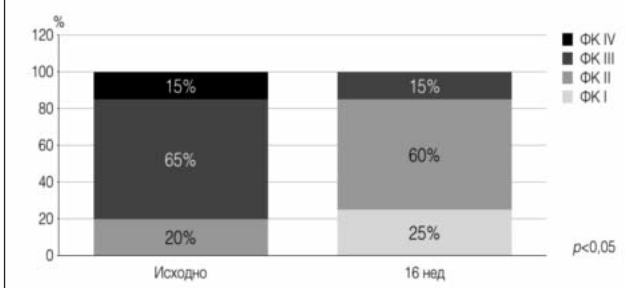
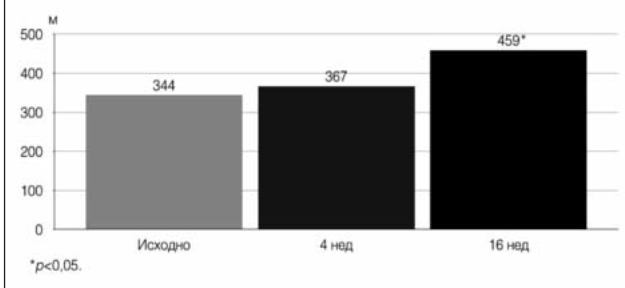
Показатель	Исходно (n=20)	Норма
СДЛА, мм рт. ст.	86,2 $\pm$ 24,7	15–30
ДДЛА, мм рт. ст.	38,9 $\pm$ 16,1	3–12
ДЛАср., мм рт. ст.	56,3 $\pm$ 19,2	10–25
ДЗЛАСр., мм рт. ст.	6,5 $\pm$ 3,7	5–12
ДППср., мм рт. ст.	9,11 $\pm$ 5,7	До 5
СВ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,4 $\pm$ 0,8	4–8
ЛСС, дин $\times$ сек $\times$ см <sup>-5</sup>	1218 $\pm$ 709	80–240
SvO <sub>2</sub> , %	56,9 $\pm$ 10,3	68–77

**Примечание.** ДДЛА – диастолическое давление в ЛА, ДПП – давление в правом предсердии, SvO<sub>2</sub> – сатурация венозной крови кислородом.



**Таблица 5. Динамика толерантности к нагрузкам на терапии sildenafilом**

Показатель	Исходно	4 нед	16 нед
ФК (ВОЗ)	3,6±0,5	3±0,4	2,4±0,3*
Индекс по Боргу, баллы	3,1 ±2,2	2,7±1,1	2,3±0,7
Дистанция в тесте 6-МХ, м	344 ±116	406±85	459±78*

\* $p < 0,05$ .**Рис. 3. Динамика ФК в результате 16 нед лечения sildenafilом.****Рис. 4. Динамика дистанции в тесте 6-МХ на терапии sildenafilом.****Таблица 6. Динамика ЭхоКГ-параметров на фоне терапии sildenafilом**

Показатель	Исходно	4 нед	16 нед
СДЛА, мм рт. ст.	89,6±22	83,2±14*	75,6±14,3*
Ствол ЛА, см	3,3±0,62	3,3±0,60	3,2±0,6
ПЗР ПЖ, см	3,7±0,7	3,7±0,7	3,6±0,4
ТПСПЖ, мм	0,7±0,1	0,69±0,14	0,67±0,12
КДР ЛЖ, см	3,9±0,6	4,1±0,64	4,2±0,55
TAPSE, см	1,4±0,3	1,5±0,30	1,6±0,34
FAC, %	26,4±7,7	29,9±7,1	34,4±7,55*
4АС, см	4,84±0,6	4,6±0,6	4,7±0,66

Примечание. ЛП – левое предсердие, \* $p < 0,05$ .**Таблица 7. Динамика гемодинамических показателей по данным КПОС**

Показатель	Исходно	16 нед
СДЛА, мм рт. ст.	86,2±24,7	75±17,5*
ДЛАСр., мм рт. ст.	56,3±19,2	46,8±16*
ДППср., мм рт. ст.	9,11±5,7	6,2±3,1*
СВ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,4±0,8	3,8±1,4*
ЛСС, дин × сек × см <sup>-5</sup>	1218±709	884,6±473*

\* $p < 0,05$ .

Группа пациентов с ИЛГ характеризовалась выраженными изменениями гемодинамических параметров. Данные КПОС и ЛА представлены в табл. 4.

В среднем в группе по данным КПОС отмечалось значительное повышение среднего давления в ЛА (ДЛАСр) до 56,3±19,2 мм рт. ст., также повышение СДЛА до 86,2±24,7 мм рт. ст. и ДЛА – до 38,9±16,1, отмечались повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) до 1218 дин × сек × см<sup>-5</sup>, снижение сердечного выброса (СВ) до 3,4 л/мин/м<sup>2</sup>. Давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА) было в норме у всех больных ИЛГ и составило в среднем 6,5 мм рт. ст. При проведении ОФП с ингаляционным NO существенной динамики ДЛАСр и СВ не отмечалось. Проба у всех больных была расценена как отрицательная.

Все включенные в исследование больные ИЛГ завершили 16-недельный период наблюдения без клинического ухудшения. Ни у одного пациента к концу лечения не было ухудшения показателей гемодинамического статуса по данным ЭхоКГ и КПОС. Через 4 нед терапии отмечалась тенденция к увеличению дистанции в тесте 6-МХ (+23 м); табл. 5. Через 16 нед терапии улучшился ФК (-1,2), дистанция в тесте 6-МХ достоверно увеличилась в среднем на 115 м ( $p < 0,05$ ); рис. 3, 4. При этом индекс по Боргу уменьшился с 3,4 до 2,3.

Терапия sildenafilом привела к улучшению клинического состояния пациентов уже к 4-й неделе лечения: на головокружение жаловались 71% больных, на боли в сердце – 38%, отеки и гепатомегалия отмечались у 15 и 14% соответственно. К 16-й неделе терапии sildenafilом у всех пациентов отсутствовали отеки и гепатомегалия, головокружение отмечалось лишь у 26%, боли в сердце – у 10% (см. рис. 2).

Через 4 нед терапии отмечалось достоверное снижение СДЛА по данным ЭхоКГ на 6,4 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). К 16-й неделе терапии СДЛА по данным ЭхоКГ снизилось на 14 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), также отмечалось достоверное увеличение показателя фракционного изменения площади – FAC ( $p < 0,05$ ). Размеры правых и левых отделов сердца, ЛА, толщины передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) существенно не изменились (табл. 6).

К 16-й неделе терапии sildenafilом у 25% больных ФК улучшился до I (см. рис. 3), число больных с ФК III уменьшилось с 65 до 15%. Ни один больной к 16-й неделе наблюдения не испытывал одышку, головокружение, слабость в покое (ФК IV). В результате больше 1/2 больных относилась к ФК II.

Лечение sildenafilом на протяжении 16 нед вызвало существенную динамику всех ключевых гемодинамических параметров – ДЛА и ЛСС, СВ (табл. 7).

В течение периода наблюдения отмечались побочные эффекты в виде сердцебиения у 3 (15%) пациентов, приливов – у 2 (10%), головной боли – у 1 (5%). Системная гипотония возникла у 3 (15%) пациентов. Перечисленные побочные эффекты возникали в течение первых 2–3 дней терапии, были маловыраженными и не требовали коррекции дозы.

При контроле общего анализа крови на фоне проводимой терапии sildenafilом отрицательной динамики не было отмечено ни у одного больного. Все пациенты, завершившие 16-недельный период наблюдения, получили рекомендацию продолжить проводимую терапию sildenafilом на постоянной основе под контролем переносимости с рекомендациями оценивать стабильность достигнутого клинического эффекта через 3–6 мес.

Таким образом, применение ИФДЭ-5 sildenafilом в дозе 60 мг/сут в течение 16 нед приводило не только к субъективному улучшению, о чем можно судить по уменьшению частоты жалоб, но и увеличению дистанции в тесте 6-МХ, улучшению ФК и ключевых гемодинамических параметров, а также характеризовалось хорошей переносимостью и не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами.

## Обсуждение

В настоящей работе изучались эффективность и безопасность терапии силденафилом у пациентов с ИЛГ – редкой тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, которая часто имеет быстропрогрессирующий характер и приводит к преждевременной гибели больных вследствие декомпенсации кровообращения по большому кругу [1, 4].

На основании результатов экспериментальных и клинических исследований, проведенных в области ЛАГ за последние годы, ИФДЭ-5 рассматриваются в качестве важнейшего подхода к патогенетической терапии. Они улучшают показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов, улучшают функциональные возможности больных [1, 5, 6].

На фоне 16-недельной терапии силденафилом все пациенты, включенные в наше исследование, продемонстрировали улучшение как клинического, так и гемодинамического статуса. Причем исходно большинство (80%) больных имели ФК III–IV, что указывает на выраженные нарушения функционального статуса. В спектре жалоб больных описывались типичные для больных ИЛГ симптомы, такие как одышка (90%), головокружение (75%), боли в сердце (65%), отеки (35%) [7].

Интересно, что в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании по изучению эффективности и безопасности силденафила у больных ЛАГ SUPER-1 (Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension) наибольшую долю составили больные ИЛГ (60%). Однако в отличие от нашей группы больных большинство больных имели ФК II – 46% и III – 49% (ВОЗ).

В результате 16-недельной терапии силденафилом у наших больных отмечалось значительное улучшение функционального статуса. Прирост дистанции в тесте 6-МХ был существенным и составил +115 м ( $p < 0,01$ ), что сопоставимо с результатами исследования SUPER-1, в котором терапия силденафилом в течение 12 нед наблюдения привела к увеличению дистанции (в среднем на 45 м). По нашим данным, как и в исследовании SUPER-1, силденафил во всех дозовых режимах не оказывал существенного влияния на индекс одышки по Боргу. Следует отметить быстрое наступление эффекта: повышение толерантности к физическим нагрузкам в нашем исследовании, так же как и в SUPER-1, отмечалось уже к 4-й неделе лечения. Большой прирост дистанции к 16-й неделе в нашем исследовании можно объяснить более длительным курсом лечения и большей долей тяжелых больных, способных достичь улучшения функционального статуса. Так, в исследовании EARLY (Endothelin antagonist trial in mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension) отсутствие достоверного прироста дистанции теста 6-МХ связали с исходно сохранной ее величиной и неспособностью больных с ФК II продемонстрировать значимый прирост [8].

Терапия силденафилом у наших больных в течение 16 нед привела к существенному достоверному улучшению показателей центральной гемодинамики, СДЛА в среднем снизилось на 11 мм рт. ст., ДПП – на 2,8 мм рт. ст., ЛСС – на 234 дин × сек × см<sup>-5</sup>. Это согласуется с результатами исследования SUPER-1, в котором лечение силденафилом (20, 40, 80 мг 3 раза в сутки) по сравнению с плацебо приводило к улучшению ключевых показателей гемодинамики уже к 12-й неделе наблюдения [5, 6, 9–11]. Снижение ДЛАср в среднем составило: в группе 60 мг – 2,1 мм рт. ст., в группе 120 мг – 2,6 мм рт. ст., в группе 240 мг – 4,7 мм рт. ст.

В пилотном плацебо-контролируемом исследовании W.Zeng и соавт. с применением силденафила 60 мг/сут у 74 больных ИЛГ в течение 12 нед, так же как и в нашем исследовании, отмечалось достоверное улучшение клинических (тест 6-МХ) и гемодинамических параметров (ЛСС) [12].

В нашей работе положительная динамика ДЛА была получена и при оценке ЭхоКГ-параметров. Существенной

динамики размеров правых и левых отделов сердца обнаружено не было, что возможно связано с непродолжительной длительностью курса лечения. Вместе с тем, мы отметили достоверное увеличение ФАС-показателя, характеризующего глобальную систолическую функцию ПЖ, что не было показано в работах других авторов.

За 16-недельный период клиническое ухудшение не отмечалось ни у одного из наблюдаемых больных, что полностью соответствует результатам исследования. Анализ соотношения пациентов, не имевших клинического ухудшения (кривые Каплана–Майера), в SUPER-1 показал, что период до клинического ухудшения значительно увеличивался у пациентов из группы силденафила.

Терапия силденафилом в нашем исследовании привела к улучшению клинического состояния пациентов уже на 4-й неделе лечения: на головное окружение жаловались 71%, боли в сердце – 38%, отеки и гепатомегалия отмечались у 15 и 14% соответственно. В исследовании SUPER-1 анализ клинического состояния больных оценивался только к 12-й неделе терапии.

При назначении силденафила в дозе 60 мг/сут в течение 16 нед мы наблюдали хорошую переносимость терапии. Незначительные побочные эффекты, отмечающиеся у наших пациентов: сердцебиение – у 3 (15%), приливы – у 2 (10%), головная боль – у 1 (5%), системная гипотония – у 3 (15%). Перечисленные побочные эффекты не требовали коррекции дозы. В отличие от SUPER-1 у наших больных жалоб на кровохарканье, боли в спине, диспепсию, миалгию, грипп, нарушение зрения не отмечалось. Частота головной боли была реже (5%), чем у больных SUPER-1 (27%).

В рандомизированных клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, при хронической тромбоэмболии легочной артерии и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [13–16].

Интересно сравнить данные нашей работы с пилотным российским исследованием А.В.Волкова и соавт. по изучению эффективности силденафила у больных ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [17]. Данная форма ЛГ, как и ИЛГ, отличается прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом. В исследование с 16-недельной терапией силденафилом были включены 14 пациентов с ЛАГ на фоне системной склеродермии (12 человек) и системной красной волчанки (2 человека). Исходно и через 16 нед оценивались клинико-лабораторные показатели и показатели центральной гемодинамики. Больше 1/2 пациентов в нашем и пилотном исследовании были с ФК III.

Наши больные продемонстрировали значительный прирост дистанции уже к 4-й неделе лечения. Спустя 16 нед она увеличилась достоверно в среднем на 115 м. В пилотном исследовании у больных ЛАГ на фоне СЗСТ прирост спустя 16 нед терапии составил лишь 31 м, что можно объяснить особенностями патологии с частым мышечным и суставным компонентом. При анализе гемодинамических параметров среднее снижение среднего давления в ЛА составило – 10 мм и оказалось сопоставимым с нашими данными.

В пилотном исследовании О.С.Янулевич и соавт. силденафил применялся для лечения резидуальной ЛГ у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца [18]. Лечение проводилось у 45 пациентов. Возраст пациентов с резидуальной ЛГ был 0,08–15 лет, масса тела 2,76–41,0 кг. У 33 (52,4%) пациентов диагностирована ЛГ 3-й степени, у 12 (44,4%) – 2-й. Всем пациентам был назначен силденафил в разовой дозе 0,25–0,5 мг/кг 3 раза в сутки. Через 12 нед лечения, так же как и в нашем исследовании, отмечено улучшение клинического состояния детей и показателей гемодинамики по данным ЭхоКГ.

Таким образом, мы убедились, что силденафил является одним из эффективных и безопасных препаратов для лечения ЛАГ. В данном исследовании лечение

пациентов с ИЛГ силденафилом на протяжении 16 нед привело к достоверному улучшению ФК, приросту дистанции в тесте 6-МХ на 115 м, а также снижению ключевых гемодинамических параметров по данным ЭхоКГ и КПОС. Особенностью нашей работы явилось не только снижение СДЛА по данным ЭхоКГ, но и достоверный прирост FAC.

В литературе не удалось обнаружить данных о российском опыте лечения больных ИЛГ с применением силденафила. Результаты зарубежных исследований свидетель-

ствуют о сохранении положительных результатов терапии на долгосрочной основе [11]. Повышение толерантности к нагрузкам сохранялось у больных ЛАГ при лечении на протяжении более 1 года и ассоциировалось с улучшением гемодинамических параметров, ФК и замедлением темпов прогрессирования заболевания. Поэтому целесообразно продолжить наблюдение за больными ИЛГ, получающими силденафил на долгосрочной основе, для оценки результата эффективности и переносимости длительной терапии.

#### Литература/References

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. 2007. / Rossiiskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. 2007. [in Russian]
2. Morrell NW, Adnot S, Archer SL et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S20–31.
3. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 453–9.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–72.
5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493–537.
6. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. архив*. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Terapevt. arkhiv*. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
7. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Ноллидж, 1999. / Belenkov Yu.N., Chazova I.E. Pervichnaia legochnaia gipertenziia. М.: Nolidzh, 1999. [in Russian]
8. Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
9. McLaughlin VV, Archer S, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force of Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society and the Pulmonary Hypertension Association *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573–619.
10. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil: Review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435–46.
11. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148–57.
12. Zeng WJ, Sun YJ, Gu Q et al. Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (9): 1357–64-f.
13. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066–9.
14. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 869–84.
15. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
16. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 99 (1): 91–5.
17. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Курмуков И.А. и др. Влияние силденафила на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (3): 61–5. / Volkov A.V., Iudkina N.N., Kurmukov I.A. i dr. Vliianie sildenafil na klinicheskie proiavleniia i gemodinamicheskie pokazateli u bol'nykh legochnoi arterial'noi gipertenziei, assotsiirovannoi s sistemnymi revmatischeskimi zabolevaniiami. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (3): 61–5. [in Russian]
18. Янулевич О.С., Ковалев И.А., Соколов А.А., Кривошеков Е.В. Использование ингибитора фосфодиэстеразы при лечении резидуальной легочной гипертензии у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Кардиология*. 2012; 3. / Ianulevich O.S., Kovalev I.A., Sokolov A.A., Krivoshchekov E.V. Ispol'zovanie ingibitora fosfodiesterazy pri lechenii rezidual'noi legochnoi gipertenzii u detei posle khirurgicheskoi korrektsii vrozhennykh porokov serdtsa. *Kardiologiya*. 2012; 3. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Дадачьева Заира Хаджимурадовна** – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Белевская Анна Андреевна** – аспирант отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Саидова Марина Абдулатиповна** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковой диагностики отд. новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Данилов Николай Михайлович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова

**Мартынок Тамара Витальевна** – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Чазова Ирина Евгеньевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. системных гипертензий ФГБУ РКНПК, президент РМОАГ