

## Силденафил в лечении артериальной легочной гипертензии

О.С. Грознова, И.В. Леонтьева, О.В. Тодорова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

## Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension

O.S. Groznova, I.V. Leontyeva, O.V. Todorova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлено клиническое наблюдение применения ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафила) в длительном контролируемом катамнезе у больной с первичной легочной гипертензией. Применение силденафила в качестве монотерапии легочной гипертензии в течение 6 лет имело значительный положительный эффект в виде уменьшения функционального класса легочной гипертензии с 3-го до 1-го, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения эхокардиографических показателей и биохимических маркеров (мозговой натрийуретический пептид), увеличения потребления кислорода при проведении кардиореспираторного теста.

*Ключевые слова:* дети, легочная артериальная гипертензия, распространенность, классификация, клиническая картина, лечение, ингибитор фосфодиэстеразы-5, силденафил, кардиореспираторный тест.

The paper describes the clinical use of a phosphodiesterase 5 inhibitor (sildenafil) in a patient with primary pulmonary hypertension during a long-term controlled follow-up. The 6-year use of sildenafil as monotherapy for pulmonary hypertension had a significant positive effect as a decrease in the functional class of pulmonary hypertension from 3 to 1, an increase in exercise tolerance, improvements in echocardiographic parameters and biochemical markers (brain natriuretic peptide), and a rise in oxygen uptake during cardiorespiratory testing.

*Key words:* children, pulmonary hypertension, prevalence, classification, clinical picture, treatment, phosphodiesterase 5 inhibitor, sildenafil, cardiorespiratory test.

Распространенность и частота встречаемости легочной гипертензии в детской популяции до сих пор достоверно не определена: до настоящего времени данные, полученные по разным странам и различным регистрам, отличаются друг от друга. Согласно национальному регистру Нидерландов, совокупная частота встречаемости легочной гипертензии любой этиологии составляет 63,7 на 1000000 детей [1]. Наибольшую распространенность имеет персистирующая легочная гипертензия новорожденных и транзиторная легочная гипертензия на фоне врожденного порока сердца (30,1 и 21,9 на 1000000 соответственно) [1]. Распространенность идиопатической артериальной легочной гипертензии, по данным национального регистра Великобритании, составляет 2,1 на 1000000 [2]. По данным французского национального регистра, распространенность хронической легочной гипертензии составляет 3,7 на 1000000 [3].

Клиническая классификация легочной гипер-

тензии претерпевает постоянные изменения в связи с улучшением понимания патогенетических механизмов формирования заболевания. Последние изменения были внесены в 2013 г. [4]. Классификация выглядит следующим образом:

А. Легочная артериальная гипертензия:

- 1) идиопатическая (первичная);
- 2) семейная (наследственная);

3) ассоциированная с: врожденными пороками сердца, системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, системно-легочным шунтом, другими заболеваниями (в том числе гемоглобинопатии, спленэктомия, болезнь накопления, болезнь Гоше, миелопролиферативные заболевания, наследственная геморрагическая телеангиэктазия); патологией вен и капилляров; персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

Б. Легочная гипертензия на фоне заболеваний легких отделов сердца.

В. Легочная гипертензия на фоне заболеваний легких и гипоксии.

Г. Легочная гипертензия на фоне хронических тромбоэмболических заболеваний.

Д. Связанная с лекарственными и токсическими воздействиями.

Клиническая картина легочной гипертензии у детей включает следующие симптомы: одышка, та-

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 6:93–97

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., рук. того же отделения Тодорова Оксана Викторовна — клинический ординатор указанного учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

хикардия, цианоз, синкопальные состояния, боль в грудной клетке, пульсация во втором межреберье, акцент II тона над легочной артерией, шум недостаточности клапана легочной артерии, шум трикуспидальной недостаточности, периферические отеки. Методы обследования больных включают электрокардиограмму, эхокардиографию, катетеризацию правых отделов сердца, магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки, кардиореспираторный тест, биохимические показатели (мозговой натрийуретический пептид и промозговой натрийуретический пептид).

Лечение артериальной легочной гипертензии претерпело значительные изменения, особенно в последнее десятилетие. Появился целый спектр специфических препаратов, снижающих давление в малом круге кровообращения: блокаторы эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, простаноиды. Разработаны и клинически исследованы различные схемы лечения больных, однако, учитывая относительно недолгую историю применения препаратов, остаются актуальными вопросы длительной выживаемости пациентов, особенно страдающих первичной легочной гипертензией. С целью демонстрации применения ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафила) в длительном контролируемом катамнезе у больной с первичной легочной гипертензией представлено данное клиническое наблюдение.

*Пациентка Е.*, 19 лет, наблюдающаяся в отделении кардиологии с диагнозом: первичная артериальная легочная гипертензия 3-й класс (ВОЗ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIА — Б степени 3-й функциональный класс с возраста 5 лет.

Наследственный анамнез отягощен по ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, алиментарному ожирению, пиелонефриту. Из анамнеза жизни известно, что девочка от шестой беременности, третьих физиологических родов на 40 неделе: первая и вторая беременности закончились родами (дети здоровы), третья, четвертая и пятая — выкидыши на ранних сроках; беременность протекала с токсикозом первой половины. Девочка закричала сразу, масса при рождении 3500 г, длина тела 51 см. Раннее развитие без особенностей.

С 3 мес жизни до 4 лет с частотой 1 раз в 3—6 мес девочка болела острыми респираторными заболеваниями, которые протекали с явлениями дыхательной недостаточности, в связи с чем ребенок неоднократно госпитализировался в стационар с диагнозом острого бронхита, где на фоне симптоматической терапии состояние стабилизировалось. Электрокардиография не проводилась. В 4 года состояние девочки резко ухудшилось. После незначительной физической нагрузки появлялась одышка, цианоз носогубного треугольника, бледность, вялость, и родители обратились в детскую областную больницу по месту жительства.

При обследовании выявлены признаки перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ; на рентгенограмме органов грудной клетки отмечена кардиомегалия; эхокардиография выявила выраженное расширение правого желудочка до 41 мм (норма до 12 мм), расчетное давление в легочной артерии составило 85 мм рт.ст. (норма до 35 мм рт.ст.), фракция выброса — 69% (нормальное значение). Данные о врожденном пороке сердца не получены. Кроме того, было проведено зондирование правых отделов сердца — давление в правом желудочке и легочной артерии 90/50 мм рт.ст. (при возрастной норме до 30/8 мм рт.ст.). Назначен дигоксин, курантил. Для уточнения диагноза и выбора тактики лечения направлена в отделение кардиологии нашего института.

К моменту поступления в наше отделение в возрасте 5 лет состояние девочки ухудшилось: выросла одышка (не могла подниматься по лестнице, ходила очень медленно), периодически при напряжении появлялся цианоз губ и акроцианоз. Мать носила ребенка на руках. При поступлении отмечался периорбитальный цианоз, частота дыхания 38 в минуту, пульс 140 в минуту, артериальное давление 92/52 мм рт.ст., печень выступала из-под края реберной дуги на 4,5 см. Таким образом, клиническая картина соответствовала признакам хронической сердечной недостаточности 2Б-3 степени, легочная гипертензия 3-го функционального класса (согласно классификации, рекомендованной ВОЗ). Легочная гипертензия 3-го функционального класса имеет следующие характеристики — заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов легочной гипертензии.

На ЭКГ — отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки перегрузки правого желудочка и правого предсердия. Ишемические изменения миокарда. На эхокардиограмме выявлены признаки высокой легочной гипертензии, гипертрофия миокарда правого желудочка, выраженная дилатация правого желудочка, трикуспидальная регургитация 2-й степени; давление в правом желудочке 76 мм рт.ст., расчетное систолическое давление в легочной артерии — 91 мм рт.ст., фракция выброса — 86%.

На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых инфильтративных теней нет, легочный рисунок обеднен по периферии. Кардиторакальный индекс 56%. По левому контуру выбухает дуга *a.pulmonale*. Заключение: признаки легочной гипертензии. На компьютерной томографии — данных о патологии бронхолегочной системы не получено. Заключение: легочная гипертензия, умеренное увеличение размеров сердца.

Биохимический анализ крови, коагулограмма, об-

ший клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи — без патологических изменений.

Уточнялся генез легочной гипертензии, с этой целью по данным эхокардиографии исключены врожденные пороки сердца и отвергнута ассоциация легочной гипертензии с врожденным пороком сердца. По данным компьютерной томографии и рентгенографии органов грудной клетки исключена патология бронхолегочной системы. Кроме того, была исключена патология левых отделов сердца. Учитывая нормальные показатели клинического, биохимического анализов крови, исключены системные заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией.

Таким образом, на основании результатов проведенного обследования был поставлен диагноз: первичная легочная гипертензия, артериальная форма 3-й функциональный класс (по классификации легочной гипертензии), хроническая сердечная недостаточность 2Б — 3-й степени 3-й функциональный класс (по классификации сердечной недостаточности).

В отделении проводилась коррекция терапии хронической сердечной недостаточности и легочной гипертензии: дигоксин 0,06 мг×2 раза в день, коринфар по 1/2 таблетки 3 раза в день, триампур по 1/2 таблетки 3 раза в день, аспирин в микродозах. Девочке был назначен капотен в дозе 0,5 мг/кг в сутки, но препарат отменен в связи с возникшей ортостатической гипотензией. Возможности назначения специфического препарата в тот период (90-е годы XX века) не было.

На фоне терапии несколько уменьшились явления хронической сердечной недостаточности, проявления легочной гипертензии оставались в прежнем объеме. В дальнейшем девочка наблюдалась в нашем институте в среднем 2 раза в год. До 13-летнего возраста состояние медленно ухудшалось. К 13 годам цианоз

носил постоянный характер, наблюдалась одышка при незначительной физической активности, пастозность передней брюшной стенки, отеки ног, тошнота, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, что соответствует 3-4-му функциональному классу легочной гипертензии, хронической сердечной недостаточности 2Б — 3-й степени.

При обследовании на ЭКГ отмечалось отклонение электрической оси сердца вправо, перегрузка правого предсердия и правого желудочка, выраженные нарушения процессов реполяризации в миокарде желудочков (рис. 1).

На рентгенограмме органов грудной клетки: грудная клетка асимметричная. Прозрачность легочных полей повышена. Легочный кровоток усилен, обеднен на периферии, выражена деформация сосудов. Правый корень расширен, укорочен, левый за тенью сердца. Кардиоторакальный индекс — 64%, индекс Мура — 40%. Выбухает дуга легочной артерии (рис. 2).

Допплерэхокардиография — выросла дилатация правого желудочка до 56 мм (норма до 15 мм), давление в правом желудочке 91 мм рт.ст., диаметр легочной артерии 30 мм, градиент сброса на легочной артерии 56 мм рт.ст., расчетное давление в легочной артерии 106 мм рт.ст., конечный диастолический диаметр левого желудочка 35 мм, фракция выброса — 60%. Выраженное ремоделирование миокарда.

Произведена катетеризация правых отделов сердца: давление в правом желудочке — 99/59 мм рт.ст. (среднее 74 мм рт.ст.), давление в легочной артерии — 97/59 мм рт.ст. (среднее 73 мм рт.ст.). Верифицирована легочная гипертензия. Сатурация кислорода



Рис. 1. ЭКГ больной с первичной легочной гипертензией. Выраженная перегрузка правого желудочка, правого предсердия, нарушение процесса реполяризации миокарда.



Рис. 2. Рентгенограмма больной с первичной легочной гипертензией. Кардиомегалия за счет увеличения правых и левых отделов сердца.

— 63,3%. Потребление кислорода в покое резко снижено до 650 мл/мин/кг.

Таким образом, стандартная терапия легочной гипертензии была неэффективна.

В это время появились первые пилотные исследования, доказавшие эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы-5 для лечения артериальной легочной гипертензии у детей. Больная приняла участие в «Рандомизированном двойном слепом, с подбором доз, в параллельных группах, плацебо-контролируемом исследовании препарата силденафил для приема внутрь у детей в возрасте 1–16 лет с легочной артериальной гипертензией» согласно протоколу A1481131 (фаза 2), а затем в «Мультицентровом, длительном исследовании безопасности перорального лечения силденафилом больных, закончивших первое исследование» согласно протоколу A1481156 (фаза 3).

В 13-летнем возрасте девочка начала прием силденафила в стартовой дозе 1 мг/кг в сутки с повышением до 3 мг/кг в сутки. Уже через 1 мес от начала приема отмечено субъективное улучшение самочувствия: уменьшились одышка, цианоз, стала ходить быстрее, исчезли отеки, тошнота, а через 2 мес стала посещать школу 2 раза в неделю, часто болела острыми респираторными заболеваниями, но без признаков дыхательной недостаточности. Т. е. состояние соответствовало 2-му функциональному классу легочной гипертензии.

При динамическом наблюдении проведена оценка следующих параметров: одышка через 5 мес после начала приема силденафила уменьшилась с 4 до 3 баллов, а через год она составляла 1 балл, — что соответствует параметру «очень легкая», согласно 10-балльной шкале Борга. Динамика параметров мозгового натрийуретического пептида: на фоне терапии отмечена нормализация показателей через 8 месяцев (со 111 пг/мл до менее 0,6 пг/мл), в 2 раза уменьшился уровень промозгового натрийуретического пептида (NT-Pro) BNP (с 857 до 445 пг/мл).

При оценке эхокардиографических параметров в динамике с момента начала приема силденафила отмечено снижение показателей размеров и давления в правом желудочке, а также градиента на трикуспидальном клапане и легочной артерии. Правый желудочек до 51 мм (норма до 15 мм), давление в правом желудочке — 75 мм рт.ст., градиент сброса на легочной артерии 45 мм рт.ст., расчетное давление в легочной артерии 90 мм рт.ст., конечный диастолический диаметр левого желудочка 38 мм, фракция выброса — 63%. Выраженное ремоделирование миокарда (рис. 3).

Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии: давление в легочной артерии — 86/45 мм рт.ст. (среднее 68 мм рт.ст.).

Выявлена четкая положительная динамика по результатам пробы с дозированной физической

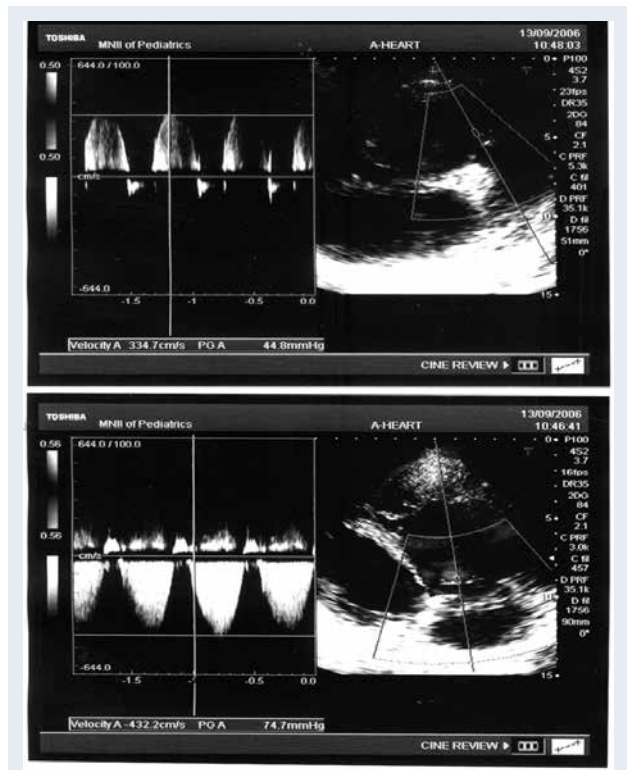


Рис. 3. Допплерэхокардиография больной с первичной легочной гипертензией.

На верхнем снимке — поток крови на клапане легочной артерии с выраженным сбросом крови на клапане, на нижнем — выраженная регургитация на трикуспидальном клапане.

нагрузкой и оценкой потребления кислорода. Отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке и увеличение потребления кислорода. Через год от начала приема силденафила потребление кислорода при физической нагрузке увеличилось с 650 до 840 мл/мин/кг (рис. 4).

Через 2 года от начала приема силденафила девочка смогла каждый день посещать школу, закончила 9 классов. Поступила и закончила техникум (ходила туда каждый рабочий день пешком 15 мин в один конец). При значительном повышении физической нагрузки (поход с рюкзаком) у больной появлялись тошнота, одышка, отеки ног; после приема мочегонных и коринфара состояние нормализовалось. Состояние соответствует 1-му функциональному классу легочной гипертензии, т. е. отсутствуют ограничения, а именно привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения.

Таким образом, на фоне терапии наблюдалось улучшение в виде повышения толерантности к физической нагрузке, уменьшения одышки и признаков хронической сердечной недостаточности, что является доказательством эффективности применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 по результатам 6-летнего наблюдения у больной с первичной легочной гипертензией.

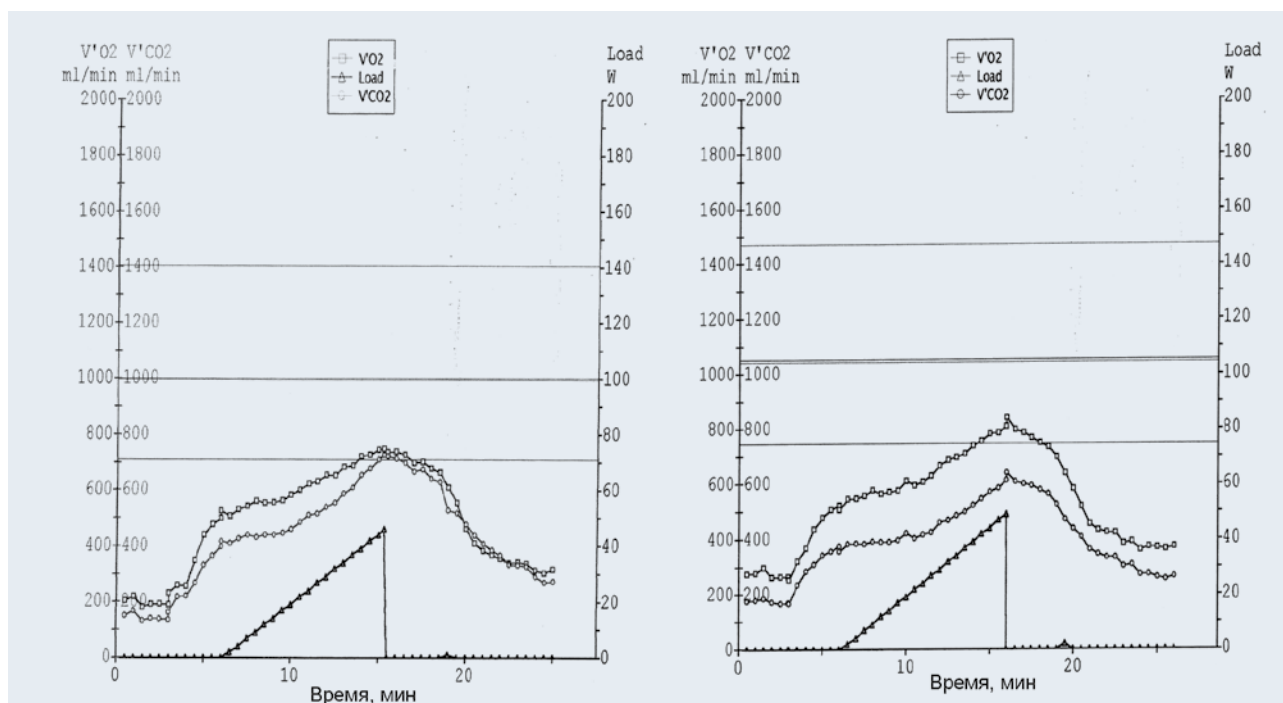


Рис. 4. Кардиореспираторный тест больной с первичной легочной гипертензией до начала лечения силденафилом (слева) и через год (справа).

Отмечено небольшое увеличение переносимой физической нагрузки, повышение потребления кислорода, «расхождение» кривых кислорода и углекислого газа на фоне лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. van Loon R.L., Roofthoof M.T., Hillege H.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 16: 1755–1764.
2. Moledina S., Hislop A.A., Foster H. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96: 17: 1401–1406.
3. Fraisse A., Jais X., Schleich J.M. et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 2: 66–74.
4. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 25 (Suppl): D34–41.

Поступила 29.09.14