

Дадачева З.Х., Мартынюк Т.В., Саидова М.А., Данилов Н.М., Мершин К.В., Чазова И.Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИЛДЕНАФИЛА В ВЫСОКИХ ДОЗАХ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова,
Отдел гипертонии, Лаборатория легочной гипертензии,
г. Москва, Россия

Dadacheva Z.H., Martynyuk T.V., Saidova M.A., Danilov N.M., Mershin K.V., Chazova I.Ye.

SUCCESSFUL TREATMENT OF INOPERABLE THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION PATIENT WITH SILDENAFIL IN HIGH DOSES

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of a cardiology of A. L. Myasnikov,
Department of a hypertension, Laboratory of a pulmonary hypertension,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Современные стандарты лечения больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) в качестве первого выбора рассматривают проведение легочной тромбэндартерэктомии. При невозможности хирургического лечения по ряду причин, таких как, тяжесть состояния больного, дистальное поражение легочно-сосудистого русла, высокое легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), оптимальное лечение ХТЭЛГ включает в себя пожизненный прием антикоагулянтов и купирование симптомов недостаточности кровообращения. Данный клинический случай показывает возможность и оправданность применения у данной категории больных ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафила в высоких дозах – препарата, одобренного для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Пациентке М. 59 лет на основании комплексного обследования, включавшего катетеризацию правых отделов сердца и ангиопульмонографию, был верифицирован диагноз «хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия», неоперабельная форма. Функциональный класс (ФК) по ВОЗ исходно оценивался как III. К стандартной терапии (антикоагулянты, антагонисты кальция) был добавлен препарат из группы ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 – силденафил в дозе 60 мг/сут. в течение 4-х недель. Учитывая хорошую переносимость препарата, через 4 недели доза была увеличена до 240 мг/сут. К 4 месяцам патогенетической терапии у пациентки определялось существенное улучшение функционального статуса, положительная динамика гемодинамических показателей и эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров, отражающих ремоделирование сердца.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.

SUMMARY

The current guidelines on chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) treatment consider pulmonary thrombendarterectomy as the first therapy choice. In case of inoperability due to severe patient's condition, distal lesions of pulmonary vessels, extremely high pulmonary vascular resistance, medical treatment for CTEPH includes life-long anticoagulation therapy and reduction of heart failure symptoms. This clinical case of the 59-y-old patient M. with inoperable CTEPH demonstrates the efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor Sildenafil used in high doses. The diagnosis was confirmed by the results of the complete diagnostic process including right heart catheterization and pulmonary angiography. The initial functional class was assessed as III in accordance with WHO classification. Sildenafil 60 mg daily was added to the standard therapy (anticoagulant, calcium channel blocker) for initial four weeks. To the 4wk visit Sildenafil dose was increased to 240 mg daily taking into account good tolerance of the treatment. The significant improvement of functional class, positive dynamic of hemodynamic and echo parameters were found to 4 month of follow-up.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil.

Сведения об авторах:

Дадачева Заира Хаджимурадовна	аспирант отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03
Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Саидова Марина Абдулатиповна	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковой диагностики отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ
Мершин Кирилл Вячеславович	к.м.н., врач-хирург отделасердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, руководитель отдела гипертонии, тел.: 8-495-414-63-05
Ответственный за связь с редакцией: Дадачева Заира Хаджимурадовна	121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, ФГБУ РКНПК МЗ РФ, отдел гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова, тел.: 8-495-414-60-03, dr.zaira@mail.ru

Одной из причин прогрессирующего повышения давления в легочной артерии (ДЛА) может быть хроническая окклюзия или стеноз легочного артериального русла вследствие тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – это форма прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), при которой повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и ДЛА возникает вследствие механической обструкции легочного сосудистого русла, генерализованного спазма артериол малого круга из-за высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичного тромбообразования.

Несмотря на то, что ХТЭЛГ относится к 4-й клинической группе по современной классификации, заболевание имеет сходные с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) патогенетические механизмы развития, морфологические особенности [1].

Без лечения прогноз для пациентов с ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ и средним давлением в легочной артерии (ЛА), равном 31–40 мм рт. ст. составляет 50 %; при среднем давлении в ЛА, равном 41–50 мм рт. ст. – 20 %; при среднем давлении в ЛА более 50 мм рт. ст. – 5 % [2].

Эффективность ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ часто ограничена, учитывая морфологический субстрат обструкции легочных артерий. Кандидатами для проведения медикаментозного лечения ХТЭЛГ являются неоперабельные пациенты и больные, у которых хирургическое вмешательство не привело к полному регрессу заболевания, и остаются признаки резидуальной ЛГ.

В качестве примера, иллюстрирующего возможность использования терапии ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 силденафилом в высокой дозе у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, представляется следующий клинический случай.

Больная М., 1954 года рождения, наблюдается в лаборатории легочной гипертензии отдела гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с января 2013 г., когда впервые поступила для уточнения причины высокой ЛГ.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что пациентка в детстве и подростковом возрасте в развитии от сверстников не отставала, вела активный образ жизни. Единственная беременность в 1984 г. протекала без осложнений. Экстирпация матки по поводу миомы в 1995 г. Варикозная болезнь вен нижних конечностей с 1998 г. В 2006 г. перенесла флебэктомию вен правой голени, в дальнейшем по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) вен нижних конечностей данных за тромбоз получено не было. С осени 2010 г. стала отмечать появление одышки при выполнении умеренных физических нагрузок. Постепенно толерантность к физическим нагрузкам снижалась. Эпизодов болей в груди, резкого усиления одышки, кровохарканья в тот период не отмечалось. Впервые ЭхоКГ по месту жительства была проведена в 2011 г., выявлено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 55 мм рт. ст., умеренное расширение правых отделов сердца, диаметра легочной артерии. Было высказано предположение об идиопатической легочной гипертензии и назначена терапия дилтиаземом 120 мг/сут., на фоне приема которой субъективного улучшения самочувствия не отмечала. В дальнейшем госпитализировалась в стационар по месту жительства в г. Владимире. По данным ЭхоКГ отмечалось повышение СДЛА до 74 мм рт. ст. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)-ангиопульмонографии – данных за перенесенную ТЭЛА не получено. В соответствии с рекомендациями больная продолжила терапию дилтиаземом. В апреле 2012 г. больная проконсультирована в зарубежной клинике, где по данным перфузионной сцинтиграфии легких впервые выявлены дефекты перфузии в обоих легких. Выставлен диагноз перенесенной ТЭЛА, к терапии добавлен антикоагулянт маркумар 3 мг/сут. Следует отметить, что при тщательном расспросе клинических данных за перенесенные эпизоды тромбоза легочной артерии получено не было. В январе 2013 г. пациентка впервые поступила в 5 кардиологическое отделение НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с целью уточнения диагноза и коррекции терапии.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) в диагностическом алгоритме выделены 4 этапа.

На 1 этапе диагностики во время опроса при поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость при выполнении умеренных физических нагрузок, снижение толерантности к физическим нагрузкам, на эпизоды учащенного сердцебиения.

При объективном осмотре больной состояние относительно удовлетворительное, ИМТ = 23 кг/м², кожные покровы обычного цвета. В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с жестким оттенком, ЧДД – 16 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный; акцент II тона над легочной артерией; АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 88 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Периферических отеков нет, отмечается варикозное расширение вен левой голени.

На 2 этапе диагностики для верификации диагноза проводилось комплексное обследование, которое включает электрокардиографию (ЭКГ), ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки.

По данным ЭКГ выявлен синусовый ритм с ЧСС 87 в мин., отклонение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого желудочка, изменение предсердного компонента по типу p-pulmonale (рис. 1, А).

По результатам рентгенографии органов грудной клетки: лёгкие без инфильтративных изменений. Легочный рисунок незначительно усилен за счет интерстициального компонента. Обеднен на периферии за счет сосудистого компонента. Выявлены признаки ЛГ: повышение коэффициента Мурадо 38%, коэффициента Люпи – до 35%. Корни лёгких расширены, ширина правого корня 16 мм. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 46%. Заключение: лёгочная артериальная гипертензия. Недостаточность трикуспидального клапана. Диффузный пневмосклероз (рис.2).

По результатам ЭхоКГ было выявлено расширение правых отделов сердца: увеличение переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) до 3,3 см, площади правого предсердия (СПП) до 19 см²; гипертрофия миокарда ПЖ: толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) – 0,7 см, дилатация лёгочной артерии (ЛА) до 2,8 см, недостаточность трикуспидального клапана I степени, расчетное СДЛА составило 80 мм рт.ст. (рис.3, А).

В клиническом и биохимическом анализах крови без особенностей. Тест на ВИЧ-инфекцию отрицательный. D-димер крови в пределах нормальных значений (табл. 1).

На 3 этапе диагностики для установления клинического класса ЛГ пациентке было проведено исследование функции внешнего дыхания. Жизненная емкость легких была в пределах возрастной нормы, отмечено лёгкое нарушение аппарата вентилизации по смешанному обструктивно-рестриктивному типу.

По результатам вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких регистрируются множественные дефекты перфузии легочной ткани с 2-х сторон мозаичного характера, что может соответствовать перенесенной ранее тромбоэмболии в бассейне обеих легочных артерий. Для выявления источника тромбообразования больной проведено УЗДГ вен нижних конечностей. Поверхностные и глубокие вены нижних конечностей проходимы на всем протяжении, без признаков тромбоза.

Рисунок 1. ЭКГ больной М. при поступлении (А) и в динамике (Б)



А



Б

В связи с подозрением на наличие ХТЭЛГ с целью уточнения диагноза, а также оценки показателей центральной гемодинамики и определения вазореактивности, больной проводилась катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с ангиопульмонографией и острой фармакологической пробой (ОФП) с оксидом азота (NO) на фоне отмены дилтиазема.

По ее результатам были выявлены признаки высокой ЛГ: СДЛА составило 75-80 мм рт.ст., диастолическое давление в легочной артерии (ДДЛА) = 46 мм рт.ст., среднее (ср.ДЛА) = 61 мм рт.ст. Давление в правом предсердии = 10 мм рт. ст., в правом желудочке = 79/22 мм рт.ст., ДЗЛА=3 мм рт.ст., сердечный выброс (СВ)=4,1 л/мин, лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – 1231 дин*сек/см⁵. Ангиопульмонография выявила признаки двусторонней ТЭЛА с поражением всех субсегментарных ветвей обоих легких.

Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообра-

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки в динамике



щения, такие как простагландин E1 и ингаляционный оксид азота. На основании результатов ОФП можно судить о сосудистом резерве пациентов с легочной гипертензией и прогнозировать эффективность терапии вазодилататорами. Пациентке проводилась острая проба с ингаляцией оксида азота – значимого снижения давления в ЛА не зарегистрировано (ОФП отрицательная).

На 4 этапе в рамках комплексного обследования для оценки ЛГ (типа и толерантности к физическим нагрузкам) проведены УЗИ печени и желчного пузыря. Были выявлены жировая инфильтрация и признаки хронического холецистита.

Данные УЗИ почек были без особенностей. При ЭГДС выявлены признаки поверхностного гастрита.

Для оценки функциональной способности проводился тест 6 минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой степени одышки по шкале Борга. Пройденная дистанция в тесте составила 400 метров, одышка 4 балла (более тяжелая). Проанализированы тесты на антифосфолипидный синдром, скрининг на системные заболевания, тромбофилии, генетические мутации, которые оказались отрицательными. Учитывая наличие у пациентки узлового зоба, проанализирован анализ крови на гормоны щитовидной железы, результаты которого оказались в пределах нормальных значений.

Пациентке установлен диагноз: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Функциональный класс II-III (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 1 ст., недостаточность легочного клапана 1 ст. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Узловой зоб, эутиреоз. Поверхностный гастрит.

В плане терапии больной рекомендовано продолжить лечение: дилтиазем – 180 мг/сут, маркумар – 3 мг/сут. (целевые значения МНО 2,5-3).

С учетом перенесенной ТЭЛА, для определения дальнейшей тактики ведения пациентки, результаты ангиопульмонографии консультированы кардиохирургом. После анализа данных ангиопульмонографии, КТ-ангиопульмонографии и сцинтиграфии легких было сделано заключение о преиму-

щественно периферическом характере поражения легочных артерий, которое классифицируется как 3 тип ХТЭЛГ по классификации Jamieson.

У больной имеется крайне высокий периоперационный риск, также высокое легочно-сосудистое сопротивление, отсутствие реакции при острой пробе, почти исключительно прикорневое контрастирование паренхимы легких при проведении КТ-ангиопульмонографии.

Таким образом, с учетом невозможности проведения хирургического лечения – тромбэндартерэктомии, наличия высокой легочной гипертензии, отсутствия значимого снижения ДЛА на фоне ОФП с ингаляционным оксидом азота (проба отрицательная), наличия III ФК (ВОЗ) больной рекомендовано добавить к основной терапии препарат патогенетической терапии из группы ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 – силденафил в дозе 60 мг/сут.

Через 4 недели при амбулаторном визите в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова в феврале 2013г. у больной сохранялись жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, субъективно улучшения самочувствия не ощущала. В Т6МХ толерантность к физической нагрузке и пройденная дистанция остались прежними. По данным ЭхоКГ также не отмечалось положительной динамики. Учитывая отсутствие положительной динамики, хорошую переносимость препарата, а также нормальные цифры артериального давления (АД), доза силденафила увеличена до 240 мг/сут под контролем АД и переносимости.

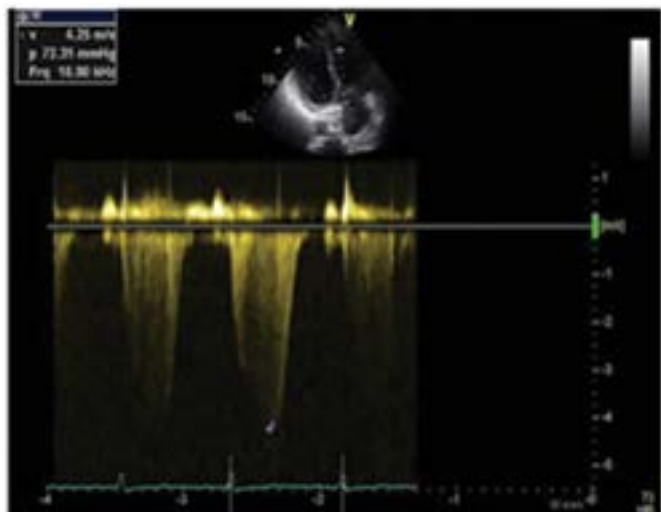
При госпитализации в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова в мае 2013г. отмечает улучшение общего состояния, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение одышки. В Т6МХ пройденная дистанция 520 м (на 120 м больше, чем в первую госпитализацию), степень одышки по Боргу уменьшилась с 4 до 2 по сравнению с госпитализацией от января 2013г. При ЭКГ сохраняются признаки гипертрофии правого желудочка (рис. 1, Б).

По данным ЭхоКГ отмечалось снижение СДЛА с 80 мм рт. ст. до 40-45 мм рт. ст., сокращение размера правого желу-

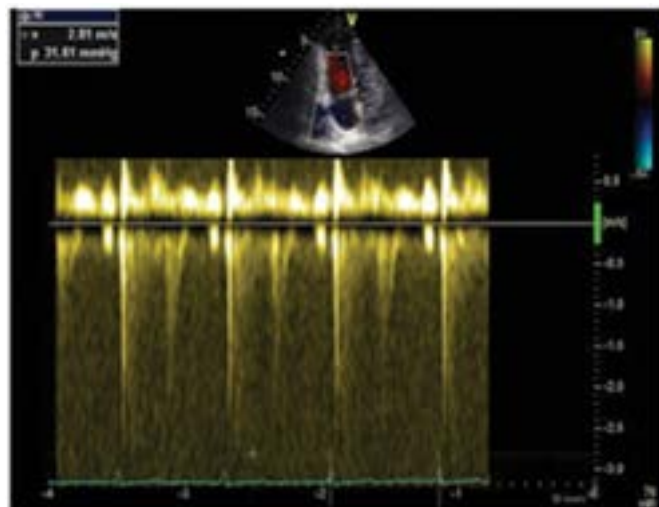
Рисунок 3. Данные ЭхоКГ от 06. 2013г. в сравнении с результатами от 01. 2013г.

А

Б



мГДсТК ~72-75 мм рт. ст.
СДЛА= 80 мм рт. ст.



мГДсТК ~31-37мм.рт.ст.
СДЛА= 40 мм рт. ст.

Примечание: показатели градиента давления на ТК (мГДсТК) и расчетное давление в ЛА (СДЛА):
А – до лечения, Б – после лечения.

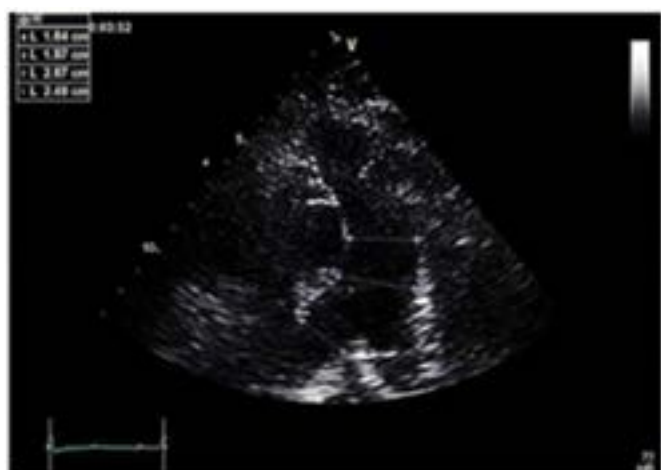


Базальный размер ПЖ-4,2 см

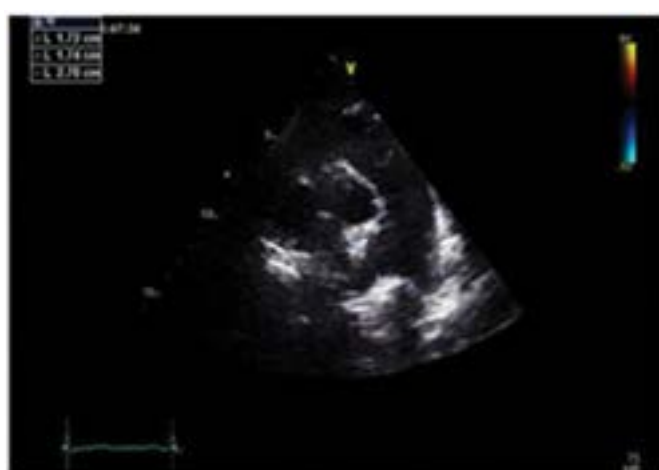


Базальный размер ПЖ-3,7 см

Примечание: базальный размер ПЖ: А – до лечения, Б – после лечения.

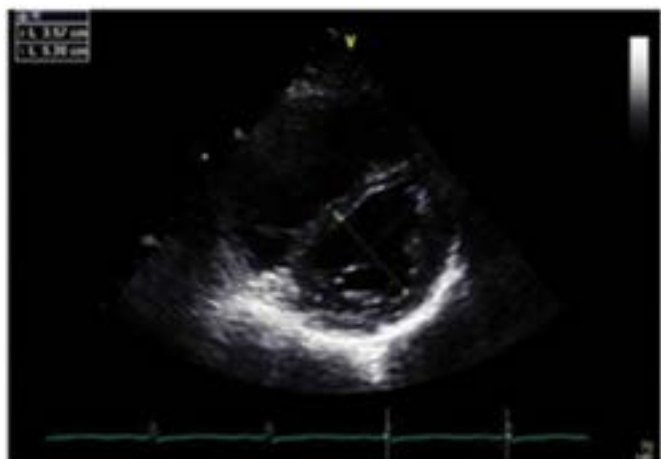


Ствол ЛА= 2,9 см

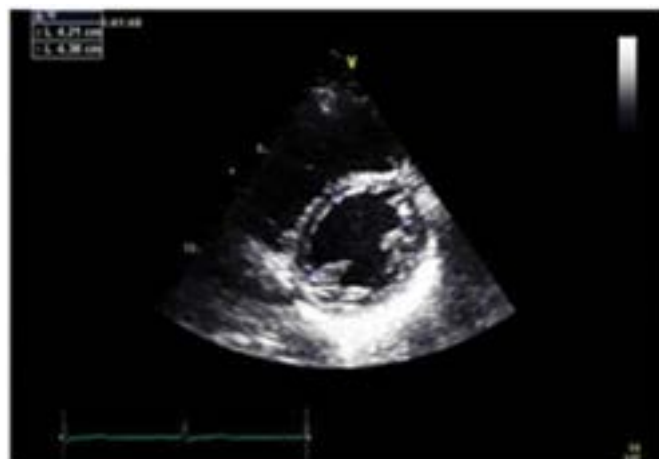


Ствол ЛА= 2,6-2,7 см

Примечание: диаметр ствола ЛА: А – до лечения, Б – после лечения

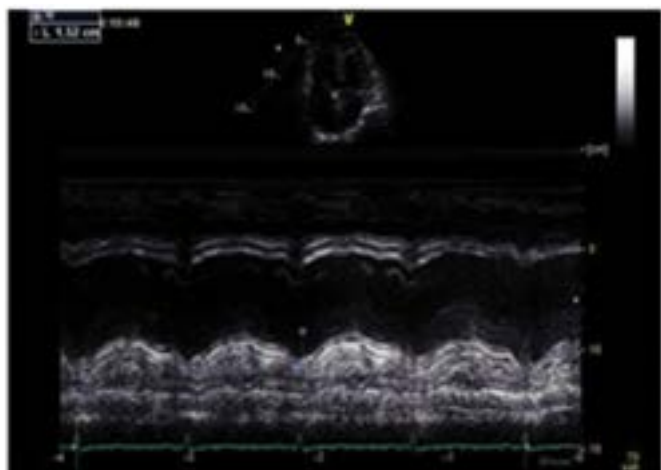


Индекс эксцентricности = 1,4 см

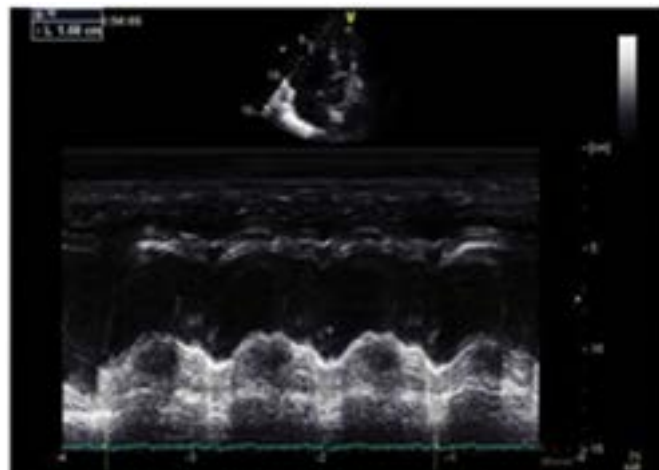


Индекс эксцентricности = 0,96 см

Примечание: соотношение двух ортогональных коротких осей ЛЖ на уровне папиллярных мышц по короткой оси ЛЖ (индекс эксцентricности): А – до лечения, Б – после лечения.



TAPSE= 1,52 см



TAPSE= 1,8 см

Примечание: систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE): А – до лечения, Б – после лечения

дочка в виде уменьшения ПЗР с 3,3 см до 3 см, апикального размера ПЖ с 4,2 см до 3,7 см, уменьшение индекса эксцентricности с 1,4 см до 0,96 см, а также увеличение КДР левого желудочка с 4,2 до 4,6 см. (рис. 4, Б). Пациентке проведена катетеризация правых отделов сердца. Давление в легочной артерии составило 45/20/32 мм рт. ст. сист/диас/сред. В лабораторных тестах отмечается снижение уровня Nt-proBNP с 256 пг/мл до 96 пг/мл (табл. 1).

По данным проведённого обследования больной на фоне терапии силденафилом 240 мг/сутки в соответствии с критериями оценки больных с ЛГ отмечались признаки, свидетельствующие о лучшем прогнозе заболевания по сравнению с состоянием от января 2013г.

По результатам динамического наблюдения за больной был установлен диагноз: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ФК I (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 1 ст. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Узловой зоб, эутиреоз. Поверхностный гастрит.

Данный клинический случай демонстрирует возможность проведения терапии силденафилом в высокой дозе у пациентки с ХТЭЛГ. Назначение силденафила способствовало улучшению клинко-гемодинамического и функционального статуса пациентки, а также параметров ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ.

ХТЭЛГ – это сравнительно редкое осложнение ТЭЛА. У таких пациентов эмболы, находящиеся в легочных артериях, в течение нескольких месяцев или лет заменяются фиброзной тканью, которая прорастает в интиму и медию легочных артерий. Фиброз может распространяться на сегментарные и субсегментарные ветви легочных артерий. Возможны полная окклюзия или, напротив, частичная реканализация пораженных сосудов.

При ХТЭЛГ патологические поражения характеризуются наличием организованных тромбов, фиксированных к стенке легочных артерий эластического типа. Они могут полностью закрывать просвет сосудов или стенозировать его в различной степени, формировать сети и тяжи. В неокклюзированных

Таблица 1. Данные общего и биохимического анализов крови исходно и в динамике

Название	Январь 2013г.	Нормы	Единица измерения	Май 2013г.
С-реактивный белок	0,30	0,00-0,50	мг/дл	
Общий белок	71,1	64,0-83,0	г/л	68
Триглицериды	0,94	0,50-2,30	ммоль/л	0,8
ЛДГ	421,0	218,0-435,0	Ед/л	350
АЛТ	19,0	3,0-40,0	Ед/л	18
ГГТ	32,0	6,0-45,0	Ед/л	30
ЛПНП-холестерин-XL	1,53	0,08-4,00	ммоль/л	1,5
Щелочная фосфатаза	176,0	80,0-430,0	Ед/л	205
Билирубин общий	7,7	1,7-20,5	мкмоль/л	14
Креатинин	76,0	44,0-106,0	мкмоль/л	70
АСТ	19,0	3,0-29,0	Ед/л	18
Глюкоза	5,40	3,50-5,80	ммоль/л	5
Мочевина	2,8	1,7-8,3	ммоль/л	3,2
ЛПВП-холестерин	1,89	0,90-1,89	ммоль/л	2,0
Мочевая кислота	171,0	142,8-339,2	мкмоль/л	170
Амилаза	51,0	28,0-100,0	Ед/л	50
Холестерин	4,8	3,50-5,20	ммоль/л	4,3
Калий	4,7	3,5-5,3	ммоль/л	5,0
Натрий	144,4	138,0-153,0	ммоль/л	144
Хлор	107,4	98,0-108,0	ммоль/л	105
Гемоглобин	13,80	12,00-16,00	г/дл	14,0
Лейкоциты	6,3	4,8-10,8	10 ⁹ /л	7,3
Nt-proBNP	256	0-125	Пг/мл	96

сосудистых зонах может развиваться картина легочной артериопатии подобно ЛАГ (в том числе плексиформные поражения). Характерно формирование коллатералей из системного кровотока (бронхиальных, межреберных, диафрагмальных и коронарных артерий) в областях дистальнее мест окклюзий.

Морфологическая картина ХТЭЛГ имеет сходные черты с проявлениями ЛАГ, однако в отличие от ЛАГ, при ХТЭЛГ сосудистая реконструкция затрагивает более крупные артерии. Окклюзия ветвей легочной артерии происходит за счет тромба, первично образовавшегося в полости правого желудочка, либо вне малого круга кровообращения перенесенного тока крови в сосудистое русло легких.

На ранней стадии заболевание часто протекает бессимптомно, однако, в дальнейшем появляются нарастающие одышка и гипоксемия. На позднем этапе могут наблюдаться все признаки развернутой правожелудочковой недостаточности. ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с легочной гипертензией. С целью диагностики проводят ЭхоКГ, перфузионную сцинтиграфию, компьютерную томографию, катетеризацию правых отделов сердца. Цель медикаментозной терапии – лечение правожелудочковой недостаточности и снижение сопротивления легочных артерий.

Больных с ХТЭЛГ разделяют на 4 группы в зависимости от локализации и типа поражения, выявленного во время операции. Тип 1 характеризуется наличием свежего тромба в главных долевых легочных артериях, тип 2 – утолщением

и фиброзом интимы проксимальных сегментарных артерий, тип 3 – поражением только дистальных сегментарных артерий и тип 4 – поражением дистальных артериол без видимых тромбов. Периоперационная смертность связана с тяжестью болезни. Летальность составляла 4% у больных с сопротивлением легочных сосудов менее 900 дин*сек/см⁵ и 20% у пациентов с сопротивлением легочных сосудов более 1 200 дин*сек/см⁵.

Острая ТЭЛА ежегодно выявляется у 15-20 пациентов на 1000 больных, в том числе у 3-5 – со смертельным исходом [3]. Наиболее частыми причинами ТЭЛА является острый тромбоз глубоких вен илеофemorального сегмента. Однако только в 1-5% случаев острый тромбоз глубоких вен приводит к развитию ТЭЛА. Гораздо реже источником ТЭЛА служат тромбозы глубоких вен голени. К относительно редким причинам ТЭЛА относятся тромбозы венозных сплетений таза, пристеночные тромбы в полостях правого сердца. Тромбофлебиты поверхностных вен почти никогда не осложняются ТЭЛА. Отрываются и переносятся с током крови в малый круг кровообращения, главным образом, так называемые флотирующие тромбы, имеющие единственную точку фиксации в своем дистальном отделе. К числу наиболее распространенных факторов, способствующих тромбообразованию в магистральных венах, относятся: злокачественные новообразования, гиподинамия, пожилой и старческий возраст, переломы и травмы костей нижних конечностей, хирургические вмеша-

тельства, особенно на органах брюшной полости и нижних конечностях [4]. Из числа пациентов, переживших острый эпизод ТЭЛА, приблизительно у 0,1-0,2% наблюдается рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии с формированием ХТЭЛГ. Таким образом, за год только в США выявляется от 540 до 1080 новых пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Развитию ХТЭЛГ способствует неадекватный фибринолиз, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии. В результате чего происходит повреждение стенки легочной артерии в виде утолщения интимы, формированию внутрисосудистых сетей, тяжелей, что приводит к стенозу или полной обструкции ветвей легочной артерии с развитием вторичного тромбоза.

ХТЭЛГ формируется при обструкции более чем 40-60% ветвей легочной артерии. Это приводит к формированию вторичной легочной ангиопатии с повышением кровяного давления и потока в неокклюзированных ветвях легочной артерии. С повышением ЛСС развивается гипертрофия правого желудочка, в дальнейшем его дилатация и недостаточность кровообращения по большому кругу.

В одном из проведенном проспективном долгосрочном исследовании представлены результаты наблюдения пациентов с острой ТЭЛА. Было показано, что спустя 6 месяцев после эпизода ТЭЛА ЛГ развивается у 1,0%, 3,1% – спустя 1 год и у 3,8% – спустя 2 года [5]. Есть предположение, что распространенность заболевания недооценена, т.к. около 63% пациентов с ХТЭЛГ не имеют эпизодов легочной эмболии в анамнезе.

Медикаментозная терапия, включающая антикоагулянты, тромболитики, системные или ингаляционные вазодилататоры, оказывает несущественный и паллиативный эффект при данном типе легочной гипертензии. Доказано, что легочная тромбэндартерэктомия (тромбэндартерэктомия из легочной артерии, легочная эндартерэктомия) является эффективной процедурой, приводящей к снижению смертности от ХТЭЛГ. Тем не менее, постановка диагноза и хирургическое лечение данной патологии является достаточно сложной проблемой. Единственной хирургической альтернативой тромбэндартерэктомии из легочной артерии является трансплантация легкого. Однако эта операция сопровождается большим риском смерти, поскольку кандидаты на трансплантацию долгое время находятся в листе ожидания, требуют иммуносупрессивной терапии, зачастую происходит присоединение инфекции и реакция хронического отторжения. Пятилетняя выживаемость составляет около 40%, тогда как после тромбэндартерэктомии из легочной артерии отдаленные результаты превосходят и составляют 80% за 10 лет. Однако проведение хирургического лечения тромбэндартерэктомии не всегда возможно у данной категории больных ввиду тяжести общего состояния, выраженной недостаточности кровообращения, дистального поражения русла, высокого ЛСС.

Современные препараты, применяемые для лечения ЛГ, обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств – цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т.д. Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных [6].

Применение силденафила тестировалось в открытом неконтролируемом клиническом исследовании [7], в котором наблюдались 104 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ (средний возраст 62 ± 11 лет), которым назначался силденафил в дозе 50 мг/сут. Исходно пациенты имели низкий функциональный класс. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы 310 ± 11 м, 8 пациентов имели II ФК (ВОЗ), 76 пациентов – ФК III, 20 пациентов – ФК IV. По данным катетеризации правых отделов сердца у всех пациентов отмечалась высокая ЛГ и ЛСС сопротивление 863 ± 38 дин*сек/см⁵. После 3 месяцев лечения было отмечено значительное улучшение гемодинамики, уменьшение легочного сосудистого сопротивления 759 ± 62 дин*сек/см⁵. Увеличилась дистанция в Т6МХ до 361 ± 15 м после 3 мес. лечения 366 ± 18 м после 12 месяцев лечения.

Имеются данные о позитивных долговременных эффектах силденафила у больных с легочной гипертензией вследствие хронической тромботической и/или эмболической патологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при хронической тромбоэмболии легочной артерии в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам.

Эффект силденафила был также изучен у 12 пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ [8]. Исходно все пациенты имели низкий функциональный класс, высокое ЛСС. На фоне 6-месячной терапии силденафилом 75 мг/сутки отмечалась положительная динамика гемодинамических показателей и клинического статуса пациентов. ЛСС снизилось с 1935 ± 228 дин*сек/см⁵ до 1361 ± 228 дин*сек/см⁵, отмечалось увеличение сердечного индекса с $2,0$ л/мин*м² до $2,4$ л/мин*м². Прирост дистанции в Т6МХ составил 54 м.

В рандомизированном исследовании BENEFIT, включившем 157 больных неоперабельной ХТЭЛГ или с рецидивом ЛГ после тромбэндартерэктомии, применялась медикаментозная терапия ингибитором рецепторов эндотелина бозентаном в течение 16 недель. Несмотря на улучшение таких показателей легочной гемодинамики как ЛСС и СИ, отмечалось незначительное влияние препарата на дистанцию в Т6МХ.

В настоящее время в клинической практике на такую мишень патогенеза ЛАГ как оксид азота/цГМФ стало возможным воздействовать не только с помощью ингаляционного NO и ИФДЭ5, но и с помощью инновационных лекарственных препаратов. Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, способствует повышению биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции растворимой гуанилатциклазы, подобно NO, и путем сенситизации фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO. Наличие двойного действия за счет синергизма с эндогенным NO и NO-независимой стимуляции гуанилатциклазы является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ5. Риоцигуат оказывает позитивные эффекты на легочную гемодинамику и переносимость физических нагрузок у больных с ЛАГ и ХТЭЛГ.

В исследование CHEST-1 [9] включали как неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, так и больных с персистирующей или рецидивирующей легочной гипертензией после хирургического вмешательства. Все пациенты получали разовую дозу риоцигуата до 2,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 2,5 мг 3 раза в день) или до 1,5 мг (с титрова-

нием дозы в зависимости от переносимости до 1,5 мг 3 раза в день). В обеих группах была достигнута первичная конечная точка, а именно, через 16 недель было продемонстрировано улучшение результатов Т6МХ на 46 метров от исходного по сравнению с плацебо.

Таким образом, медикаментозное лечение больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ остается сложной задачей для практикующих врачей. Представленный клинический случай убедительно демонстрирует эффективность силденафила в высоких дозах: у больной не только улучшился ФК, профиль переносимости физических нагрузок, но и гемодинамические параметры, показатели ремоделирования сердца. Можно сделать вывод, что на сегодняшний день силденафил является одним из наиболее эффективных, безопасных и, что немаловажно, хорошо изученных лекарственных средств для лечения ЛАГ. Результаты представленного клинического случая свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения данного препарата у больных с ХТЭЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ротберг Г.Е., Струтынский А.В., Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Глава 14: Тромбоэмболия легочной артерии и острое легочное сердце. 2003г.: 839-853.
2. Riedel M., Stanek V., Widimsky J et. al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-8.
3. Sasahara A.A., Sharma J.V. R.K., Barsamian E.M. et al. Pulmonary thromboembolism, diagnosis and treatment. 1983; 249-2945-2949.
4. Tapson V.F., M. Humbert. Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2206; 3: 564-567.
5. Pengo V., Lensing AW, Prins MH, et al. incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350; 2257-64.
6. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочной гипертензии 2009 г.
7. Reichenberger F1, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension
8. Ghofrani HA1, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003b; 167 :1139-41.
9. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial.