

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

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИЛДЕНАФИЛА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

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

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

### CLINICAL CASE: THERAPY WITH SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

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

#### АННОТАЦИЯ

Пациентке с верифицированным при катетеризации правых отделов сердца диагнозом «идиопатическая лёгочная гипертензия», отрицательной фармакологической пробой, III функциональным классом по ВОЗ к стандартной терапии (антикоагулянты, диуретики) был добавлен препарат из группы ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафил. На фоне 12-месячного лечения отмечается существенное улучшение функционального статуса и положительная динамика показателей лабораторно-инструментальных методов исследования.

**Ключевые слова:** идиопатическая лёгочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.

#### ABSTRACT

The patient with the verified diagnosis of idiopathic pulmonary hypertension, negative acute vasoreactivity testing by RHC, functional class III (WHO) was treated by phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil. After one year there was achieved the significant improvement of the functional and hemodynamic status.

**Keywords:** idiopathic pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil.

#### Сведения об авторах:

<b>Дадачева Заира Хаджимурадовна</b>	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	д.м.н., руководитель лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
<b>Данилов Николай Михайлович</b>	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
<b>Саидова Марина Абдулатиповна</b>	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковой диагностики отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
<b>Чазова Ирина Евгеньевна</b>	член-корр. РАН, профессор, д.м.н., директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Валиева Зарина Солтановна</b>	м.н.с. лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, тел.: 8-495-414-61-86, v.zarina.v@gmail.com

Идиопатическая лёгочная гипертензия (ИЛГ) – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в лёгочной артерии (ДЛА), часто прогрессирующим течением с быстрым развитием правожелудочковой недостаточности и фатальным прогнозом [1].

До появления новых препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни у пациентов с ИЛГ III функционального класса (ФК) от момента установления диагноза в среднем составляла около 2,6 года, а для пациентов с IV ФК – около 6 мес. [2]. ИЛГ формируется в результате прогрессирующего повышения ЛСС, которое является следствием сложных необратимых патобиологических процессов в сосудистой стенке, таких как воспаление, вазоконстрикция, пролиферация и тромбоз, приводящих в совокупности к obstructивной реконструкции мелких лёгочных артерий (ЛА) и артериол. Считается, что в патогенезе ИЛГ основную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая приводит к хроническому нарушению выработки сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ (оксида азота – NO и простациклина) наряду с гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ (тромбоксан A2 и эндотелин-1), что и предопределяет основные подходы к лечению. Современные лекарственные препараты обладают вазодилатирующими, цитопротективными, антипролиферативными, антиагрегационными свойствами. Они способны стабилизировать и даже улучшить клиническое состояние, повысить переносимость физических нагрузок и гемодинамические показатели, качество жизни больных, замедлить темпы прогрессирования заболевания, снизить потребность в госпитализациях, что, в свою очередь, улучшает прогноз больных [3]. Основная цель терапии – снижение заболеваемости и смертности пациентов.

Больным с ИЛГ назначается стандартная или поддерживающая терапия ЛГ, включающая антикоагулянты и антиагреганты, кислородотерапию, при развитии явлений недостаточности кровообращения – сердечные гликозиды и диуретики [4,5].

К группе препаратов, доказавших своё положительное влияние на показатели лёгочной гемодинамики, выраженность ремоделирования лёгочных сосудов, функциональные возможности больных, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, относятся простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), антагонисты рецепторов эндотелина.

Силденафил – селективный ингибитор циклической гуанозинмонофосфатзависимой ФДЭ-5 доказал свою эффективность и безопасность в лечении пациентов с ЛАГ. Он способствует повышению внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, который является вторым мессенджером эндогенного NO [4, 6], в результате чего развиваются расслабление гладкомышечных клеток и подавление их пролиферации, что приводит к вазодилатации лёгочных артериол.

Данные клинического исследования SUPER-1 показали улучшение переносимости физических нагрузок по данным теста 6-минутной ходьбы и гемодинамических параметров через 12 нед. приёма силденафила у пациентов с ЛАГ. В открытом длительном исследовании SUPER-2 были доказаны стабильный клинический эффект и хорошая переносимость силденафила, принимаемого в дозах 80 мг 3 раза в сутки в течение 3 лет [7].

В качестве примера, иллюстрирующего возможность использования терапии ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 силденафилем у пациентов с идиопатической лёгочной гипертензией, представляется следующий клинический случай. Больная М., 1968 года рождения, наблюдается в лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с октября 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.

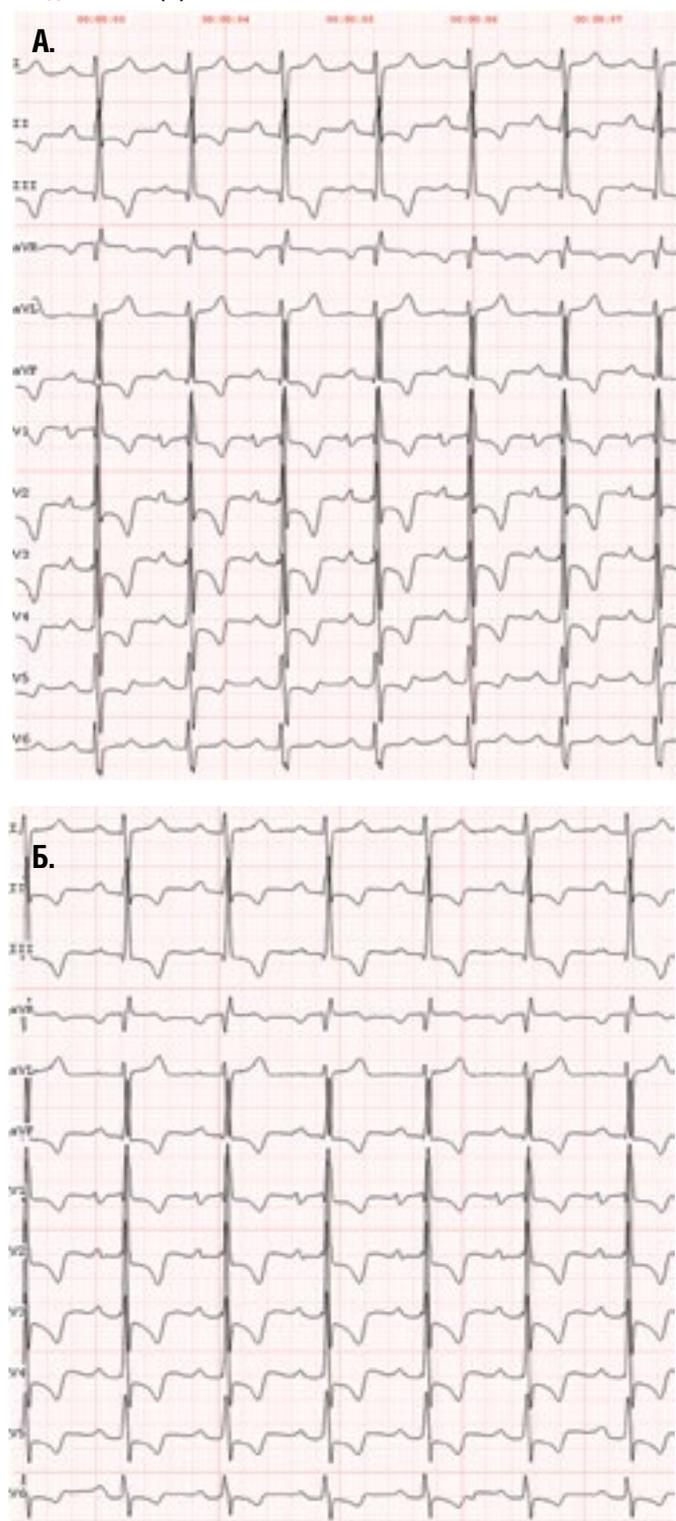
В 2009 г. через 4 мес. после перенесённой на ногах ангины с Т тела 38-39 °С, впервые отметила появление одышки при физической нагрузке. В сентябре 2009 г. при плановой регистрации ЭКГ выявлены выраженные изменения миокарда переднеперегородочной области с переходом на верхушку и заднеинferные отделы, при Эхо-КГ участки гипокинеза и асинхронии ЛЖ, увеличение правых отделов сердца, признаки лёгочной гипертензии, СДЛА 42 мм рт. ст. А сентябре-октябре 2009 г. стационарно обследована в ГКГ МВД России, диагностирован постмиокардитический кардиосклероз, ХСН I, ФК 2. По данным пульмоноскопической сцинтиграфии данных за ТЭЛА не получено, по данным стресс-Эхо-КГ проба положительная: отмечено появление новых зон гипокинеза средних переднеперегородочного и заднеперегородочного сегментов ЛЖ. При ангиосцинтиграфии миокарда данных за очаговое поражение миокарда не получено. Лёгочная гипертензия расценивалась в рамках поражения миокарда, рекомендовано проведение КАГ. КАГ проведена в ноябре 2009 г., выявлены интактные коронарные артерии; назначена терапия бисопрололом, фозиноприлом; назначенную терапию не принимала. В августе-сентябре 2013 г. находилась на стационарном лечении в ГКГ МВД России, выявлен гидроторакс справа, асцит. По данным сцинтиграфии лёгких нельзя исключить ТЭЛА с поражением субсегмента 3 сегмента левого лёгкого, Д-димер 3180, СДЛА по данным Эхо-КГ 80 мм рт. ст., в круге дифференциально-диагностического поиска рассматривалась первичная лёгочная гипертензия, АФС, рестриктивная кардиомиопатия (диагноз не нашёл подтверждения). Больной начата терапия варфарином 3 таб./сут, диуретическая терапия диурвером 10 мг/сут, верошпироном 50 мг/сут, карведилолом 3,125 мг x 2 раза/сут.

В октябре 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 отёки нижних конечностей. При объективном осмотре больной состояние тяжелое, ИМТ=22кг/м<sup>2</sup>, акроцианоз кожных покровов. В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с жёстким оттенком, ЧДД – 17 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный, акцент II тона над лёгочной артерией; АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 67 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 2 см. Отёки голеней и стоп.

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



По данным ЭКГ выявлен синусовый ритм с ЧСС 80 ударов в мин., отклонение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого желудочка, изменение предсердного компонента по типу р-mix. Блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блокада 1 степени (рис. 1, А). По результатам рентгенографии органов грудной клетки: лёгкие без инфильтративных изменений; лёгочный рисунок незначительно усилен за счёт интерстициального компонента, обеднён на периферии за счёт сосудистого компонента. Выявлены признаки ЛГ: по-

вышение коэффициента Мура до 45%, коэффициента Люпи – до 37%. Корни лёгких расширены, ширина правого корня 17 мм. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 64%. Заключение: лёгочная артериальная гипертензия (рис. 2). По результатам ЭхоКГ было выявлено расширение правых отделов сердца: увеличение переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) до 4,5 см, площади правого предсердия (СПП) до 29 см<sup>2</sup>; гипертрофия миокарда ПЖ: толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) – 0,72 см, дилатация лёгочной артерии (ЛА) до 3,1 см, недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени, расчётное СДЛА составило 95 мм рт. ст. (рис. 3, А). В клиническом и биохимическом анализах крови без особенностей. Тест на ВИЧ-инфекцию отрицательный. Д-димер крови в пределах нормальных значений (табл. 1).

**Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки в динамике**



На 3 этапе диагностики для установления клинического класса ЛГ пациентке было проведено исследование функции внешнего дыхания: жизненная ёмкость лёгких соответствует возрасту, отсутствуют изменения по обструктивному и рестриктивному типу. По результатам вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких данных за перенесённую ТЭЛА не получено.

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

	10.2013 г.	11.2014 г.	Норма
NT-proBNP	950	170	0-100 пг/мл
АлТ	23	25	3-40 Ед/л
АсТ	22	24	3-34 Ед/л
ГГТ	305	61	10-64 Ед/л
ЛДГ	350	357	218-435 Ед/л
ЩФ	241	182	100-460 Ед/л
Общий билирубин	32.3	21.6	1.7-20.5 мкмоль/л
Общий белок	73	72	64-83 г/л
Глюкоза	6.07	5.85	3.5-5.8 ммоль/л
Креатинин	84.7	77.4	62-115 мкмоль/л
Мочевина	8.2	6.5	1.7-8.3 ммоль/л
Калий	4.2	4.1	3.5-5.3 ммоль/л
Натрий	136	139	138-153 ммоль/л
D-димер	0.22	0.1	0.0-0.50 мкг/л
Гемоглобин	13.8	13.5	12-16 г/дл
Лейкоциты	7.6	1.0	4.8-10.8 тыс/л

Для 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).

По её результатам были выявлены признаки высокой ЛГ: СДЛА составило 98 мм рт. ст., диастолическое давление в лёгочной артерии (ДДЛА) = 39 мм рт. ст., среднее (ср.ДЛА) = 63 мм рт. ст., ДЗЛА=11 мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) = 3,4 л/мин, лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – 1223 дин\*сек/см<sup>5</sup>. Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения, такие как простагландин E1 и ингаляционный оксид азота. На основании результатов ОФП можно судить о сосудистом резерве пациентов с лёгочной 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 ЛГ и толерантности к физическим нагрузкам) проведены УЗИ печени и желчного пузыря, по данным которого выявлены умеренные диффузные изменения паренхимы печени, венозный застой печени. Для оценки функциональной способности проводился тест 6 минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой степени одышки по шкале Борга. Пройденная дистанция в тесте составила 420 метров, одышка 3 балла (умеренная). Пациентке установлен диагноз: Идиопатическая лёгочная гипертензия. ФК III (ВОЗ). Лёгочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени. НК II А ст. Хронический гастрит, дуоденит. Нефролитиаз правой почки. Киста Беккера.

С учётом наличия высокой лёгочной гипертензии, отсутствия значимого снижения ДЛА на фоне ОФП с ингаляционным оксидом азота (проба отрицательная), наличия III ФК (ВОЗ) больной рекомендовано добавить к основной терапии

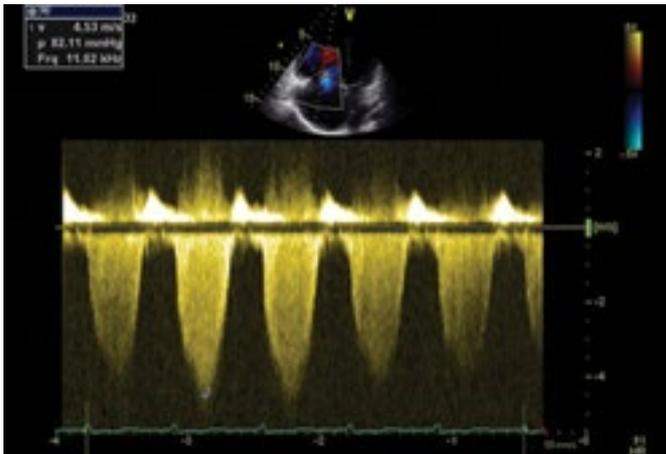
препарат патогенетической терапии из группы ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 – силденафил в дозе 60 мг/сут. Препаратом выбора является силденафил потому, что у пациентки по данным обследования выявлены диффузные изменения печени, гипербилирубинемия.

Таким образом, при выписке были рекомендованы следующие препараты: силденафил 60 мг в сутки, варфарин 2,5 мг по 3 таб. (целевые значения МНО 1,5-2,5), спиронолактон 50 мг в сутки, торасемид 5 мг или фуросемид 40 мг натошак под контролем веса и диуреза.

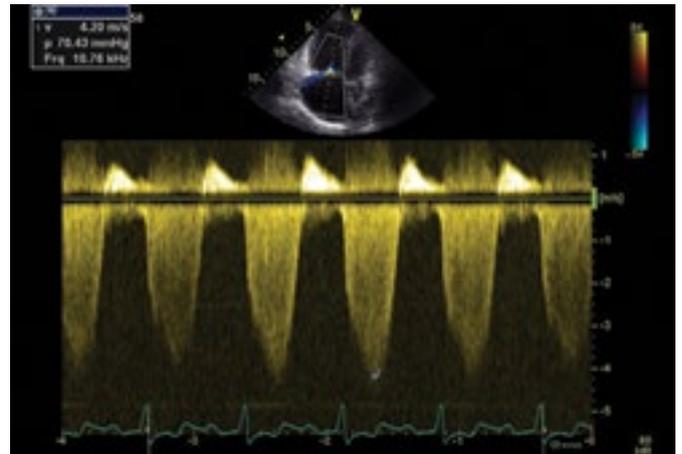
При госпитализации в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова в ноябре 2014 г. пациентка отмечала улучшение общего состояния, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение одышки. В Т6МХ пройденная дистанция составила 500 м (на 80 м больше, чем в первую госпитализацию). При ЭКГ сохранялись признаки гипертрофии правого желудочка (рис. 1, Б). По данным ЭхоКГ отмечалось снижение СДЛА с 95 мм рт. ст. до 82 мм рт. ст., сокращение размера правого желудочка в виде уменьшения ПЗР с 4,5 см до 4,4 см, уменьшение индекса эксцентричности с 1,78 см до 1,47 см, а также увеличение КДР левого желудочка с 3,3 до 3,6 см. (рис. 3, Б). Пациентке была проведена катетеризация правых отделов сердца. Давление в лёгочной артерии составило 61/16/32 мм рт. ст. (сист/диас/сред). В лабораторных тестах отмечается снижение уровня NT-proBNP с 950 пг/мл до 170 пг/мл (табл. 1). По данным проведённого обследования больной на фоне терапии силденафилом 60 мг/сутки в соответствии с критериями оценки больных с ЛГ отмечались признаки, свидетельствующие о лучшем прогнозе заболевания по сравнению с состоянием от октября 2013г. По результатам динамического наблюдения за больной был установлен диагноз: Идиопатическая лёгочная гипертензия. ФК I-II (ВОЗ). Лёгочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени. Хронический гастрит, дуоденит. Нефролитиаз правой почки.

**Рисунок 3. Данные ЭхоКГ от 10. 2013 г. (А, до лечения) в сравнении с результатами от 11. 2014 г. (Б, после лечения)**

Показатели градиента давления на ТК (мГдсТК) и расчётное давление в ЛА (СДЛА):



**А. мГдсТК ~ 64 мм рт. ст., СДЛА= 82 мм рт. ст.**



**Б. мГдсТК ~ 64 мм рт. ст., СДЛА= 70 мм рт. ст.**

Базальный размер ПЖ:

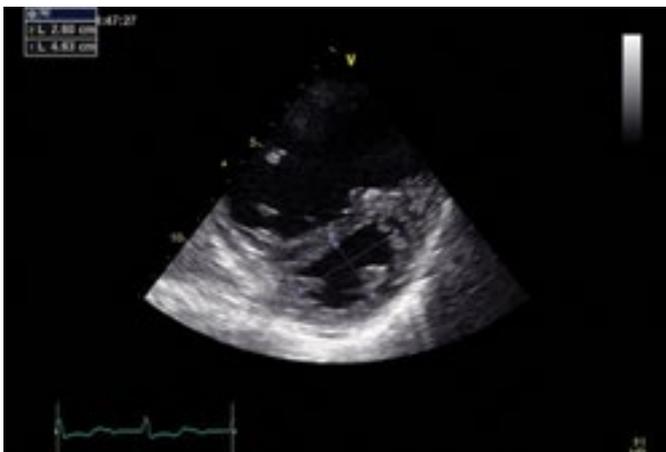


**А. Базальный размер ПЖ=5,2**

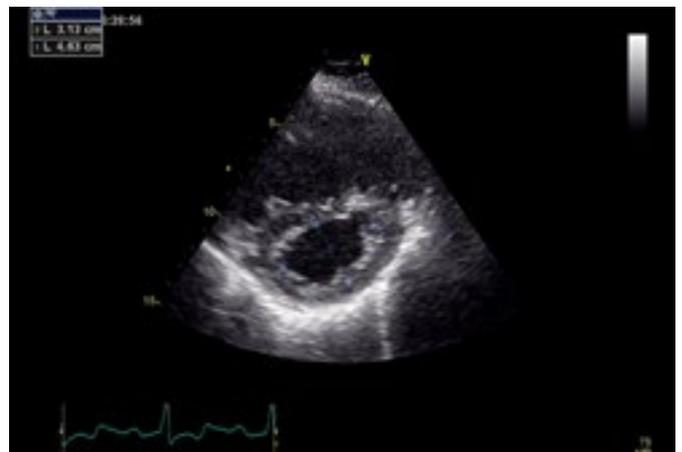


**Б. Базальный размер ПЖ=4,8**

Соотношение двух ортогональных коротких осей ЛЖ на уровне папиллярных мышц по короткой оси ЛЖ (индекс эксцентricности):



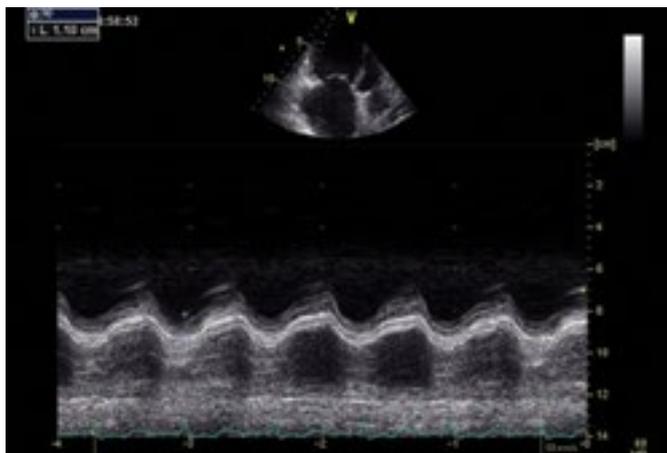
**А. Индекс эксцентricности = 1,78 см**



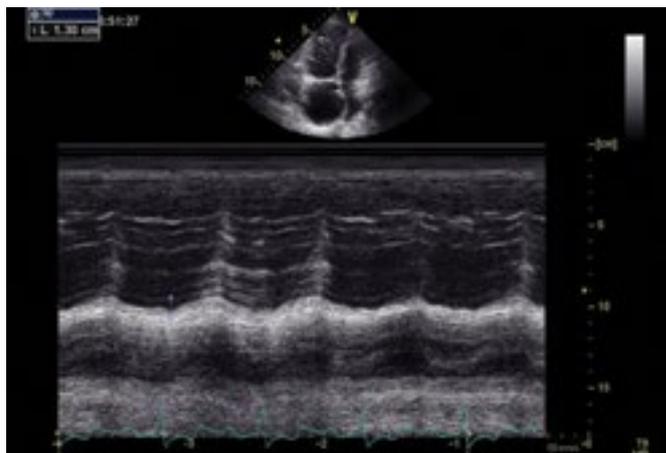
**Б. Индекс эксцентricности = 1,47 см**

Рисунок 3. Данные ЭхоКГ от 10. 2013 г. (А, до лечения) в сравнении с результатами от 11. 2014 г. (Б, после лечения)

Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE):



А. TAPSE= 1,1 см



Б. TAPSE= 1,3 см

Ранняя диагностика ИЛГ, своевременное назначение ЛАГ-специфической терапии, тщательное наблюдение за клиническими гемодинамическими показателями является залогом решения диагностических и лечебных задач, улучшения показателей выживаемости этой категории больных. Таким образом, 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 ИЛГ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение лёгочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Прил. 2). 2007;
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the EGS and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
4. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная лёгочная гипертензия. М., 1991.
5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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: 2493–537

6. 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.
7. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевт. архив.* 2014; 86 (9): 4–23