

# Синдром легочной гипертензии у больных дилатационной кардиомиопатией: возможности силденафила на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности

Абдуллаев Т. А., Ахматов Я. Р., Бекбулатова Р. Ш., Ганиева Н. П.

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

**Цель.** Оценить клинко-гемодинамическую эффективность силденафила на фоне базисной терапии у больных идиопатической и правожелудочковой (ПЖ) дилатационной кардиомиопатиями (ДКМП).

**Материал и методы.** Включены 59 больных с идиопатической ДКМП. Все пациенты были разделены на 2 группы: I (n=28); муж/жен 15/13; 46,9 ± 11,4 года, и II (n=31); муж/жен 17/14; 46,3 ± 15,4 года. Количество пациентов с ПЖ ДКМП в каждой группе составило 10 (35,7%) и 13 (41,9%), соответственно. Проводились: оценка клинического статуса по ШОКС, тест 6-минутной ходьбы, стандартная ЭКГ, эхокардиография трансторакальным доступом. Пациентам I группы дополнительно к базисной терапии хронической сердечной недостаточности назначали препарат силденафил в индивидуально подобранной дозе — в среднем 45,8 ± 12,5 мг/сут. Длительность исследования составила 6 мес.

**Результаты.** Женщины, составляя 45,7% в целом, значительно преобладали среди больных с ПЖ ДКМП. По итогам лечения получен регресс средней суммы баллов по ШОКС на 30,1% и 40,8%, и прирост длины дистанции по тесту 6-минутной ходьбы на 50,1% и 45,8% у больных I и II групп, соответственно. На фоне комбинированной терапии силденафилом отмечено достоверное снижение уровня систолического давления в легочной артерии больных I группы на 23,8% (p=0,031), что, в свою очередь, способствовало

снижению конечно-диастолического давления в полости ПЖ и увеличению фракции выброса ПЖ на 6,3%. У больных I группы отмечено увеличение диастолического резерва ПЖ за счет улучшения активной  $V_e$  на 29,1% (p=0,01) и  $V_a$  на 54,3% (p=0,03), повлекшее уменьшение соотношения  $V_e/V_a$  на 38% (p<0,05). Оценка функции внешнего дыхания показала, что комбинированная терапия силденафилом способствовала значимому повышению индексов Тиффно и Генслера на 23,4% и 12,3%, соответственно, (оба p<0,05).

**Заключение.** Синдром легочной гипертензии в большинстве случаев имеет место как у больных с идиопатической, так и ПЖ ДКМП. Дополнительное назначение силденафила способствует уменьшению выраженности симптомов хронической сердечной и дыхательной недостаточности, улучшению гемодинамических показателей больных, приводя к существенному снижению показателя систолического давления в легочной артерии.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, дилатационная кардиомиопатия, силденафил.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 51–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-51-57>

Поступила 31/08-2015

Принята к публикации 02/11-2015

## Pulmonary hypertension syndrome in dilation cardiomyopathy patients: sildenafil application to common treatment of chronic heart failure

Abdullaev T. A., Akhmatov Ya. R., Bekbulatova R. Sh., Ganieva N. P.  
Republic Specialized Center for Cardiology. Tashkent, Uzbekistan

**Aim.** To assess clinical and hemodynamic efficacy of sildenafil at the background of basic therapy in patients with idiopathic and right ventricular (RV) dilated cardiomyopathy.

**Material and methods.** Totally, 59 patients with idiopathic DCMP included. All patients were selected to 2 groups: I (n=28); M/F 15/13; 46,9 ± 11,4 y.o., and II (n=31); M/F 17/14; 46,3 ± 15,4 y.o. Number of patients with RV DCMP in each group was 10 (35,7%) and 13 (41,9%), resp. They underwent clinical status assessment by SCAHF, 6-minute walking test, standard ECG, echocardiography via transthoracic approach. Patients of the 1st group additionally to basic therapy of heart failure were prescribed sildenafil in individual dosage — mean 45,8 ± 12,5 mg/day. Duration of the study was 6 months.

**Results.** Women, consisting 45,7% in general, significantly predominated among patients with RV DCMP. By the results of the study

there was regression of the mean points by SCAHF by 30,1% and 40,8%, increase of 6-minute distance by 50,1% and 45,8% in patients of I and II groups, respectively. At the background of sildenafil addition, there was significant decrease of systolic pressure in pulmonary artery in I group by 23,8% (p=0,031), that helped to decrease end-diastolic pressure in RV chamber and increased RV ejection fraction by 6,3%. In I group patients there was increase of diastolic reserve of RV due to improvement of active  $V_e$  by 29,1% (p=0,01) and  $V_a$  by 54% (p=0,03), that led to a decrease of  $V_e/V_a$  ratio by 38% (p<0,05). The assessment of spirometry showed that combination therapy by sildenafil led to significant increase of Tiffeneau and Gaensler indexes by 23,4% and 12,3%, resp. (both p<0,05).

**Conclusion.** Pulmonary hypertension syndrome in most cases is present in patients with either idiopathic or RV DCMP. Additional

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +99897-735-18-18; +99871-237-34-12

e-mail: dr.yashin@mail.ru

[Абдуллаев Т. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории некоронарогенной патологии миокарда и сердечной недостаточности, Ахматов Я. Р.\* — м.н.с. лаборатории, Бекбулатова Р. Ш. — с.н.с. лаборатории, Ганиева Н. П. — к.м.н., заведующая отделением сердечной недостаточности].

prescription of sildenafil contributes to the decrease of heart failure and respiratory failure severity symptoms and to improvement of hemodynamical signs, leading to significant decrease of systolic pressure in pulmonary artery.

**Key words:** pulmonary hypertension, dilated cardiomyopathy, sildenafil.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 51–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-51-57>

ДАД — диастолическое артериальное давление, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПЖ ДКМП — правожелудочковая дилатационная кардиомиопатия, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СТ — стандартная терапия, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФВД — функция внешнего дыхания, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5 типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цГМФ — циклический гуанизинмонофосфат, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, Va — поздний пик диастолической волны, Ve — ранний пик диастолической волны, Ve/Va — отношение ранних и поздних пиков диастолической волны, V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> — эквивалентное соотношение вентиляции легких для диоксида углерода.

Дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца 2006г, определяют как неоднородную группу заболеваний миокарда, вызываемых различными причинами, многие из которых — генетические, связанных с нарушением механической и/или электрической функции, что обычно, хотя и не обязательно, сопровождается патологической гипертрофией или дилатацией желудочков [1]. Клинико-морфологической особенностью ДКМП, характеризующей также тяжесть заболевания, является поражение как левых, так и правых отделов сердца с развитием тотальной сердечной недостаточности. Дополнительно отягощает состояние больных развитие синдрома легочной гипертензии (ЛГ) вторичного характера, приводящего к перегрузке правых отделов сердца. В качестве основных механизмов развития этого синдрома у больных ДКМП принято рассматривать снижение насосной функции сердца, повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ), способствующих развитию застоя в малом круге кровообращения [2, 3]. Проблема перегрузки правых отделов сердца с их дилатацией остро стоит у больных с, так называемой, правожелудочковой (ПЖ) ДКМП (в литературе — ДКМП с преимущественным поражением ПЖ) [4, 5]. Известно, что терапия таких больных представляет значительные сложности ввиду быстрого развития рефрактерной недостаточности ПЖ, в т.ч. из-за его сравнительно низких компенсаторных возможностей, нарушений функции печени и пароксизмальных нарушений ритма сердца, а прогноз больных остается крайне неблагоприятным даже на фоне оптимальной патогенетической терапии [6].

Вышесказанное обуславливает целесообразность дополнительного фармакологического воздействия на синдромы, являющиеся результатом патологического ремоделирования и тяжелой дисфункции миокарда. В этом плане, представляет интерес препарат силденафил — мощный селективный ингибитор циклический гуанизинмонофосфат (цГМФ)-зависимой фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), вызывающий снижение легочного сосудистого сопротивления и уменьшение давления в ПЖ. К настоящему времени уже накоплен достаточный

опыт, демонстрирующий хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных врожденными пороками сердца, в основном идиопатической ЛГ, сосудистой этиологии, и в результате патологии дыхательной системы. Исследования последних лет демонстрируют, что ФДЭ-5 имеет точки приложения в клетках легочных и коронарных артерий, венозных сосудах и кардиомиоцитах [7, 8]; это, возможно, позволит определить новые показания к применению ингибиторов ФДЭ-5 у больных идиопатической ДКМП, осложненной ЛГ.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинико-гемодинамической эффективности силденафила на фоне базисной терапии у больных с идиопатической и ПЖ ДКМП.

## Материал и методы

В исследование включены 59 больных с идиопатической ДКМП (27 женщин и 32 мужчин; средним возрастом  $46,4 \pm 13,7$  лет). При этом 23 (38,9%) больных страдали ПЖ ДКМП. Диагнозы ДКМП и ПЖ ДКМП устанавливались согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ/МОФК 1995г, а также дополнительных диагностических критериев [9].

Методом случайного распределения все пациенты были разделены на 2 группы: I (n=28) — муж/жен 15/13;  $46,9 \pm 11,4$  года и II (n=31) — муж/жен 17/14;  $46,3 \pm 15,4$  года. Количество пациентов с ПЖ ДКМП в каждой группе составило 10 (35,7%) и 13 (41,9%), соответственно.

Комплекс диагностических методов обследования помимо объективного осмотра включал: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), стандартную ЭКГ в 12 отведениях. Клинический статус больных оценивали по ШОКС (Шкале оценки клинического состояния) в модификации Мареева В. Ю. Трансторакальную эхокардиографию (Siemens Sonoline verso pro) проводили в покое по общепринятой методике с определением объемных и линейных параметров сердца, с вычислением сократительной способности миокарда ЛЖ по методу Teicholz. Для вычисления фракции выброса (ФВ) ПЖ пользовались формулой, предложенной Levine R, et al. 1984:  $RVEF\% = (RVVd - RVVs) / RVVd \cdot 100$ , где RVEF% — ФВ ПЖ, RVVd — объем ПЖ в диастолу, RVVs — объем ПЖ в систолу. Помимо указанного, оценивалась также функция внешнего дыхания больных КМП на портативном микропроцессорном спирографе СМП-21/01-“Р-Д” (Россия).

Стандартная терапия (СТ) больных кардиомиопатиями (КМП) включала: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II

(в случае непереносимости первых), β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные препараты и антикоагулянты в оптимально подобранных дозировках. Пациентам I группы дополнительно к базисной терапии назначали препарат силденафил в индивидуально подобранной дозе — от 25 до 75 мг/сут.; в среднем — 45,8±12,5 мг/сут. Исходно группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-гемодинамическим показателям, функциональному классу (ФК) и продолжительности ХСН, набору и средним дозам препаратов стандартной терапии (СТ). Длительность исследования составила 6 мес.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ “Biostatics for windows, версия 4,03”. Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное (стандартное) отклонение (SD). Для анализа достоверности различий по качественным признакам использовали критерий χ<sup>2</sup>. Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Данные представлены в виде M±SD. Различия считали статистически достоверными при p<0,05.

## Результаты

Пациентов включали в исследование после установления диагноза, либо во время очередной госпитализации в отделение сердечной недостаточности и некоронарогенной патологии миокарда РСЦК (Республиканский специализированный центр кардиологии). После подбора СТ ХСН, больным I группы дополнительно назначался силденафил, титруя дозы с 12,5 мг/сут. в три приема, прием которого больные продолжали по выписке. Большинство больных к моменту включения в исследование характеризовались тяжелым состоянием, не выявляя межгрупповых различий, о чем свидетельствуют средние ФК ХСН (NYHA) и количество баллов по ШОКС; указанные показатели составили 2,87±0,53 и 9,3±2,7 баллов vs 2,85±0,52 и 10,1±3,2 баллов, соответственно для больных I и II групп (таблица 1).

Обращает на себя внимание довольно высокие показатели продолжительности заболевания к моменту установления окончательного диагноза

>2 лет как в I, так и II группах. Гендерное распределение пациентов показало, что женщины составляли 45,7% в целом по группе, значительно преобладали среди больных с ПЖ ДКМП.

Оценка эффективности терапии через 6 мес. исследования осуществлялась также в условиях отдела некоронарогенной патологии миокарда и СН. Необходимо отметить, что только 1 (3,5%) пациент не завершил исследование, ввиду непереносимости препарата силденафил: развитие побочных действий — головные боли, головокружение, препарата.

Анализ клинического состояния больных, оцененное с помощью ШОКС показал, что средняя сумма баллов регрессировала у больных обеих групп на 30,1% и 40,8% (оба p<0,05), соответственно, (таблица 2).

Уменьшение степени выраженности симптомов ХСН ожидаемо привело к возрастанию толерантности к физической нагрузке, проявляющееся увеличением длины пройденной дистанции по ТШХ. Прирост показателя у больных обеих групп составил 50,1% и 45,8%, соответственно, статистически значимого характера. К окончанию 6-месячного периода исследования для больных ДКМП в среднем был

Таблица 1

Половозрастная и клинико-анамнестическая характеристика больных ДКМП

Показатель	Группы		χ <sup>2</sup> ; p
	I (n=28)	II (n=31)	
Средний возраст, лет	46,9±11,4	46,3±15,4	0,86
Мужчин, n	15	17	0,27; 0,8
Женщин, n	13	14	0,8
Продолжительность ХСН, мес.	26,12±12,3	25,17±12,6	0,7
Больные с ПЖ ДКМП, n	10	13	0,049; 0,8
Средний ФК ХСН	2,87±0,53	2,85±0,52	0,88
Количество баллов по ШОКС	9,3±2,7	10,1±3,2	0,3
ТШХ, м	206,7±80,3	204,3±101,5	0,92
Средняя доза силденафила, мг/сут.	47,4±18,7		

Таблица 2

Динамика клинико-гемодинамических показателей больных ДКМП на фоне терапии

Показатель	Группы			
	I (n=28)		II (n=31)	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
ШОКС, баллов	9,3±2,7	6,5±2,4*	9,8±3,2	5,8±3,3*
ТШХ, метров	206,7±80,3	306,2±119,8*	204,3±101,5	290,8±103,1*
Средний ФК ХСН	2,87±0,53	2,11±0,57*	2,85±0,52	2,08±0,58*
ЧСС, уд/мин	98,7±11,2	82,4±8,8*	96,6±13,7	84,2±10,8*
САД, мм рт.ст.	106,9±16,4	101,7±9,1	105,4±7,3	102,3±6,9
ДАД, мм рт.ст.	71,8±9,9	66,3±6,2	76,1±11,1	63,2±8,4

Примечание: \* — p<0,05 при сравнении значений внутри группы.

Таблица 3

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики больных ДКМП на фоне терапии

Показатель	Группы		Группы	
	I (n=28)	II (n=31)	I (n=28)	II (n=31)
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
КДО <sub>ЛЖ</sub> , мл	230±117	222,4±126,5	232,9±86,17	226,6±109
КСО <sub>ЛЖ</sub> , мл	149±92,1	134,8±94,5	140,7±74,8	135,4±84,4
ФВ <sub>ЛЖ</sub> , %	42,2±20,1	45,2±18,6	43,4±17,3	45,8±17,6
ЛП, мм	43,7±9,2	40,6±10,8	44,1±10,4	40,9±12,1
Ve/Va <sub>ЛЖ</sub>	1,7±0,7	1,4±0,6	1,7±1,1	1,4±0,5
ПЖ, мм	47,5±10,2	41,3±8,3*	45,5±11,4	42,9±11,05
ПП, мм	47,9±9,9	43,2±8,2*	48,2±8,7	46,5±6,5
ФВ <sub>ПЖ</sub> , %	36,6 ±6,2	42,9±5,8*	37,6±8,3	39,4±9,1
Ve/Va <sub>ПЖ</sub>	2,1±1,2	1,3±0,2*	2,4±0,9	1,6±0,3*†
СДЛА, мм рт.ст.	48,2±11,2	36,7±5,8*	43,9±16,1	39,7±8,5

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении значений внутри группы, † —  $p < 0,001$ , для межгрупповых различий. КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ПП — правое предсердие,  $Ve/Va_{ЛЖ}$  — отношение ранних и поздних пиков диастолической волны ЛЖ,  $Ve/Va_{ПЖ}$  — отношение ранних и поздних пиков диастолической волны ПЖ.

характерен II ФК ХСН (NYHA). Оценка показателей центральной гемодинамики больных выявила, что прием препаратов СТ ХСН, в т.ч. с дополнением ее силденафилом, при тщательном титровании не вызывал прогрессирования гипотонии. У больных обеих групп отмечалась лишь некоторая незначительная тенденция к снижению систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). У пациентов I и II групп проведенная терапия способствовала снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое на 6,4% ( $p=0,17$ ) и 12,8% ( $p=0,03$ ), соответственно, при этом статистически значимая динамика зарегистрирована у больных ДКМП, принимающих дополнительно силденафил.

Согласно задачам исследования, также оценивались параметры внутрисердечной гемодинамики больных КМП. Исходно пациенты обеих групп характеризовались выраженными изменениями показателей, свидетельствующих о степени тяжести патологического ремоделирования больных ДКМП. При этом выявлялись дилатация и признаки дисфункции как левого, так и правого отделов сердца. Средние значения ФВ ЛЖ и ПЖ у больных I и II групп составили 42,2±20,1% и 36,6±6,2% vs 43,4±17,3% и 37,6±8,3%, соответственно, (таблица 3). Обращает на себя внимание такой индексированный показатель, как систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в покое у исследуемых больных. Средние значения СДЛА, составляя 48,2±11,2 мм рт.ст. и 43,9±16,1 мм рт.ст., соответственно ( $p > 0,05$ ), более чем на 30% превышали значения нормы, характеризуя наличие умеренной ЛГ.

Повторное обследование больных по итогам 6-месячного наблюдения выявило следующее. На фоне комбинированной терапии силденафилом отмечено достоверное снижение уровня СДЛА больных I группы на 23,8% — с 48,2±11,2

до 36,7±5,8 мм рт.ст. ( $p=0,031$ ), что, в свою очередь, способствовало снижению конечно-диастолического давления в полости ПЖ и увеличению ФВ ПЖ на 6,3% также статистически значимого. У пациентов, находящихся на приеме СТ, отмечена тенденция к снижению СДЛА до 9,5% ( $p=0,242$ ). Данные изменения, в свою очередь, вызывая увеличение сердечного выброса, способствовали снижению правопредсердно-правожелудочкового градиента давления и улучшению “предсердной надбавки” правого предсердия, вследствие чего увеличился его вклад в диастолическое наполнение ПЖ. Помимо этого, у больных I группы отмечено увеличение диастолического резерва ПЖ за счет улучшения активной  $Ve$  (ранний пик диастолической волны) на 29,1% — с 0,79±0,17 до 0,56±0,21 ( $p=0,01$ ) и  $Va$  (поздний пик диастолической волны) на 54,3% — с 0,29±0,31 до 0,52±0,12 ( $p=0,03$ ) пассивной релаксации стенок, повлекшее уменьшение соотношения  $Ve/Va_{ЛЖ}$  на 38% ( $p < 0,05$ ). У пациентов, находившихся на СТ ХСН, также отмечена тенденция к улучшению аналогичных показателей эхокардиографии, не будучи статистически значимым, за исключением линейного размера левого предсердия, который продемонстрировал уменьшение на 7,2%. Возвращаясь к пациентам I группы, можно отметить, что снижение объемной перегрузки правых отделов сердца по итогам комбинированной терапии способствовало улучшению диастолической функции ЛЖ.  $Ve/Va_{ЛЖ}$  снизился на 17,6% ( $p=0,002$ ) за счет уменьшения  $Ve$  на 9,6% — с 0,73±0,2 до 0,66±0,3 ( $p=0,54$ ) и увеличения  $Va$  на 35,5% — с 0,31±0,2 до 0,42±0,2 ( $p=0,22$ ). При этом такая динамика сопровождалась некоторым улучшением систолической функции ЛЖ — прирост ФВ ЛЖ на 8,5%, не достигая уровня статистической значимости.

Оценка показателей ФВД больных сравниваемых групп

Показатель	Группы			
	I (n=28)		II (n=31)	
	Исходно	6 мес.	Исходно	6 мес.
ЖЕЛ	57,7±11,6	62±13	56,3±8,3	59±8,7
ФЖЕЛ	53,17±9,21	57,25±9,47	54,28±9,37	59,23±9,65
ОФВ1	45,67±9,37	52,25±9,50*	46,53±9,23	57,42±9,26*
ОФВ1/ЖЕЛ	73,26±12,01	79,86±12,23*	72,33±11,03	75,11±11,34
ОФВ1/ФЖЕЛ	85,74±12,07	96,32±12,25*	85,56±10,57	90,24±12,64
МОС 25, л/с	36,2±16,8	43,4±17,9*	31,9±9,04	34,3±8,3†
ПОС, л/с	38,6±11,3	48,1±14,9*	39,4±11,6	40,9±10,9†

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении значений внутри группы, † —  $p < 0,05$ , для межгрупповых различий. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ, ОФВ1 — объем форсированного выдоха, ОФВ1/ЖЕЛ — индекс Тиффно, ОФВ1/ФЖЕЛ — индекс Генслера, МОС25 — максимальная объемная скорость в точке 25%, ПОС — пиковая скорость выдоха.

Наряду с вышеописанными результатами, для изучения симптомов застоя в малом кругу кровообращения, проводили оценку функции внешнего дыхания (ФВД) больных, включенных в исследование, по результатам спирометрии (таблица 4).

У пациентов с ДКМП имели место нарушения ФВД, характеризующиеся как рестриктивные. На фоне комбинированной терапии силденафилом отмечено значимое повышение индексов Тиффно и Генслера на 23,4% и 12,3%, соответственно (оба  $p < 0,05$ ). При этом, указанные показатели ФВД по итогам терапии оказались достоверно выше аналогичных индексов сравниваемой группы на 17,6% и 26,5%, соответственно, (оба  $p < 0,05$ ) (таблица 4). Дополнительное назначение силденафила также способствовало приросту пиковых и мгновенных объемных скоростей, косвенно отражающих уменьшение застоя в малом кругу кровообращения.

## Обсуждение

Внимание на проблему синдрома ЛГ ранее стереотипно акцентировали лишь у больных с пороками сердца, хроническими обструктивными заболеваниями легких и идиопатической ЛГ. Однако позже было доказано, что вторичная ЛГ имеет место у 68-78% больных с систолической ХСН и, в большинстве случаев, может сопровождаться с дисфункцией ПЖ [10]. Одной из причин развития данного осложнения помимо особенностей межжелудочкового взаимодействия является дисфункция эндотелия, роль которой неоспорима с точки зрения современных представлений о патогенезе ХСН. С этих позиций оправдано применение селективных NO-опосредованных вазодилататоров у больных с ХСН, способствующих снижению легочного сосудистого сопротивления и увеличению сердечного индекса без значимого влияния на системную гемодинамику. К данной группе можно отнести ингибиторы ФДЭ-5, к числу которых относится силденафил, которые посредством торможения распада цГМФ,

тем самым способствуют вазодилатации, в т.ч. легочных сосудов. Было проведено собственное исследование по изучению эффективности силденафила у больных неишемической ХСН и сопряженной с ЛГ.

По результатам проведенного исследования комбинированная терапия силденафилом на фоне СТ способствовала уменьшению клинических проявлений ХСН, уменьшению среднего ФК ХСН, количества баллов по ШОКС, при увеличении толерантности к физической нагрузке. При этом отмечено, что динамика указанных показателей имела более выраженный характер, чем в группе сравнения. В двойном плацебо-контролируемом, рандомизированном, перекрестном исследовании [11], в котором назначали фиксированную дозу силденафила 50 мг/сут. 23 больным с ХСН, использовали ТШХ. Силденафил уменьшал прирост ЧСС во время прохождения теста, увеличивал пиковую концентрацию кислорода и время выполнения нагрузки. Помимо этого, авторы также отмечают, что у больных с ХСН с ФВ ЛЖ  $< 25\%$  прием 25-50 мг/сут. силденафила приводил к снижению давления в ЛА и давления заклинивания ЛА — на 28%, легочно-сосудистое сопротивление — на 36%, а также приводил к увеличению сердечного индекса на 17%. Результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, проведенного учеными из Миланского университета, показали, что силденафил также улучшал вентиляционно-перфузионные отношения ( $V_E/VC0_2$ ) и увеличивал реактивную гиперемия плечевой артерии на 33,3%, не влияя на сердечный индекс, давление заклинивания ЛА и ФВ ЛЖ [12]. Такие результаты оказались созвучны с полученными в исследовании [13] с включением 13 больных с тяжелой ХСН. Дополнительное назначение 50 мг/сут. силденафила способствовало увеличению пиковой концентрации кислорода, толерантности к физической нагрузке, улучшению соотношения  $V_E/VC0_2$  и функции ПЖ [13].

Действие ингибиторов ФДЭ-5 на АД исследовано достаточно подробно, т.к. гипотензия изначально рассматривалась в качестве наиболее опасного побочного эффекта у данного класса препаратов, которые, относятся к числу вазодилататоров. Результаты проведенных исследований показывают, что применение ингибиторов ФДЭ-5 приводит к снижению как САД, так и ДАД в среднем не более чем на 10 мм рт.ст. [14]. Этот результат нашел подтверждение в представленном исследовании, где выявлено снижение САД на 6,7% и ДАД на 4,4%. При этом, во всех случаях гипотония, потребовавшая отмены препарата отсутствовала. Прием силденафила на фоне СТ ХСН уменьшал ЧСС в покое на 12,8%, а в группе сравнения на 10,1%, при этом не оказывая негативного влияния на показатели САД и ДАД. Уменьшение ЧСС в покое, возможно, свидетельствует о том, что цГМФ может модулировать пейсмейкерную активность синусового узла у пациентов с ХСН. При этом возможным путем реализации этого механизма является активация высвобождения ацетилхолина, что приводит к брадикардии, а также активация силденафилом продукции депрессорных для центральной нервной системы факторов и подавление симпатической активности.

В настоящем исследовании, у пациентов обеих групп на фоне терапии отмечено снижение СДЛА, при этом в группе больных, находившихся на комбинированной терапии, снижение этого показателя было статистически достоверным. Помимо этого, отмечена тенденция к уменьшению объемных размеров сердца, что сопровождалось улучшением его диастолической и систолической функций. Согласно данным [15] силденафил у пациентов со вторичной ЛГ и дисфункцией ПЖ приводил к снижению давления в ЛА, и улучшал функцию кардиореспираторной системы.

В доступной литературе результатов исследований по применению силденафила у больных ДКМП найти не удалось. Тем не менее, проводились экспериментальные работы, где были показаны эффекты силденафила на моделях животных с индуцированной ДКМП. Для оценки гипотезы позитивного влияния силденафила на функцию ЛЖ, 32 крысы с индуцированной КМП были разделены на 2 группы. Первая получала силденафил per os в дозе 5 мг/кг массы. По результатам 4-месячного наблюдения, у крыс I группы было выявлено достоверное увеличение физической выносливости и уменьшение размеров ЛЖ; конечно-диастолический размер ЛЖ составлял  $10,5 \pm 0,2$  мм vs  $11,7 \pm 0,61$  мм, соответственно, ( $p < 0,05$ ). Морфологически было выявлено, что в группе крыс, получавших силденафил, периваскулярный фиброз был выражен в меньшей степени [16].

Кардиопротективные эффекты силденафила были показаны по результатам исследования, про-

веденного в медицинском центре штата Вирджиния. Самцы мышей были рандомизированы на группы приема доксирубицина и силденафила с доксирубицином. Доза силденафила составила 0,7 мг/кг массы. Результаты помимо проведения электрокардиографического и оценки гемодинамики, основывались на иммуноферментных и гистологических анализах. Было показано, что в группе мышей, которым силденафил назначали параллельно с доксирубицином, в меньшей степени был выражен апоптоз и разрушение десмина, которые привели к развитию ДКМП у мышей второй группы [17]. Аналогичное с представленным по длительности наблюдения исследование проведено итальянскими авторами. В рандомизированное, двойное слепое исследование включили 22 пациента с ХСН ФК II-III (NYHA). Длительность терапии составила 6 мес. Результаты показали значимое улучшение дыхательной функции, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных, на основании чего, в заключении авторов указано, что возможно в будущем рассмотрение дополнения терапии больных ХСН силденафилом [12]. 34 пациента с клинически выраженной ХСН, 53% из которых — с неишемической КМП, были рандомизированы на 2 группы терапии силденафилом в дозе 25-75 мг 3 раза в сут. и плацебо. По результатам 12-недельного исследования отмечено значимое улучшение кардиопульмональной функции больных: уменьшение легочного сосудистого сопротивления на 20% и прирост ФВ ПЖ, оцененной радионуклидным методом с  $33 \pm 3\%$  до  $38 \pm 3\%$  ( $p = 0,03$ ). По окончании непосредственно 3-месячного исследования 29 больных были включены в открытое исследование, где силденафил применялся до 6 мес. По итогам наблюдения выявлено, что в группе терапии силденафилом зарегистрировано меньшее количество госпитализаций по причине ХСН, при этом ни одного случая внезапной смерти не зарегистрировано [13].

## Заключение

Таким образом, синдром ЛГ в большинстве случаев имеет место у больных с идиопатической и ПЖ КМП, отражая комплекс и тяжесть нарушений внутрисердечной гемодинамики. Дополнительное назначение силденафила в дозах 25-75 мг/сут. подобранных медленным титрованием, уже по итогам 6-месячного курса терапии, способствует уменьшению выраженности симптомов ХСН и дыхательной недостаточности, улучшению гемодинамических показателей больных, приводя к существенному снижению показателя среднего давления в ЛА. Силденафил отличается хорошей переносимостью у больных ДКМП, не проявляя нежелательных эффектов взаимодействия с другими препаратами СТ ХСН.

## Литература

1. Barry JM. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is the Gold Standard. *Circulation* 2008; 1: 72-6.
2. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 128: 1623-33.
3. Di Mauro M, Bezante GP, Di Baldassarre A, et al. Functional tricuspid regurgitation: an underestimated issue. Italian Study Group on Valvular Heart Disease Italian Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 707-15.
4. Achmatov YR, Abdullayev TA, Mardanov BU, et al. Prediction of life in patients with the cardiomyopathy of the right ventricle. *Heart failure* 2014; 3: 168-72. Russian (Ахматов Я.Р., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У. и др. Прогноз жизни больных кардиомиопатией с поражением правого желудочка. *Сердечная недостаточность* 2014; 3: 168-72).
5. Kuznetsov AB, Yelagin OS, Sirkin AL. Cardiomyopathy with a primary lesion of the right ventricle. *Cardiology* 2002; 5: 101-4. Russian (Кузнецов А.Б., Елагин О.С., Сыркин А.Л. Кардиомиопатии с преимущественным поражением правого желудочка. *Кардиология* 2002; 5: 101-4).
6. Kumar S, Stevenson WG, John RM. Arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7(2): 221-33.
7. Milger K, Felix JF, Voswinckel R, et al. Sildenafil versus nitric oxide for acute vasodilator testing in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circulation* 2015; 5(2): 305-12.
8. Alekperov RT. Sildenafil in the treatment of Raynaud's syndrome. *Scientific-practical rheumatol* 2009; 3: 38-45. Russian (Алекперов Р.Т. Силденафил в лечении синдрома Рейно. *Науч-практ ревматол* 2009; 3: 38-45).
9. Abdullayev TA, Achmatov YR, Bekbulatova RSh, et al. Clinical and hemodynamic manifestations of right ventricular dilated cardiomyopathy. *J Heart Failure* 2012; 4: 228-32. Russian (Абдуллаев Т.А., Ахматов Я.Р., Бекбулатова Р.Ш. и др. Клинико-гемодинамические проявления правожелудочковой дилатационной кардиомиопатии. *Журнал Сердечная недостаточность* 2012; 4: 228-32).
10. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *JACC* 200; 37: 183-8.
11. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. Sildenafil Effects on Exercise, Neurohormonal Activation, and Erectile Dysfunction in Congestive Heart Failure. A Double-Blind, Pla-cebo-Controlled, Randomized Study Followed by a Prospective Treatment for Erectile Dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-103.
12. Guazzi M, Arena R, Tumminello G, et al. Chronic Sildenafil Therapy Improves Quality of Life, Exercise Oxygen Uptake and Ventilation Efficiency in Stable Heart Failure Patients. *Circulation*. 2006; 114: II\_571-II\_572
13. Gregory DL, Justine L, Janice C. Sildenafil Improves Exercise Capacity, Hemodynamics and Oxygen Uptake in Patients With Systolic Heart Failure. *Circulation* 2007; 115: 59-66.
14. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. On behalf of the SUPER- 2 Study Group Long-term Treatment With Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension. The SUPER-2 Study. *Chest* 2011; 140 (5): 1274-83.
15. Ng J, Finney SJ, Shulman R, et al. Treatment of pulmonary hypertension in the general adult intensive care unit: a role for oral sildenafil? *Br J Anaesth* 2005;94(6):774-7.
16. Kyung-Hee K, Yong-Jin K, Jung-Hun O. Long-Term Effects of Sildenafil in a Rat Model of Chronic Mitral Regurgitation. Benefits of Ventricular Remodeling and Exercise Capacity. *Circulation* 2012;125:1390-401.
17. Patrick WF, Fadi S, Anindita D, et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 111: 1601-10.