

Н.А. ЦАРЕВА, к.м.н., С.Н. АВДЕЕВ, д.м.н., профессор
НИИ пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва

ИНГИБИТОР ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5 В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Легочная артериальная гипертензия — редкое и тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию фатальной правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [16, 17, 31]. Легочная гипертензия может возникнуть как изолированно (идиопатическая легочная артериальная гипертензия), так и в качестве осложнения какого-либо системного процесса (например, системного склероза или склеродермии) [18]. Основным критерием легочной гипертензии является повышение среднего давления в легочной артерии (Ppa) выше 25 мм рт. ст. в покое [4, 5].

Ключевые слова: легочная гипертензия, сердечная недостаточность, силденафил

Современная классификация легочной гипертензии охватывает все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии, и включает 5 основных групп легочной гипертензии в зависимости от причин ее возникновения. Последняя классификация легочной гипертензии датирована 2008 г. и была утверждена на международном симпозиуме по легочной гипертензии (США, штат Калифорния, Дана Пойнт). Однако она была дополнена на последнем Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, который состоялся в Ницце в феврале 2013 г.

Классификация легочной гипертензии (Ницца, 2013)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):
 - 1.1. Идиопатическая ЛАГ.
 - 1.2. Наследственная ЛАГ:
 - 1.2.1. BMPR 2.
 - 1.2.2. ALK 1 (включая наследственную телеангиоэктазию), SMAD9, CAV1, KCNK3.
 - 1.2.3. Неизвестные.
 - 1.3. Связанная с приемом ЛС и токсических агентов.
 - 1.4. ЛАГ, ассоциированная:
 - 1.4.1. С заболеваниями соединительной ткани.
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией.
 - 1.4.3. Портальной гипертензией.
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца.
 - 1.4.5. Шистозомозом.
 - 1.4.6. Хронической гемолитической анемией.
 - 1.5. Веноокклюзионная болезнь легких.
2. Легочная гипертензия, связанная с поражением левых отделов сердца:
 - 2.1. Систолическая дисфункция.
 - 2.2. Диастолическая дисфункция.
 - 2.3. Клапанные поражения.
 - 2.4. Врожденные пороки сердца (с поражением левых отделов).

3. Легочная гипертензия при заболеваниях легких/гипоксемии:

- 3.1. ХОБЛ.
- 3.2. ИЛЗ.
- 3.3. Другие заболевания легких.
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна.
- 3.5. Синдром ожирения – гиповентиляции.
- 3.6. Легочная гипертензия в условиях высокогорья.
- 3.7. Аномалия развития легких.
4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.
5. Легочная гипертензия, связанная с различными факторами:
 - 5.1. Миелопролиферативные заболевания, спленэктомия, хроническая гемолитическая анемия.
 - 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистiocитоз X, лимфангиолейомиоматоз легких, нейрофиброматоз, васкулиты.
 - 5.3. Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, заболевания щитовидной железы.
 - 5.4. Другие: обструкция сосудов легких при опухолевых поражениях, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, диализ.

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность легочной артериальной гипертензии и идиопатической ее формы составляют 15,0 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно [6, 7]. Минимальная заболеваемость легочной артериальной гипертензией составляет 15,0 и 2,4 случая на 1 млн взрослого населения в год. По совокупным европейским данным (основаны на регистре Шотландии и других стран), реальная распространенность легочной артериальной гипертензии сегодня колеблется в диапазоне 15–50 человек на 1 млн общей популяции [7, 22, 23].

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, встречается гораздо чаще: при прогрессирующей сердечной недостаточности — у 60% пациентов с тяжелой систолической дисфункцией и 70% с изолированной диастолической дисфункцией левого желудочка

[2, 38]. Помимо этого, легочная гипертензия может развиваться и при некоторых других заболеваниях. Указанная болезнь чаще всего затрагивает работоспособное население. Так, наиболее подвержены идиопатической легочной гипертензии женщины в возрасте 20–40 лет [1].

Оценка легочной гипертензии у пациентов обязательно должна включать тщательный поиск первопричины заболевания и попытку ее четкой классификации, поскольку это имеет решающее значение для выбора правильной тактики терапевтических мероприятий. Это продиктовано тем, что терапия идиопатической (ИЛГ) и вторичных форм легочной артериальной гипертензии имеет принципиальные различия.

Не существует патогномоничных клинических симптомов для ИЛГ [20, 22, 23]. Одышка, усталость, боль в грудной клетке, синкопе и пресинкопе не имеют каких-либо особенностей. Учитывая неопределенный характер признаков, не удивительно, что время от начала клинических проявлений до конкретного диагноза составляет в среднем 2 или более лет [8].

На сегодняшний день диагностический алгоритм при легочной гипертензии хорошо отработан и включает комплекс клинических, функциональных и инструментальных методов исследования (рис. 1) [9–11].

Тем не менее катетеризация правых отделов сердца остается золотым стандартом для точного определения уровня давления в легочной артерии и должна обязательно выпол-

няться перед принятием решения о тактике лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией [12]. Кроме определения параметров легочной гемодинамики, которые имеют высокую степень корреляции с прогнозом пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией [13], катетеризация сердца помогает исключить врожденные клапанные поражения сердца, оценить состояние левых отделов сердца и провести прямые «острые» тесты с лекарственными препаратами (рис. 2) [14].

За последние два десятилетия интерес к исследованиям в области терапии легочной артериальной гипертензии значительно возрос. В течение последних пяти лет появились принципиально новые лечебные подходы. Цель лечения легочной артериальной гипертензии состоит в том, чтобы улучшить состояние и выживаемость пациентов, используя при этом наименее агрессивные меры [15, 16]. Учитывая широкий выбор терапевтических средств, важно понимать, какому пациенту подойдет то или иное лечение.

Следует отметить, что легочная артериальная гипертензия (идиопатическая форма) включена в проект Постановления Правительства РФ от 27 февраля 2012 г., утверждающий перечень жизнеугрожающих и редких (орфанных) хронических заболеваний, приводящих к драматичному сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации. В связи с этим фокус медицинской науки сейчас сосредоточен на патогенетическом лечении легочной артериальной гипертензии, т. н. ЛАГ-специфичной терапии.

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при легочной гипертензии



Рисунок 2. Катетеризация правых отделов сердца при легочной гипертензии



ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ

- Подтверждение диагноза (идиопатическая легочная артериальная гипертензия или заболевания сердца или не ЛГ)
- Определение тяжести ЛГ (сердечный выброс, давление в правом предсердии, сатурация смешанной венозной крови)
- Тест на вазореактивность
- Мониторинг

Смертность, связанная с процедурой в экспертных центрах 0,055% (4/7218)

В настоящее время в России доступно несколько вариантов лекарственной терапии легочной гипертензии, причем все они осуществляются при помощи оригинальных ЛС из всех известных классов патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии: ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан), аналоги простаглицина (илопрост) (рис. 3).

Необходимо отметить, что на современном этапе все три класса ЛАГ-специфической терапии прекрасно зарекомендовали себя с точки зрения эффективности и безопасности в терапии легочной артериальной гипертензии. Также препараты из представленных выше групп имеют внушительную доказательную базу [19, 24, 28–30].

Особое место отводится препарату силденафил, который относится к классу ингибиторов ФДЭ-5. Силденафил — мощ-

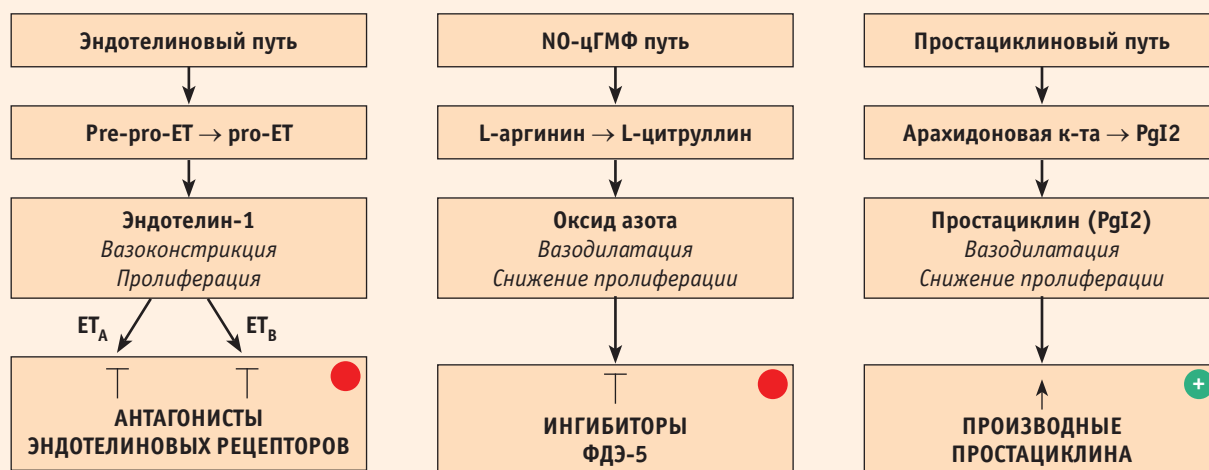
ный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад цГМФ, содержится в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление [26, 27]. У пациентов с легочной гипертензией прием силденафила приводит к расширению сосудов, в первую очередь в легких, и в меньшей степени других сосудов (рис. 4).

Силденафил селективен в отношении ФДЭ-5 in vitro. Например, его активность выше такого изофермента, как ФДЭ-6, которая участвует в передаче светового сигнала в сетчатке глаза — в 10 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4 тыс. раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, цАМФ-специфической ФДЭ, участвующей в сокращении сердца [21, 32].

При изучении гемодинамических эффектов силденафила при однократном приеме внутрь в дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70%) среднее системное систолическое АД и диастолическое АД в покое по сравнению с исходным уровнем снизилось на 7 и 6% соответственно. Систолическое давление в легочной артерии снижалось в среднем на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не ухудшал кровоток в стенозированных коронарных артериях [39–41].

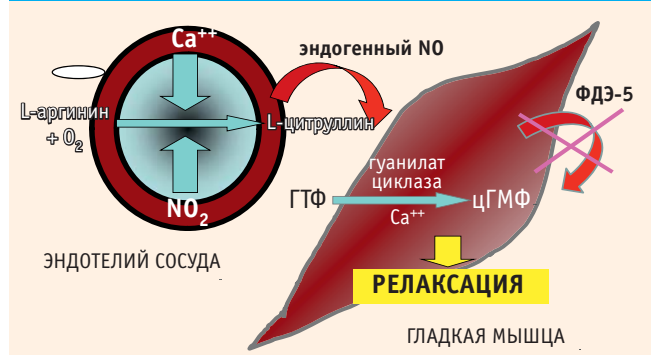
Одним из наиболее масштабных стало исследование SUPER-1 (*Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Hypertension*), где изучалась эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (63%), ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (30%), и легочной гипертензией, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (7%). Большинство пациентов имели II (107 пациентов; 39%) или III (160 пациентов; 58%) функциональный класс легочной гипертензии по классификации ВОЗ, реже

Рисунок 3. Пути патогенетической терапии легочной гипертензии



Примечание. Pre-pro-ET — предшественник эндотелина; ET_A — рецептор эндотелина типа A; ET_B — рецептор эндотелина типа B.

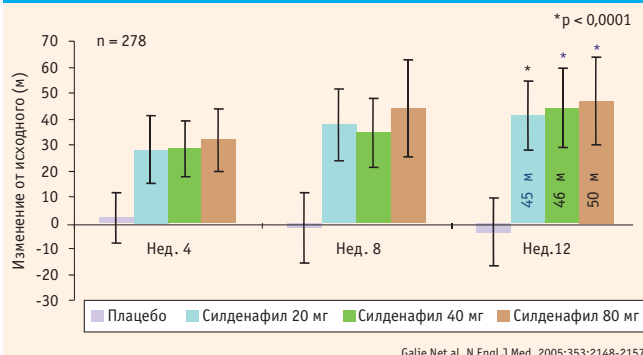
Рисунок 4. Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы-5



встречался I (1 пациент; 0,4%) или IV (9 пациентов; 3%) функциональные классы. В исследование не вошли пациенты с фракцией выброса левого желудочка менее 45% и/или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0,2, так же как и пациенты, у которых оказалась неэффективной предшествующая терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг 3 раза в день применяли совместно со стандартной терапией (пациенты контрольной группы получали плацебо). Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы через 12 недель после начала терапии. Во всех трех группах пациентов, получавших силденафил в разных дозах, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы достоверно увеличилась по сравнению с группой, получающей плацебо. Увеличение пройденной дистанции составило 45, 46 и 50 м у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно. Достоверных различий между группами пациентов, принимавших силденафил, не выявлено.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по сравнению с плацебо. С поправкой на эффект плацебо снижение давления в легочной артерии у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг, составило 2,1, 2,6 и 4,7 мм рт. ст. соответственно. Статистически достоверной разницы между эффектом разных доз силденафила не отмечалось. Кроме того, выявлялось улучшение следующих показателей центральной гемодинамики: легочного сосудистого сопротивления, давления в правом предсердии и сердечного выброса, которые являются чрезвычайно важными прогностическими параметрами. Изменения таких гемодинамических показателей, как частота сердечных сокращений и системное артериальное давление, были незначительными. Степень снижения легочного сосудистого сопротивления превосходила уровень снижения периферического сосудистого сопротивления. У пациентов, получавших силденафил, выявлялась тенденция к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций в течение года по поводу основного заболевания. Доля пациентов, состояние которых улучшилось по крайней мере на один функциональный класс по классификации ВОЗ в течение 12 недель, в группах силденафила была выше (28, 36 и 42% пациентов, получавших

Рисунок 5. Изменения дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (исследование SUPER-1)



силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно), чем в группе плацебо (7%). Кроме того, лечение силденафилом по сравнению с плацебо приводило к улучшению качества жизни пациентов, особенно по показателям физической активности, и тенденции к снижению индекса одышки по шкале Борга. Процент пациентов, которым к стандартной терапии пришлось добавлять препарат из другого класса специфической терапии, в группе плацебо был выше (20%), чем в группах пациентов, получавших силденафил в дозах 20 (13%), 40 (16%) и 80 мг (10%). 259 из 278 пациентов продолжили лечение. Через один год 94% из них были живы (рис. 5) [42].

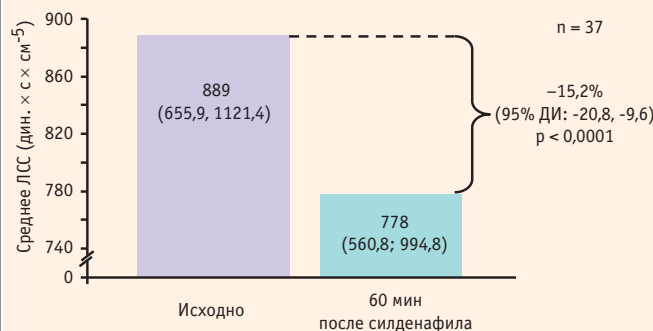
Пациенты, закончившие лечение в 12-недельный период, были рандомизированы для включения в долгосрочное исследование SUPER-2 [43]. Согласно результатам данной работы, дистанция (в метрах) в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась у всех групп пациентов, получавших силденафил, по сравнению с исходной. Средний плацебо-скорректированный лечебный эффект составил: 45 (+13,0%), 46 (+13,3%) и 50 м (+14,7%) для групп, принимавших 20, 40 и 80 мг силденафила соответственно (p < 0,001 для всех групп). Во всех группах, принимавших силденафил, снизилось среднее давление в легочной артерии (p = 0,04, p = 0,01 и p < 0,001 соответственно), улучшился функциональный класс пациентов (по классификации ВОЗ) (p = 0,003, p < 0,001 и p < 0,001 соответственно). Среди 222 пациентов, закончивших лечение силденафилом в монотерапии в течение 1 года, отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с исходным уровнем: пройденная дистанция за 6 мин увеличилась до 51 м.

Важнейшим аспектом любой лекарственной терапии, кроме эффективности, является ее безопасность [33, 34]. В связи с чем в данном исследовании особое место отводилось тщательному мониторингу нежелательных явлений. Побочные эффекты отмечались в основном в виде приливов крови к лицу, диспепсии и диареи. Для всех доз силденафила эти явления носили легкий и умеренный характер, не потребовали отмены препарата и не сопровождалась статистически значимыми изменениями лабораторных показателей. Не отмечалось также различий в случаях клинического ухудшения между пациентами, прошедшими лечение силденафи-

лом, и теми, кто принимал плацебо. При оценке годичной выживаемости пациентов, леченных силденафилом (оценка Каплан – Майер), она составила 94% [43].

На современном этапе изучения легочной артериальной гипертензии все чаще встает вопрос о комбинированной терапии [35]. Это касается тяжелых групп пациентов, как правило, с прогрессирующим течением заболевания и серьезным функциональным классом (III, IV). И в данном аспекте весьма перспективной представляется комбинация силденафила и антагонистов эндотелиновых рецепторов. В исследовании COMPASS-1 изучалось влияние добавления силденафила к терапии бозентаном у пациентов с легочной артериальной гипертензией. При оценке параметров легочной гемодинамики показано статистически достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления ($-15,2\%$, $p < 0,0001$) уже через 60 мин после перорального приема силденафила (рис. 6) [44].

Рисунок 6. Исследование COMPASS-1. Влияние терапии силденафилом на легочное сосудистое сопротивление у пациентов, получавших бозентан

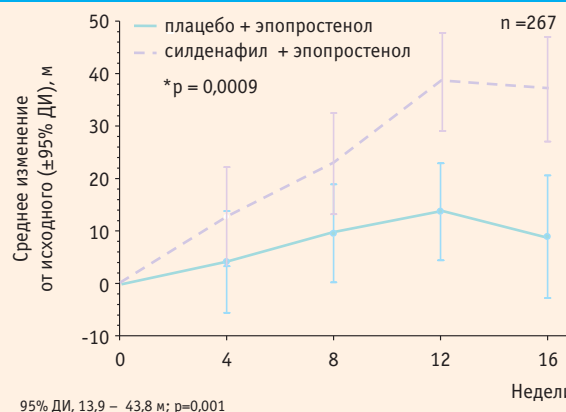


Особый интерес представляет работа Simonneau G. et al., где изучалась комбинированная терапия силденафилом и эпопростенолом. В исследование были включены 265 пациентов со стабильным течением легочной артериальной гипертензии на фоне внутривенного введения эпопростенола. В исследование были включены пациенты с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, и легочной гипертензией, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца.

Пациенты были рандомизированы в группы плацебо и силденафила (с фиксированной титрацией, начиная с дозы 20, 40 и 80 мг, 3 раза в сутки) при комбинированной терапии с внутривенным введением эпопростенола. На фоне внутривенного введения эпопростенола получали силденафил 134 пациента и 131 пациент получал плацебо и внутривенный эпопростенол. Первичной конечной точкой была оценка толерантности к физической нагрузке, оцениваемой в тесте с 6-минутной ходьбой, через 16 недель после начала терапии. Увеличение пройденной дистанции в группе силденафила составило 30,1 м против 4,1 м в группе плацебо. При оценке легочной гемодинамики у пациентов,

принимавших силденафил, среднее в легочной артерии достоверно снизилось на 3,9 мм рт. ст. по сравнению в группе плацебо (рис. 7).

Рисунок 7. Влияние терапии силденафилом на дистанцию с тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов, леченных эпопростенолом



Такой важнейший клинический показатель, как время до клинического ухудшения течения заболевания (смерть, трансплантация легких/комплекса «сердце – легкие», госпитализация по поводу легочной гипертензии, необходимость подключения терапии бозентаном или изменение дозы эпопростенола), увеличивался у всех пациентов ($n = 265$), однако достоверно выше он оказался у пациентов в группе силденафила [15, 36].

Наряду с вышеуказанными параметрами, в данном исследовании тщательно анализировались и нежелательные явления. Общая частота прекращения лечения силденафилом в дозе 20 мг 3 раза в сутки была низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо (2,9%). Что касается дозы силденафила 80 мг 3 раза в сутки, то общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе силденафил/эпопростенол составила 5,2%, что значительно ниже, чем в группе плацебо/эпопростенол [7, 10, 37, 45].

Таким образом, можно сделать вывод, что на сегодняшний день силденафил является одним из наиболее эффективных, безопасных и, что немаловажно, хорошо изученных ЛС для лечения легочной артериальной гипертензии. Также необходимо отметить, что данный препарат неплохо зарекомендовал себя как в монотерапии данной патологии, так и в составе комбинированного лечения. Есть интересные данные об эффективности терапии силденафилом таких сложнейших форм легочной гипертензии, как хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия [27], а также легочная гипертензия, развивающаяся на фоне интерстициальных заболеваний легких [29], что в дальнейшем значительно расширит показания к назначению этого препарата.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.