

Использование ингибитора фосфодиэстеразы при лечении резидуальной легочной гипертензии у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца

О.С. Янулевич, И.А. Ковалев, А.А. Соколов, Е.В. Кривошеков

НИИ кардиологии СО РАМН, Центр детского сердца, Томск

Use of a phosphodiesterase inhibitor to treat residual pulmonary hypertension in children after surgical correction of congenital heart diseases

O.S. Yanulevich, I.A. Kovalev, A.A. Sokolov, E.V. Krivoshchekov

Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Child Heart Center, Tomsk

Представлена разработанная авторами схема лечения резидуальной легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца с использованием ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафила). Лечение проведено у 45 пациентов. На фоне приема препарата отмечено улучшение клинического состояния детей, нормализация показателей сердечно-легочной гемодинамики по данным эхокардиографии.

Ключевые слова: дети, легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, лечение, ингибитор фосфодиэстеразы, силденафил.

The paper presents the treatment regimen developed by the authors for residual pulmonary hypertension in children with congenital heart disease, by using the phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil. The treatment was performed in 45 patients. With the use of the drug, there was a clinical improvement and normalization of cardiopulmonary hemodynamic parameters, as evidenced by echocardiography.

Key words: children, pulmonary hypertension, congenital heart diseases, treatment, phosphodiesterase inhibitor, sildenafil.

В последние годы наблюдается отчетливая тенденция увеличения числа детей с наследственной и врожденной патологией. Распространенность врожденных аномалий сердца и сосудов составляет 1105,8 на 100 000 детей в возрасте до 14 лет включительно [1]. В 30–50% случаев врожденные пороки сердца осложняются развитием легочной гипертензии [1–4].

Основным методом лечения врожденных пороков сердца у детей является хирургическая коррекция. У 60–72% больных с врожденными пороками сердца, осложненными высокой легочной гипертензией, после оперативного лечения сохраняется остаточное повышенное давление в легочной артерии. Степень тяжести резидуальной легочной гипертензии напрямую отражается на ближайших и отдаленных результатах хирургического лечения [5–7].

Тактика лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, связанной с врожденными пороками сердца, в основном базируется на клиническом

опыте экспертов, а не на формальных данных [8]. Основу лечения составляют антикоагулянты, вазодилататоры и препараты простагландина, воздействующие на пролиферативные процессы в интимах и адвентициях сосудов легких [9].

Существуют отдельные исследования с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа — силденафилом [10] и тадалафилом [11], показавшие благоприятные функциональные и гемодинамические результаты у неоперабельных пациентов с врожденными пороками сердца, осложненными легочной артериальной гипертензией. Семейство фосфодиэстераз — ферменты, катализирующие гидролиз циклических нуклеотидов: 3',5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) и 3',5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) [12]. Фосфодиэстераза 5-го типа является основной формой данной группы ферментов в сердечно-сосудистой системе.

Силденафил — селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа. Он был первично исследован как средство для лечения стенокардии. Другой аспект использования силденафила связан с тем, что у этого препарата обнаружилось дополнительное свойство — снижать давление в легочной артерии [13].

У детей с легочной гипертензией как первичной, так и развившейся на фоне врожденных пороков сердца исследование эффективности силденафила начали проводить несколько позже, чем у взрослых [14–16]. Имеются данные о его применении у детей с послеоперационной легочной артериальной гипертензией, что способствовало отмене внутривенных

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 3:23–27

Адрес для корреспонденции: Янулевич Ольга Сергеевна — к.м.н., врач-детский кардиолог отделения детской кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН

Ковалев Игорь Александрович — д.м.н., проф., зав. тем же отделением

Соколов Александр Анатольевич — д.м.н., проф., рук. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики того же учреждения

Кривошеков Евгений Владимирович — к.м.н., ст.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии того же учреждения

634012 Томск, ул. Киевская, д. 111а

легочных вазодилататоров и ингаляции NO. Через 60 мин после приема начальной дозы препарата зарегистрировано снижение давления в легочной артерии на 22% и уменьшение легочного сосудистого сопротивления на 44%. При этом не отмечалось никаких воздействий на системное артериальное давление и системное сосудистое сопротивление [17]. В настоящее время силденафил нормативно утвержден и маркирован для специфической лекарственной терапии легочной артериальной гипертензии, связанной с врожденными пороками сердца (без или с хирургической коррекцией порока), в США, Канаде и странах Европейского союза.

Цель нашего исследования: оценить результаты использования силденафила при лечении резидуальной легочной гипертензии у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группу наблюдения составили 45 детей, у которых после радикальной коррекции врожденных пороков сердца была диагностирована резидуальная легочная гипертензия. Возраст пациентов составил от 1 мес до 15 лет [$Me=1,0$ ($IQR:0,33-6,00$)], масса тела от 2,76 до 41,00 кг [$Me=7,3$ ($IQR:5,0-14,0$)].

Резидуальная легочная гипертензия диагностировалась при повышении систолического давления в правом желудочке более 30 мм рт.ст. и легочного сосудистого сопротивления выше 2 ед. Wood по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), которая проводилась по общепринятой методике на ультразвуковой системе «EnVisor CV» и «iE-33» (Philips, Япония).

Для лечения резидуальной легочной гипертензии в раннем послеоперационном периоде (через 7 дней после операции) назначался силденафил (в виде цитрата) в разовой дозе 0,25–0,5 мг/кг, кратность приема — 3 раза в сутки [18]. Доза препарата корректировалась при визитах пациента в клинику с учетом изменения массы ребенка. Длительность терапии зависела от нормализации показателей легочной гемодинамики. Поскольку силденафил не зарегистрирован в Российской Федерации для лечения легочной гипертензии, препарат назначался с разрешения комитета по биомедицинской этике при ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (протокол №60 от 2 марта 2010 г.) и после подписания родителями информированного согласия на проведение лечения.

Для оценки эффективности терапии наблюдения за состоянием пациентов, контрольные эхокардиографические исследования выполнялись через 3, 6 и 12 мес после начала лечения. При анализе результатов исследования предпочтение отдавалось интегральным показателям, которые сравнивались с индивидуально прогнозированными антропоме-

трическими нормами или имели нормальное значение независимо от возраста и массоростовых параметров пациентов: конечный диастолический объем левого желудочка, объем левого предсердия, размер легочной артерии, систолическое давление в правом желудочке, легочное сосудистое сопротивление, индексы систолического и диастолического ремоделирования левого желудочка, индексы сферификации и эксцентричности левого желудочка.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Количественные показатели представлены в виде Me (25%Q — 75%Q), где Me — медианное значение показателя; (25%Q — 75%Q) — интерквартильный разброс. Достоверность различий вычисляли с использованием непараметрических критериев. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки клинико-функциональной эффективности использования силденафила при лечении резидуальной легочной гипертензии пациенты были разделены на две группы в зависимости от степени легочной гипертензии, зарегистрированной до операции: 1-я группа — 33 (73,3%) ребенка с легочной гипертензией 3-й степени; 2-я группа — 12 (26,7%) детей с легочной гипертензией 2-й степени.

У пациентов 1-й группы до операции систолическое давление в правом желудочке составило 60–110 мм рт.ст. [$Me=80,00$ ($IQR:70,00-85,00$)], легочное сосудистое сопротивление 2,1–6,5 ед. Wood [$Me=3,30$ ($IQR:2,70-4,00$)]. Через неделю после операции систолическое давление в правом желудочке снизилось до 35–73 мм рт.ст. [$Me=43,00$ ($IQR:38,00-52,00$)], легочное сосудистое сопротивление было 2,1–6,1 ед. Wood [$Me=2,82$ ($IQR:2,50-3,50$)]. У больных 2-й группы до операции систолическое давление в правом желудочке составило 34–66 мм рт.ст. [$Me=50,00$ ($IQR:45,00-55,00$)], легочное сосудистое сопротивление — 2,0–4,5 ед. Wood [$Me=3,10$ ($IQR:2,70-3,40$)]. После операции эти показатели снизились до 33–50 мм рт.ст. [$Me=40,00$ ($IQR:35,00-40,00$)] и 1,6–4,0 ед. Wood [$Me=2,70$ ($IQR:1,97-3,30$)] соответственно.

При проспективном наблюдении за пациентами с резидуальной легочной гипертензией на фоне приема силденафила нормализация систолического давления в правом желудочке и легочного сосудистого сопротивления через 3 мес лечения произошла у 5 (15,2%), через 6 мес — у 13 (39,4%), через 12 мес — у 11 (33,3%) детей 1-й группы. Во 2-й группе систолическое давление в правом желудочке и легочное сосудистое сопротивление нормализовались через 3 мес у 3 (25%), через 6 мес — у 9 (75%) детей.

По данным ЭхоКГ у детей 1-й группы при приеме

силденафила в течение 3 мес было зарегистрировано снижение систолического давления в правом желудочке до 26–75 мм рт.ст. [$Me=40,0$ ($IQR:30,0–52,0$)] и легочного сосудистого сопротивления — до 1,6–6,2 ед. Wood [$Me=2,4$ ($IQR:2,1–3,2$)]. Через 6 мес лечения эти показатели снизились до 23–87 мм рт.ст. [$Me=39,0$ ($IQR: 29,0–52,5$)] и до 1,3–6,0 ед. Wood [$Me=2,2$ ($IQR: 1,9–2,9$)] соответственно; через 12 мес — до 25–45 мм рт.ст. [$Me=29,0$ ($IQR:26,0–36,0$)] и до 1,3–2,8 ед. Wood [$Me=1,5$ ($IQR:1,6–1,9$)] соответственно.

У больных 2-й группы через 3 мес приема силденафила систолическое давление в правом желудочке уменьшилось до 26–35 мм рт.ст. [$Me=34,0$ ($IQR:33,0–35,0$)], легочное сосудистое сопротивление — до 1,2–2,7 ед. Wood [$Me=1,6$ ($IQR: 1,4–2,1$)]. Через 6 мес приема препарата данные показатели уменьшились до 23–29 мм рт.ст. [$Me=25,0$ ($IQR:24,0–28,0$)] и до 1,0–2,1 ед. Wood [$Me=1,5$ ($IQR:3–1,8$)] соответственно.

У большинства пациентов 1-й группы наблюдалась тенденция к снижению систолического давления в правом желудочке и легочного сосудистого сопротивления на фоне приема силденафила, исключением был один ребенок, у которого наблюдалось прогрессирование резидуальной легочной гипертензии. Таким образом, через 12 мес приема силденафила резидуальная легочная гипертензия диагностирована только у 4 (12,1%) пациентов 1-й группы. Пациентка с прогрессирующей легочной гипертензией умерла через 7 мес после хирургической коррекции врожденного порока сердца.

Необходимо подчеркнуть, что, по данным ЭхоКГ, после операции отмечались одинаковые средние значения легочного сосудистого сопротивления и систолического давления в правом желудочке у пациентов обеих групп. Тем не менее у детей 1-й группы достоверное ($p<0,05$) снижение систолического давления

в правом желудочке и легочного сосудистого сопротивления относительно исходных значений было зарегистрировано только через 6 мес лечения силденафилом, а у пациентов 2-й группы значимое снижение ($p<0,05$) вышеперечисленных показателей наблюдалось уже через 3 мес.

В ходе работы проведена оценка динамики эхокардиографических показателей размеров левых отделов сердца у пациентов с резидуальной легочной гипертензией на фоне лечения силденафилом (табл. 1, 2). Анализируя данные таблиц, можно сделать вывод, что во время лечения силденафилом у пациентов 1-й группы наблюдалась тенденция к нормализации конечного диастолического объема левого желудочка через 3–6 мес приема препарата. Объем левого предсердия уменьшался через 3 мес, а через 6 мес на фоне значимого снижения легочного сосудистого сопротивления наблюдалось его незначимое увеличение, укладывавшееся в нормальные значения. Это свидетельствует об улучшении пропускной способности сосудов малого круга кровообращения. Также отмечалось уменьшение размера легочной артерии, приближавшегося к индивидуально прогнозируемым нормам через 6 мес лечения. Через 3 мес терапии силденафилом происходило достоверное ($p<0,05$) улучшение индекса систолического ремоделирования левого желудочка ($Me=0,53$) и индекса диастолического ремоделирования левого желудочка ($Me=1,7$), в дальнейшем эти показатели оставались в пределах нормы.

На фоне длительного приема силденафила у пациентов 2-й группы с резидуальной легочной гипертензией (см. табл. 2) наблюдалось недостоверное уменьшение и нормализация конечного диастолического объема левого желудочка [$Me=120,0$ ($IQR:105,00–120,35$)]. Через 6 мес было выявлено уменьшение объема левого предсердия [$Me=100$

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей на фоне лечения силденафилом в 1-й группе пациентов [Me (25% Q — 75% Q)]

Показатель	Срок обследования после операции			
	7 дней	3 мес	6 мес	12 мес
КДО, % от нормы	116,00 (88,50—150,0)	102,00 (86,00—120,00)	98,50 (84,00—123,00)	90,85 (81,00—119,0)
Объем ЛП, % от нормы	116,15 (96,50—133,5)	100,00 (88,00—104,40)	108,50 (100,00—119,0)	120,10 (110,00—132,6)
Размер ЛА, % от нормы	117,80 (120,0—141,0)	117,00 (108,00—131,0)	113,45 (97,90—121,20)	112,00 (87,00—114,60)
ИЭ, усл.ед.	0,87 (0,80—1,10)	0,95 (0,90—1,10)	0,84 (0,80—0,90)	0,98 (0,90—1,00)
ИС, усл.ед.	1,70 (1,50—1,90)	1,77 (1,50—2,00)	1,81 (1,50—1,90)	1,71 (1,60—1,70)
ИСР, усл.ед.	0,84 (0,60—1,40)	0,53 (0,20—0,60)*	0,48 (0,20—0,40)	0,46 (0,10—0,60)
ИДР, усл.ед.	3,25 (3,00—4,70)	1,70 (1,60—2,00)*	1,70 (1,60—1,90)	1,65 (1,60—1,80)

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями. Здесь и в табл. 2: КДО — конечный диастолический объем; ЛП — левое предсердие; ЛА — легочная артерия; ИЭ — индекс эксцентричности левого желудочка; ИС — индекс сферификации левого желудочка; ИСР — индекс систолического ремоделирования левого желудочка; ИДР — индекс диастолического ремоделирования левого желудочка.

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей на фоне лечения силденафилом во 2-й группе пациентов [Me (25% Q — 75% Q)]

Показатель	Срок обследования после операции		
	7 дней	3 мес	6 мес
КДО, % нормы	113,25 (90,00—184,00)	135,00 (108,00—135,46)	120,00 (105,00—120,35)
Объем ЛП, % от нормы	122,50 (100,00—126,00)	103,00 (102,79—140,00)	100,00 (95,20—109,90)
Размер ЛА, % от нормы	104,45 (97,88—111,45)	99,75 (97,70—104,68)	99,50 (98,00—100,38)
ИЭ, усл.ед.	0,95 (0,88—1,20)	0,96 (0,94—0,98)	0,96 (0,88—1,00)
ИС, усл.ед.	1,70 (1,63—1,75)	1,60 (1,50—1,67)	1,69 (1,56—1,83)
ИСР, усл.ед.	0,56 (0,29—0,94)	0,60 (0,56—0,70)	0,50 (0,50—0,66)
ИДР, усл.ед.	1,75 (1,60—1,90)	1,80 (1,65—2,20)	1,60 (1,60—1,70)

(IQR:95,20—109,90)]. За время наблюдения за детьми происходила нормализация размера легочной артерии [Me=99,50 (IQR:98,00—100,38)]. Форма левого желудочка (индексы эксцентричности и сферификации), а также его функция (индексы диастолического и систолического ремоделирования) на фоне приема силденафила существенно не менялись и оставались в пределах нормальных значений на всем протяжении лечения.

У пациентов 1-й группы в раннем послеоперационном периоде средний функциональный класс сердечной недостаточности был $1,9 \pm 0,6$, через 3 мес на фоне лечения силденафилом он уменьшился до $1,2 \pm 0,7$, через 6 мес — составил $0,6 \pm 0,7$, через 12 мес — $0,3 \pm 0,5$ (уменьшился на 84% по сравнению с исходными значениями). Средний функциональный класс сердечной недостаточности у пациентов 2-й группы после операции был $1,2 \pm 0,4$, через 3 мес он снизился до $0,75 \pm 0,4$, через 6 мес у всех детей признаков сердечной недостаточности не было выявлено.

На фоне приема силденафила не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Нежелательные явления в виде необильных носовых кровотечений наблюдались у 2 (4,4%) пациентов с резидуальной легочной гипертензией в первые сутки приема препарата. При снижении суточной дозы на 25% носовые кровотечения не рецидивировали, что позволило продолжить лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование силденафила для лечения резидуальной легочной гипертензии у детей после коррекции врожденных пороков сердца эффективно в 87,9% случаев. Предложенная схема лечения может применяться у детей любого возраста. Наблюдаемый в нашем исследовании случай неэффективного лечения силденафилом требует дополнения и расширения представлений о способах лечения резидуальной легочной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2007; 144.
2. Neumayer U., Stone S., Somerville J. Small ventricular septal defects in adults. Eur Heart J 1988; 19: 1573—1582.
3. Rondelet B., Naeije R. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension associated with patients with congenital heart disease. Pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. Eds. M. Beghetti et al. Munchen, Jena: Urban&Fischer 2006; 19—45.
4. Kidd L., Driscoll D., Gersony W. et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. Circulation 1993; 87: 138—151.
5. Бузалин В.Ф. Значение возрастной динамики легочной гипертензии в тактике хирургической коррекции врожденных пороков сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 1990; 20.
6. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Подзолков В.И. и др. Врожденные пороки сердца. Сердечно-сосудистая хирургия. М: Медицина 1989; 45—382.
7. Горбачевский С.В. Легочная гипертензия при дефекте межжелудочковой перегородки. Кардиология 1990; 3: 116—119.
8. Beghetti M., Galie' N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 733—740.
9. Бачинская Е.Н., Ноников В.Е. Современные представления о диагностике и лечении легочной гипертензии.

- Кардиология 2005; 6: 81—86.
10. *Palazzini M., Manes A., Romanazzi S. et al.* Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts. *Eur Heart J* 2007; 28: 308.
 11. *Mukhopadhyay S., Sharma M., Ramakrishnan S. et al.* Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006; 114: 1807—1810.
 12. *Beavo J.A.* Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75: 725—748.
 13. *Carroll W.D., Dhillon R.* Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2003; 88: 9: 827—828.
 14. *Abrams D., Schulze-Neick I., Magee A.G.* Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: E4.
 15. *Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P.* Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197—1208.
 16. *Garcia Martinez E., Ibarra De La Rosa I., Perez Navero J.L. et al.* Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 1: 110—113.
 17. *Trachte A.L., Lobato E.B., Urdaneta F. et al.* Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1: 194—197.
 18. *Erickson S., Reyes J., Bohn D.* Sildenafil (Viagra) in Childhood and Neonatal Pulmonary Hypertension. *JACC* 2002; 39: 402A.

Поступила 19.10.11