

На правах рукописи

ГАВРЮШИНА СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

**Влияние терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5
силденафилом на функциональный статус, диастолическую
функцию сердца и давление в легочной артерии у
больных с диастолической сердечной недостаточностью и
реактивной легочной гипертонией**

14.01.05 – «Кардиология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2016 г.

Работа выполнена в Научно-диспансерном отделе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Овчинников Артем Германович

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук, профессор

Гендлин Геннадий Ефимович

Профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Привалова Елена Витальевна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 20__ года в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский переулоч, д. 10, стр. 3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, с.н.с.

Киселева Наталия Васильевна

Список сокращений и условных обозначений

6-мтх	6-минутный тест ходьбы
АД	артериальное давление
БРА	блокатор рецепторов ангиотензина II
ВТПЖ	выносящий тракт правого желудочка
ДД	диастолическая дисфункция
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
ДСН	диастолическая сердечная недостаточность
ДФ	диастолическая функция
ИАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИММ	индекс массы миокарда
ИФДЭ типа 5	ингибитор фосфодиэстеразы типа 5
КДО	конечно-диастолический объем
КДР	конечно-диастолический размер
ЛА	лёгочная артерия
ЛГ	лёгочная гипертония
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛСС	лёгочное сосудистое сопротивление
НПВ	нижняя полая вена
ПЖ	правый желудочек
ПП	правое предсердие
СДЛА	систолическое давление в лёгочной артерии
СФ	систолическая функция
ТЛГД	транслёгочный градиент давления
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	центральное венозное давление
ЭхоКГ	эхокардиография
ЧСС	частота сердечных сокращений
$A_{мк}$	максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердий
$A_{тк}$	максимальная скорость наполнения ПЖ в систолу предсердий
$A_{сТ}$	время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ
CINP	N-концевой пропептид проколлагена типа I
$D_{лв}$	скорость диастолического антеградного кровотока в лёгочных венах
$D_{пв}$	скорость диастолического антеградного кровотока в печёночных венах
$E_{мк}$	максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ
$E_{тк}$	максимальная скорость раннего диастолического наполнения ПЖ
$\acute{e}_{ср}$	усреднённая скорость подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу
$\acute{e}_{тк}$	максимальная скорость подъёма основания ПЖ в раннюю диастолу
NTproBNP	N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийур. гормона
PIP	C-концевой телопептид коллагена типа I
$S_{лв}$	скорость систолического антеградного кровотока в лёгочных венах
$S_{пв}$	скорость систолического антеградного кровотока в печёночных венах
$\acute{s}_{пж}$	максимальная скорость смещения основания ПЖ к верхушке в систолу
TAPSE	смещение плоскости кольца трикуспидального клапана в систолу
VTI	интеграл линейной скорости кровотока
VTP	максимальная скорость трикуспидальной регургитации

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

На долю ДСН приходится до половины всех случаев ХСН (Беленков Ю.Н. и др. 2002, Агеев Ф.Т. и др. 2010). До настоящего времени продолжается поиск лекарственных препаратов, которые позволили бы улучшить прогноз больных с ДСН. ДСН в 50-80% случаев осложняется развитием ЛГ (Lam et al., 2009; Leung et al., 2010; Drazner et al., 2010), в основе развития которой лежит повышение давления в ЛП, как следствие длительно существующей выраженной ДД ЛЖ. ЛГ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ДСН (Lam et al., 2009).

Первоначально рост давления в ЛА идет параллельно росту давления в ЛП. Такой тип ЛГ носит название пассивной ЛГ. Именно в этот период гемодинамическая разгрузка сердца, например, с помощью диуретической терапии является наиболее эффективной (Азизова А.Г. и др. 2011, Ghio et al., 2001; Gavazzi et al., 2003; Grigioni et al., 2006). Примерно у трети больных с ДСН и ЛГ формирование высокого давления в ЛА происходит не только за счет пассивного компонента, но и за счет реактивного компонента – спазма легочных артериол и структурной перестройки легочных сосудов. Выраженность реактивного компонента может варьировать в широких пределах и предугадать пусковой механизм, а также то, у каких больных он «включится» сложно, т.к. механизм этого включения до конца не ясен.

Реактивная форма заболевания, по сравнению с пассивной ЛГ, носит более устойчивый характер и часто ассоциируется с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Наличие реактивного компонента снижает эффективность мер по гемодинамической разгрузке сердца. Лечение же реактивной ЛГ должно предусматривать воздействие не только на реактивный легочный компонент, но и на нарушенную ДФ ЛЖ. Считается, что обе эти задачи можно решить с помощью ИФДЭ типа 5 силденафила.

В настоящее время данный класс препаратов является одним из самых многообещающих при лечении ДСН. ИФДЭ типа 5 вызывают многочисленные сердечно-сосудистые плеiotропные эффекты, связанные с повышением уровня циклического гуанилмонофосфата – вторичного мессенджера для внутриклеточных эффектов мозгового натрийуретического гормона и оксида азота, и которые могут иметь большое значение именно при ДСН. Доказано, что в условиях ХСН силденафил эффективно снижает ЛСС, препятствует возникновению легочной эндотелиальной дисфункции и структурной перестройки легочных сосудов, улучшает сократимость обоих желу-

дочков и ДФ ЛЖ, вызывает реверсию его гипертрофии, снижает общее сосудистое сопротивление, и жесткость аорты (Guazzi et al., 2004; Nagendran et al., 2007; Lewis et al., 2007; Nagayama et al., 2009; Guazzi et al., 2010; Lu et al., 2010; Guazzi et al., 2011; Bishu et al., 2011; Yin et al., 2011; Shan, et al., 2012). Тем не менее, в недавнем исследовании RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure) силденафил в дозе 60-180 мг/сут не улучшил переносимость нагрузки и клиническое состояние у больных с выраженной ДСН (Redfield et al., 2012). Результаты исследования RELAX указывают лишь на то, что основной точкой приложения силденафила остаются легочные сосуды, действие же на миокард ЛЖ имеет второстепенное значение и преследует цель предотвратить рост давления в ЛП после того, как реактивный легочный компонент будет ослаблен или устранен. В этой связи «идеальными» претендентами для лечения силденафилом должны быть больные именно с реактивной ЛГ.

Цель исследования: Оценить влияние ИФДЭ типа 5 силденафила на функциональное состояние, легочную гемодинамику и ДФ сердца у больных с ДСН и реактивной ЛГ.

Задачи исследования:

1. Определить клинические и гемодинамические предикторы реактивной ЛГ у больных с ДСН и ЛГ;
2. Оценить безопасность терапии силденафилом у больных с ДСН и реактивной ЛГ;
3. Оценить влияние терапии силденафилом по сравнению со средствами стандартной терапии ХСН на функциональное состояние, легочную гемодинамику и ДФ сердца у больных с ДСН и реактивной ЛГ;
4. Разработать алгоритм лечения больных с ДСН и реактивной ЛГ.

Научная новизна. Впервые было выявлено, что наиболее точными предикторами реактивной ЛГ являются объем ПП и СДЛА.

Показано, что у больных с ДСН переход от пассивной к реактивной стадии ЛГ ассоциируется с утяжелением ХСН – повышением ФК ХСН, и развитием систолической и ДД ПЖ. Этот переход не зависит от величины давления наполнения ЛЖ. Показано, что при реактивной ЛГ тяжесть ДД ПЖ определяется степенью повышения давления в ЛА и состоянием его насосной функции.

Впервые в рамках проспективного клинического исследования оценена эффективность терапии ИФДЭ типа 5 силденафилом у больных с ДСН и реактивной ЛГ.

Показано, что на стадии реактивной ЛГ снижение давления в ЛА у больных с ДСН с помощью силденафила достигается первоначально за счет снижения ЛСС, в дальнейшем – за счет снижения давления в ЛП.

В работе показано, что положительное влияние силденафила на ДФ ЛЖ связано со способностью препарата улучшать расслабление ЛЖ, вызывать реверсию его гипертрофии и ослаблять межжелудочковое взаимодействие за счет снижения ЦВД.

Описан основной механизм дисфункции ПЖ у больных с ДСН и реактивной ЛГ – посленагрузочное разобщение. Этот вариант дисфункции носит обратимый характер, и снижение ЛСС с помощью силденафила сопровождается быстрым восстановлением сократимости ПЖ и его ДФ – снижением ЦВД.

Выявлены временные различия в сроках восстановления СФ и ДФ ПЖ на фоне снижения ЛСС: если СФ восстанавливается уже в течение первых 3 мес., то для снижения давления наполнения ПЖ (ЦВД) требуется не меньше полугод.

Показано, что у больных с выраженной ДСН и реактивной ЛГ клиническое и гемодинамическое улучшение, в т.ч. снижение давления наполнения обоих желудочков, может не сопровождаться значимым снижением уровня NT-proBNP.

Практическая значимость. У больных с ДСН наибольшую диагностическую точность в предсказании реактивной ЛГ имеют максимальный объём ПП и СДЛА, и если индекс максимального объёма ПП > 39 мл/м², то это с чувствительностью в 92% и специфичностью в 95% указывает на реактивную форму заболевания. Для СДЛА > 48 мм рт. ст. эти показатели составляют 96% и 88% соответственно. По величине же среднего давления в ЛП или уровню NT-proBNP нельзя предсказать реактивную стадию заболевания.

Всех больных с ДСН следует обследовать на наличие у них реактивной ЛГ, и в случае ее выявления – СДЛА > 40 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда или ТЛГД > 15 мм рт. ст., показан прием ИФДЭ типа 5 силденафила. При этом оптимальным представляется прием препарата в дозе 150 мг/сут на протяжении не меньше 6 мес., поскольку в этом случае удастся не только снизить ЛСС и улучшить СФ ПЖ, но и снизить давление наполнения обоих желудочков и добиться реверсии гипертрофии ЛЖ.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу Научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

Апробация диссертации. Материалы доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций в НИИ клинической кардиоло-

гии им А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России 27 апреля 2016 г. (протокол №7). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в т.ч. 3 статьи в медицинских научных журналах, входящих в «Перечень ВАК». Основные положения диссертации были представлены на международных и российских конференциях: European Society of Cardiology Congress (2014-2015 гг.), XIV Конгрессе по сердечной недостаточности (2014 г.), Всероссийском конгрессе по легочной гипертензии (2014-2015 гг.), Юбилейной Всероссийской научно–практической конференции (55 ежегодная сессия РКНПК) «70 лет борьбы за жизнь» (2015 г.), Всероссийской научно–практической конференции (56 ежегодная сессия РКНПК) «Достижения современной кардиологии» (2016 г.).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 140 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение; выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 219 источников и приложений. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 21 рисунком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 50 больных с ХСН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), с ФВ ЛЖ > 50%, высоким давлением наполнения ЛЖ и реактивной ЛГ – ЛСС > 3,0 ед. Вуда и/или ТЛГД > 15 мм рт. ст., оцененные по данным ЭхоКГ. Пациенты случайным образом были распределены в группу приема ИФДЭ типа 5 силденафила (n=30) и контрольную группу (n=20) (рисунок 1). Помимо исследуемого препарата, все больные принимали стандартную терапию по поводу ХСН: ИАПФ/БРА, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, которая оставалась стабильной по дозам на протяжении по меньшей мере 1 мес. и по группам используемых препаратов на протяжении 3 мес. до начала исследования с достижением компенсации ХСН и эволемии.

Продолжительность приема силденафила составляла 6 мес. При первом приеме препарата была предусмотрена «острая проба» с наблюдением за больным в течение 2 ч. При удовлетворительной переносимости, силденафил назначался в дозе 25 мг 3 раза в сут. в течение первых 3-х мес. наблюдения, затем — по 50 мг 3 раза в сут. в течение следующих 3 мес. до окончания исследования. В работе предусматривались визиты через 3 и 6 мес. наблюдения.

Всем больным исходно, через 3 и 6 мес. проводилось обследование, включающее в себя общеклиническое исследование: оценка общего состояния, измерение

ЧСС, АД, регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях, определение ФК ХСН по NYHA, заполнение больным Миннесотского опросника качества жизни, проведение 6-мтх), трансторакальную ЭхоКГ, анализ крови на определение уровня NT-proBNP, биохимических маркеров баланса коллагена (CINP, PIP) и галектина-3.

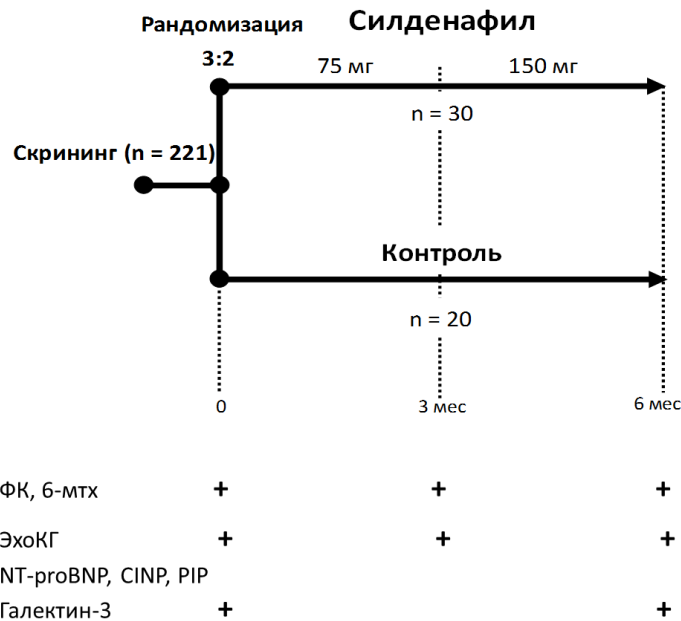


Рис. 1 Ход исследования.

Эхокардиография. ЭхоКГ было выполнено на ультразвуковом аппарате iE 33 фирмы «Philips». Для повышения точности измерений в каждом случае усредняли значения, полученные в 5 последовательных сердечных циклах. В ходе исследования определяли структурные и функциональные показатели сердца, доплеровские показатели ДФ обоих желудочков, показателей легочной гемодинамики.

У каждого больного были определены переднезадний размер и объем ЛП, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, КДР и КДО ЛЖ, ИММ и ФВ. При анализе динамики давления наполнения ЛЖ ориентировались на изменение типа наполнения ЛЖ и по динамике доплеровских и структурных показателей, тесно связанных с давлением наполнения ЛЖ: объема ЛП, соотношений $E_{МК}/A_{МК}$, $S_{ЛВ}/D_{ЛВ}$ и $E_{МК}/\dot{e}_{ср}$. У каждого больного было рассчитано среднее давление в ЛП по формуле: $1,25 \times E_{МК}/\dot{e}_{ср} + 1,9$. Сократимость ПЖ оценивали по TAPSE и $\dot{s}_{ПЖ}$. ДФ ПЖ оценивалась по следующим показателям: $\dot{e}_{ПЖ}$, соотношениям $E_{ТК}/A_{ТК}$, $E_{ТК}/\dot{e}_{ТК}$, $S_{ПВ}/D_{ПВ}$, индексу максимального объема ПП, ЦВД. Давление в ПП определялось по диаметру НПВ и по степени ее спадения после глубокого вдоха.

В рамках исследования определялись следующие показатели легочной гемодинамики: СДЛА, ДЛА_{ср}, ТЛГД и ЛСС. СДЛА определялось по VTR и расчетному

давлению в ПП; DJA_{cp} рассчитывалось по формуле $(90 - 0,62 \times AсT)$; ТЛГД – по разнице между DJA_{cp} и средним давлением в ЛП; ЛСС определяли по формуле $(0,16 + 10 \times VTP/VTI_{BTPЖ})$;

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью статистических программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США). При сравнении двух независимых групп по количественному нормально распределенному признаку использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок; при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального – критерий Манна-Уитни; при сравнении двух независимых групп по качественному порядковому или номинальному признаку – критерий χ^2 и точный критерий Фишера. При анализе связи количественных нормально распределенных признаков – параметрический метод Пирсона. При оценке точности того или иного показателя в выявлении реактивной ЛГ рассчитывались его операционные характеристики с построением характеристических кривых. При сравнении двух зависимых групп по количественному нормально распределенному признаку использовался t-критерий Стьюдента для зависимых выборок; при сравнении двух зависимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений. Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-функциональная характеристика больных с ДСН и реактивной ЛГ

В рамках диссертационной работы был обследован 221 больной с ДСН на предмет наличия у них ЛГ, при выявлении последней был определен ее тип – пассивная или реактивная, и в случае диагностики реактивной ЛГ, больной становился участником проспективного исследования с силденафилом.

Среди 221 больного с ДСН 107 (48%) человек имели нормальное давление в ЛА, 64 (29%) больных имели пассивную ЛГ и 50 (23%) человек – реактивную ЛГ. Между группами реактивной и пассивной ЛГ были выявлены принципиальные различия (таблица 1). Больные с реактивной ЛГ были старше, имели более высокий средний ФК ХСН, более высокое СДЛА, бóльшие размеры правых камер сердца и более выраженную систолическую (меньшее значение TAPSE) и ДД (более высокое

ЦВД, более выраженное расширение ПП) ПЖ. Группы больных различались по показателям, тесно связанными с ЛСС.

Группы больных с различными формами ЛГ не различались по ИММ ЛЖ, величине давления наполнения ЛЖ (соотношению $E_{МК}/\dot{e}_{ср}$) и уровню NT-proBNP крови, однако ЛП было достоверно шире у больных с реактивной ЛГ.

Что касается больных с пассивной ЛГ и больных без ЛГ, то эти группы были сопоставимы по размеру камер сердца, индексу массы миокарда ЛЖ состоянию СФ и ДФ ПЖ, однако больные с пассивной ЛГ характеризовались более тяжелой ХСН с более высоким ФК, имели большее давление наполнения ЛЖ (соотношение $E_{МК}/\dot{e}_{ср}$) и уровень NT-proBNP крови.

Таблица 1.

Сравнение больных с ДСН и различными типами ЛГ

Показатель	Диастолическая сердечная недостаточность		
	Без ЛГ (n=107)	С пассивной ЛГ (n=64)	С реактивной ЛГ (n=50)
Возраст, лет	65 ± 8	67 ± 8	71 ± 7 ^{****†††}
Женский пол, n (%)	45 (42)	39 (61) ^{**}	26 (52)
Систолическое АД, мм рт. ст.	144±23	152±23 ^{**}	130 ± 14 ^{****†††}
Диастолическое АД, мм рт. ст.	85±13	85±14	78 ± 11 ^{****†††}
ЧСС, мин ⁻¹	63±9	60±11 [*]	63 ± 7
Средний ФК ХСН	1,64±0,59	1,88±0,70 ^{**}	2,34±0,48 ^{****†††}
И/П/Ш, n (%)	45/56/6 (42/52/6)	18/35/11 (28/55/17) ^{**}	0/33/17 (0/66/34) ^{****†††}
КДР ЛЖ, см	5,1 ± 0,7	5,0 ± 0,5	5,2 ± 0,5 ^{††}
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	50 ± 12	48 ± 12	56 ± 8 ^{****†††}
ИММ ЛЖ, г/м ²	138 ± 35	135 ± 48	133 ± 49
Размер ЛП, см	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,8 ± 0,4 ^{****†††}
Индекс объема ЛП, мл/м ²	38 ± 9	41 ± 10	50 ± 8 ^{****†††}
Размер ВТПЖ, см	3,0 ± 0,3	2,9±0,3	3,5±0,4 ^{****†††}
Индекс объема ПП, мл/м ²	25 ± 8	26 ± 7	46 ± 8 ^{****†††}
ТАРСЕ, см	2,5 ± 0,4	2,3 ± 0,6 [*]	1,8 ± 0,4 ^{****†††}
АсТ, мс	114 ± 13	110 ± 18 [*]	85 ± 17 ^{****†††}
Инцизура в ВТПЖ, n (%)	7 (7)	13 (20) ^{**}	43 (86) ^{****†††}
СДЛА, мм рт.ст.	24 ± 5	39 ± 7 ^{****}	57 ± 14 ^{****†††}
ЦВД, мм рт.ст.	3,6±2,0	3,8 ± 2,2	10,5 ± 5,2 ^{****†††}
Повышение ЦВД, n (%)	4 (4)	9 (14) ^{**}	40 (80) ^{****†††}
é	6,1 ± 1,4	6,1 ± 1,4	6,5 ± 1,5
$E_{МК}/\dot{e}_{ср}$	10,7 ± 3,4	13,0 ± 4,6 ^{****}	13,6 ± 4,0 ^{****}
NT-proBNP, пг/мл	236 (173;417)	381 (222;834) ^{****}	408 (194;631) ^{****}

Приложение: * — p < 0,1, ** — p < 0,05, *** — p < 0,01 и **** — p < 0,001 по сравнению с больными без легочной гипертензии; † — p < 0,1, †† — p < 0,05, ††† — p < 0,01 и †††† — p < 0,001 по сравнению с венозной легочной гипертензией.

Предикторы реактивной ЛГ у больных с ДСН и ЛГ, анализ операционных характеристик

Поскольку группы больных с реактивной и пассивной ЛГ различались по ряду клинико-инструментальных показателей, с помощью характеристических кривых были определены те показатели, которые наиболее точно разделяют этих больных (таблица 2).

Таблица 2.

Диагностическая точность клинических и ЭхоКГ показателей ЛЖ в выявлении реактивной ЛГ среди больных с ДСН

Показатель	Значение	Площадь под ХК (95% ДИ)	p	P по сравнению с индексом объёма ПП	Чув-ь, %	Спец-ь, %
Индекс объёма ПП	>39 мл/м ²	98 (92—100)	<0,001	—	92	95
СДЛА	>48ммрт.ст.	96 (91—99)	<0,001	нд	96	88
ВТПЖ	>3,2 см	88 (80—93)	<0,001	0,001	76	84
АсТ	<100 мс	86 (78—92)	<0,001	0,026	84	86
Инцизура в ВТПЖ	есть	83 (75—89)	<0,001	0,001	86	80
Повышение ЦВД	есть	83 (75—89)	<0,001	<0,001	80	86
Индекс объёма ЛП	>44мл/м ²	79 (69—87)	<0,001	<0,001	80	70
ТАРСЕ	<2,4 см	76 (67—83)	<0,001	<0,001	94	47
НПВ, см	>2,2 см	75 (64—85)	<0,001	<0,001	52	91
Размер ЛП	>4,5 см	69 (60—78)	<0,01	<0,001	74	58
Возраст	>72 лет	66 (57—75)	<0,01	<0,001	54	78
ДД ЛЖ III ст.	есть	59 (49—68)	нд	<0,001	36	81
III ФК ХСН	есть	58 (49—68)	нд	<0,001	34	83
E _{МК} /é _{ср}	>9	54 (45—64)	нд	<0,001	98	19
NT-proBNP	>663 пг/мл	53 (43—62)	нд	<0,001	80	33

Среди всех этих предикторов реактивной ЛГ наибольшую диагностическую точность продемонстрировали объем ПП и СДЛА. Так, если индекс максимального объема ПП был > 39 мл/м², то это с чувствительностью в 92% и специфичностью в 95% свидетельствовало о наличии у больного реактивной формы заболевания. Для СДЛА > 48 мм рт. ст. эти показатели составили 96% и 88% соответственно.

Соотношение E_{МК}/é_{ср}, содержание NT-proBNP в крови, тяжелая ДД ЛЖ (рестриктивный тип его наполнения) и выраженная ХСН (III ФК) не обладали значимой диагностической точностью в разграничении одних больных от других.

У больных с реактивной ЛГ СДЛА в гораздо меньшей степени соотносилось со средним давлением в ЛП (соотношением E_{МК}/é_{ср}), чем у больных с пассивной ЛГ,

что свидетельствует о диспропорциональном росте СДЛА по отношению к давлению в ЛП в первом случае и пропорциональном во втором. У больных с реактивной ЛГ ДФ ПЖ зависела как от СДЛА, так и сократимости ПЖ: чем ниже была сократимость ПЖ и выше СДЛА, тем тяжелее была ДФ ПЖ и, соответственно, выше ЦВД.

Общая характеристика участников исследования

В проспективное исследование с силденафилом были отобраны 50 больных. Все участники находились на терапии ИАПФ или БРА, большинство (78%) принимали β -адреноблокаторы и диуретики (64%), чаще петлевые (58%). 44% больных для контроля за АД и/или стенокардией напряжения принимали блокаторы кальциевых каналов, в основном амлодипин.

У всех больных наблюдались симптомы ХСН, при этом 66% больных имели II ФК ХСН, остальные — III ФК. У всех больных отсутствовали признаки задержки жидкости в организме, однако у 60% больных было выявлено набухание шейных вен – все они имели высокое ЦВД по данным Эхо КГ, а у 24% больных выслушивался III тон сердца – у них отмечался рестриктивный тип наполнения ЛЖ.

При ЭхоКГ у всех больных были выявлены признаки высокого давления наполнения ЛЖ и реактивной ЛГ. В целом по группе расчетное среднее давление в ЛП составило 19 ± 5 мм рт. ст., СДЛА – 57 ± 14 мм рт. ст., ТЛГД – 23 ± 8 мм рт. ст., ЛСС – $3,3 \pm 0,6$ ед. Вуда. Больше половины больных имели систолическую дисфункцию ПЖ – показатель TAPSE $< 1,7$ см и скорость $\dot{v}_{ПЖ} < 9,5$ см/с, большинство – расширение ПЖ – проксимальный размер его выносящего тракта $\geq 3,5$ см и базальный размер $\geq 4,2$ см, и повышенное ЦВД (88% и 80% соответственно), абсолютно у всех больных диагностирована ДД ПЖ – в 80% случаев умеренной и тяжелой степени. У 35 (70%) участников исследования была выявлена гипертрофия ЛЖ.

Ход исследования

Все 50 пациентов, включенных в работу, завершили исследование. У всех больных из группы приема силденафила удалось добиться повышения дозы препарата до максимально планируемой 150 мг/сут.

За время исследования у одной больной из группы силденафила развился пароксизм фибрилляции предсердий, сопровождавшийся обострением ХСН к концу 6 мес. наблюдения; пароксизм был купирован с помощью электроимпульсной терапии в условиях стационара. Данное состояние не потребовало коррекции или отмены терапии ИФДЭ типа 5. У одного больного из группы контроля возник пароксизм тре-

петания предсердия, купируемый самостоятельно в течение 3 сут. Наблюдение за этими больными было продолжено до конца исследования. Других нежелательных событий при приеме исследуемого препарата в работе не наблюдалось.

Безопасность приема силденафила у больных с ДСН и реактивной ЛГ

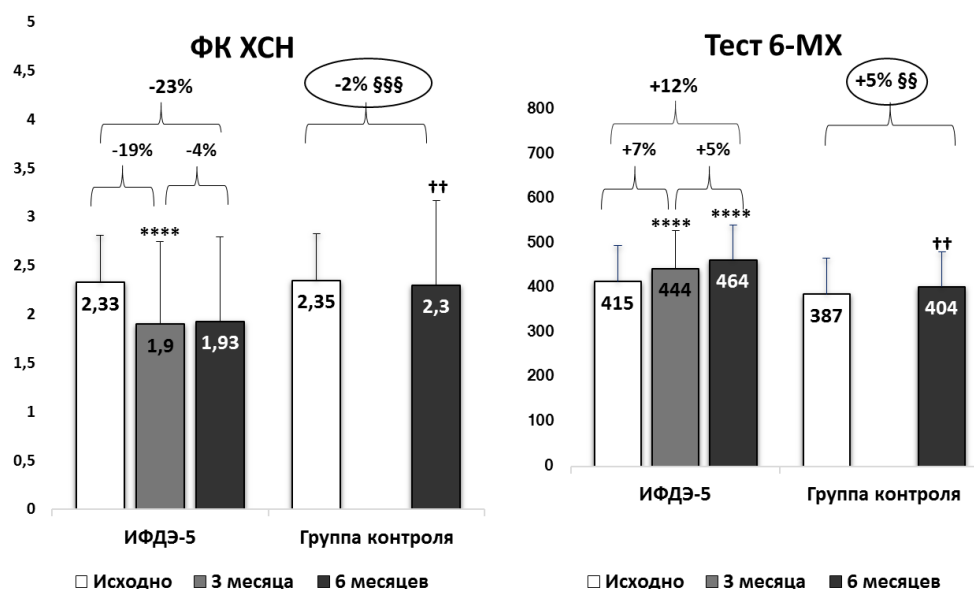
В ходе исследования установлено, что наиболее частыми побочными эффектами силденафила являлись: головная боль (23%), головокружения (10%), шум в ушах (10%), приливы крови к лицу (10%), миалгии (10%), диспепсические явления (10%). Они наблюдались в течение первых 7-10 сут. от начала терапии в дозе 75 мг/сут, были незначительными, дозозависимыми, носили преходящий характер и не требовали дополнительных вмешательств или коррекции проводимой терапии. Каких-либо гендерных различий в характере и частоте возникновения побочных явлений не отмечалось.

В ходе исследования данных за достоверное снижение АД в группе приема силденафила как в начальной дозе 75 мг/сут, так и в увеличенной 150 мг/сут не отмечалось, что не потребовало коррекции ни сопутствующей гипотензивной, ни терапии исследуемым препаратом

Влияние силденафила на клиническое состояние больных с ДСН и реактивной ЛГ

К концу исследования лишь в группе силденафила отмечалось достоверное снижение среднего ФК ХСН ($p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,05$ по сравнению с изменением показателя в группе контроля), при этом основное улучшение пришлось на период нахождения больных на начальной дозе препарата 75 мг/сут., повышение дозы до 150 мг/сут не привело к дополнительному снижению ФК (рисунок 2). Всего же за время исследования снижение ФК было достигнуто у 15 (50%) больных из группы силденафила и лишь у 2 (10%) больных из группы контроля ($p=0,005$). У 2 больных из группы силденафила и у 1 больного из группы контроля произошло ухудшение ФК.

За время исследования лишь в группе силденафила отмечалось достоверное увеличение дистанции 6-мтх ($p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,01$ по сравнению с изменением показателя в группе контроля). Количество баллов Миннесотского вопросника ни в одной из групп достоверно не изменилось.

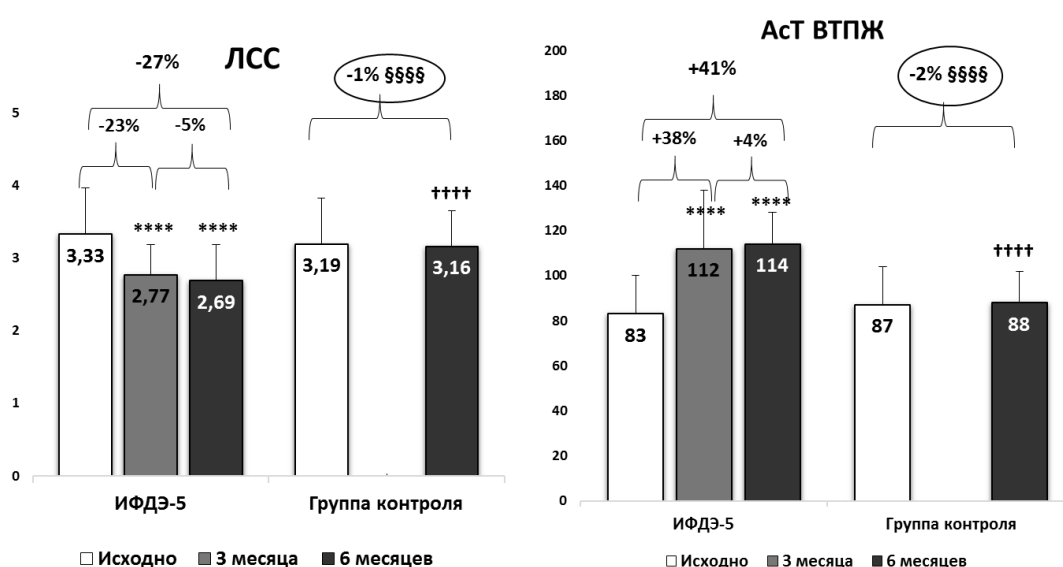


Приложение: **** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением для данной группы; †† — $p < 0,05$ по сравнению с группой силденафила на данном визите; \$\$\$ — $p < 0,01$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила.

Рис. 2 Влияние силденафила на клинические показатели у больных с ДСН и реактивной ЛГ.

Влияние силденафила на показатели легочной гемодинамики, структурные и функциональные показатели правых камер сердца (таблица 3)

а) Влияние силденафила на ЛСС. За все время исследования в группе силденафила отмечалось существенное снижение расчетного ЛСС ($p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной), а также достоверное увеличение АсТ ВТПЖ ($p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной) – доплеровского показателя, тесно связанного с ЛСС (рисунок 3).



Приложение: **** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением для данной группы; †††† — $p < 0,001$ по сравнению с группой силденафила на данном визите; \$\$\$\$ — $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила.

Рис. 3 Влияние силденафила на ЛСС и АсТ ВТПЖ

Таблица 3.

Влияние силденафила на клинические показатели у больных с ДСН и реактивной ЛГ

Показатель	Силденафил (n=30)						Контроль (n=20)		
	0 мес (1)	3 мес (2)	6 мес (3)	% $\Delta_{(1-2)}$	% $\Delta_{(2-3)}$	% $\Delta_{(1-3)}$	0 мес (1)	6 мес (3)	% $\Delta_{(1-3)}$
КДР ЛЖ, см	5,3±0,5	5,4±0,5	5,4±0,6	+1±4	0±3	+1±5	5,1±0,5	5,2±0,4	0±3
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	57±8	58±8	57±8	+2±7	-2±7	0±9	56±7	56±7	0±4
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	135±52	123±43	116±40	-7±14	-5±14	-13±16 ^{††}	130±44	131±47	+2±22 ^{§§§}
Переднезадний размер ЛП, см	4,8±0,3	4,7±0,4	4,6±0,4	-3±3	-2±3	-5±3 ^{††}	4,7±0,4	4,6±0,4	-1±3 ^{§§§§}
Индекс объема ЛП, мл/м ²	51±7	46±6	45±6	-10±6 ^{†††}	-2±8	-12±7 ^{††††}	50±9	50±8 ^{***}	1±6 ^{§§§§}
Проксимальный размер ВТПЖ, см	3,6±0,4	3,5±0,4	3,4±0,4	-3±4	-4±4	-7±5 ^{††}	3,4±0,4	3,5±0,5	+3±4 ^{§§§§}
Базальный размер ПЖ, см	4,8±0,6	4,6±0,6	4,5±0,4	-4±4	-3±5	-6±6 ^{††}	4,7±0,6 [*]	4,7±0,5	0±3 ^{§§§§}
Индекс объема ПП, мл/м ²	45±7	41±6	39±6	-9±7 ^{†††}	-6±8 [†]	-15±9 ^{††††}	47±9	47±9 ^{****}	+1±8 ^{§§§§}
TAPE, см	1,7±0,4	2,0±0,4	2,2±0,5	+16±13 ^{††}	+9±10	+25±17 ^{††††}	1,9±0,4	1,9±0,4 ^{**}	+2±8 ^{§§§§}
éПЖ, см/с	9,6±2,1	11,7±2,8	12,2±3,2	+23±19 ^{†††}	+5±18	+28±22 ^{††††}	10,6±2,0	10,7±1,9 [*]	+2±13 ^{§§§§}
ДД ЛЖ:									
Улучшение, n (%)						8 (27)			0 ^{§§}
Ухудшение, n (%)						0			3 (15)
Е _{МК} , см/с	86±19	89±15	83±16	+5±16	-6±13	-2±15	81±16	83±16	+3±14
А _{МК} , см/с	58±25	64±29	66±28	+13±19	+5±19	+18±27	56±26	55±25	+2±18 ^{§§}
Е _{МК} /А _{МК}	1,81±1,02	1,66±0,81	1,48±0,67	-3±28	-8±20	-12±28	1,75±0,92	1,70±0,60	+4±23 ^{§§}
é _{ср} , см/с	6,3±1,4	7,1±1,3	7,3±1,5	+14±13 ^{††}	+3±10	+16±16 ^{††}	6,7±1,6	6,6±1,4 [*]	-1±13 ^{§§§§}
Е _{МК} /é _{ср}	14,2±4,2	13,0±3,4	11,8±3,2	-7±12	-8±13	-15±14 ^{††}	12,6±3,7	13,2±3,8	+5±11 ^{§§§§}
ДЗЛА ¹ , мм рт. ст.	19,6±5,2	18,1±4,2	16,7±4,0	-1,6±2,71	-1,4±2,2	-2,9±3,2 ^{††}	17,7±4,7	18,4±4,7	+0,7±1,5 ^{§§§§}
S _{ЛВ} /D _{ЛВ}	0,95±0,37	1,04±0,42	1,12±0,48	+12±27	+11±33	+24±45	1,02±0,36	1,01±0,41	-2±16 ^{§§}

Таблица 3 (продолжение).

Показатель	Силденафил (n=30)						Контроль (n=20)		
	0 мес (1)	3 мес (2)	6 мес (3)	%Δ ₍₁₋₂₎	%Δ ₍₂₋₃₎	%Δ ₍₁₋₃₎	0 мес (1)	6 мес (3)	%Δ ₍₁₋₃₎
ДД ПЖ:									
Улучшение, n (%)						14 (47)			2 (10) ^{§§}
Ухудшение, n (%)						0			0
Е _{ТК} /А _{ТК}	1,41±0,5 3	0,98±0,23	1,00±0,22	-24±23 ^{††††}	+4±19	-23±22 ^{††††}	1,34±0,40	1,33±0,40 ^{****}	+2±21 ^{§§§§}
é _{ТК} , см/с	8,2±2,8	11,0±3,4	11,4±2,6	+42±49 ^{††††}	+9±25	+50±51 ^{††††}	8,9±2,9	8,4±2,5 ^{****}	-3±19 ^{§§§§}
Е _{ТК} /é _{ТК}	7,2±3,4	4,4±2,0	4,0±1,4	-34±24 ^{††††}	-2±30	-38±21 ^{††††}	5,5±2,0*	6,2±2,4 ^{****}	+17±42 ^{§§§§}
С _{ПВ} /D _{ПВ}	1,27±0,4 4	1,60±0,44	1,49±0,47	+35±38 ^{†††}	-4±27	+30±49 ^{††}	1,24±0,38	1,13±0,25 ^{****}	-6±19 ^{§§§}
НПВ, см	2,3±0,3	2,1±0,3	1,9±0,4	-7±10 ^{††}	-9±12 ^{‡‡}	-16±13 ^{††††}	2,1±0,3*	2,1±0,4 ^{**}	+3±10 ^{§§§§}
ЦВД ¹ , мм рт. ст.	11,6±5,0	8,5±5,7	5,0±4,4	-3,2±6,6 ^{††}	-3,4±6,2 ^{‡‡‡}	-6,6±6,2 ^{††††}	8,9±5,3*	9,8±5,9 ^{***}	+1,5±4,4 ^{§§§§}
СДЛА, мм рт. ст.	59±15	48±13	42±10	-17±16 ^{†††}	-11±17 ^{‡‡}	-28±11 ^{††††}	56±14	56±12 ^{****}	+3±12 ^{§§§§}
ЛСС, ед. Вуда	3,33±0,6 4	2,77±0,41	2,69±0,49	-23±11 ^{††††}	-5±14	-27±10 ^{††††}	3,19±0,47	3,16±0,45 ^{****}	-1±10 ^{§§§§}
АсТ ВТПЖ, мс	83±17	112±26	114±24	+38±31 ^{††††}	+4±21	+41±34 ^{††††}	87±17	88±14 ^{****}	+5±28 ^{§§§§}
VTI ВТПЖ, см	13,4±3,0	16,6±3,0	17,5±3,6	+22±16 ^{††††}	+3±13	+25±16 ^{††††}	14,4±3,2	14,6±3,3 ^{**}	+2±10 ^{§§§§}
ДЛА _{ср} ¹ , мм рт. ст.	42±8	29±12	28±11	-13±11 ^{††††}	-1±9	-14±10 ^{††††}	40±8	39±6 ^{****}	-1±8 ^{§§§§}
ТЛГД, мм рт. ст.	23±8	13±9	12±10	-41±59 ^{††††}	-22±122	-42±40 ^{††††}	22±8	21±7 ^{****}	+2±39 ^{§§§§}

Приложение: все показатели представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

* — p < 0,1, ** — p < 0,05, *** — p < 0,01 и **** — p < 0,001 по сравнению с группой силденафила на данном визите;

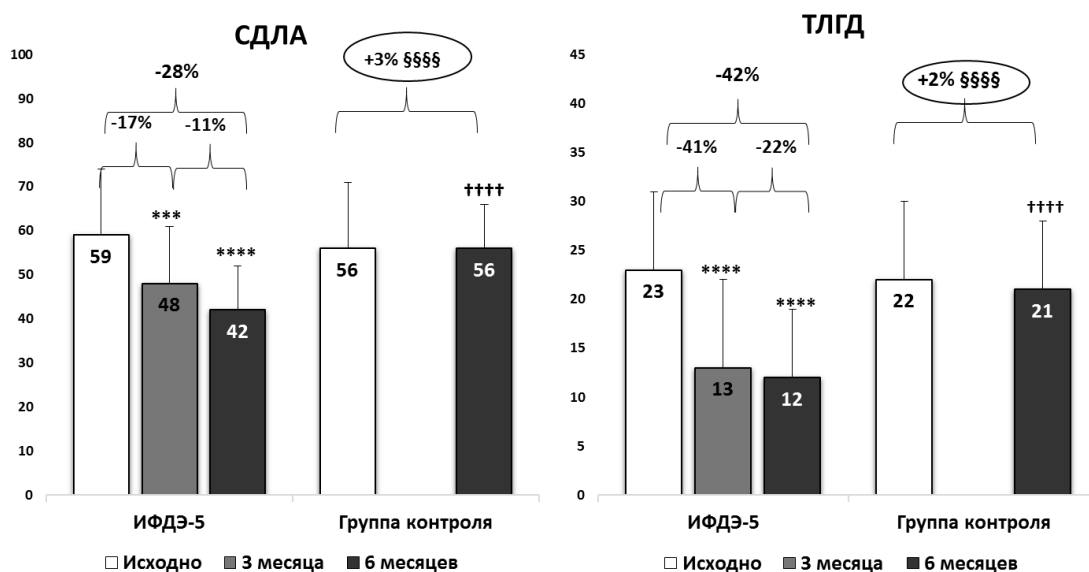
† — p < 0,1, †† — p < 0,05, ††† — p < 0,01 и †††† — p < 0,001 — p < 0,001 по сравнению с исходным значением для данной группы;

§ — p < 0,1, §§ — p < 0,05, §§§ — p < 0,01 и §§§§ — p < 0,001 по сравнению с изменением показателя в группе силденафила.

Условные обозначения: n — число больных; %Δ — изменение показателя в процентах

Снижение ЛСС и увеличение АсТ ВТПЖ было достигнуто в основном за первые 3 мес. – период нахождения больных на начальной дозе силденафила; дальнейший же прием препарата в дозе 150 мг/сут. привел лишь к незначительному улучшению этих показателей. В группе контроля ни расчетное ЛСС, ни время АсТ ВТПЖ существенно не изменились (в обоих случаях $p > 0,05$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила).

б) Влияние силденафила на СДЛА. Прием силденафила сопровождался высоко достоверным снижением СДЛА ($p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной) (рисунок 4). В отличие от ЛСС, где основное улучшение в группе силденафила было достигнуто за время на хождения больных на начальной дозе препарата, снижение СДЛА продолжилось и после повышения дозы до 150 мг/сут. ($p < 0,05$ по сравнению с величиной через 3 мес.). В группе контроля СДЛА за время исследования не изменилось ($p > 0,05$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила).



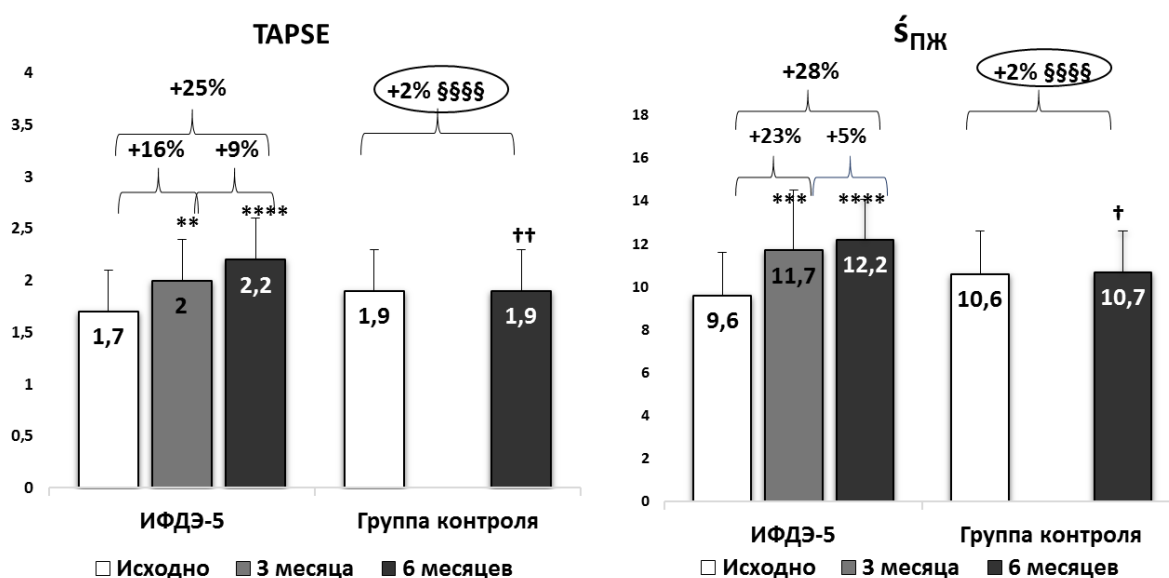
Приложение: *** — $p < 0,01$ и **** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением для данной группы; ††† — $p < 0,001$ по сравнению с группой силденафила на данном визите; \$\$\$ — $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила.

Рис. 4 Влияние силденафила на СДЛА и ТЛГД.

в) Влияние на ТЛДГ. За время исследования в группе приема силденафила отмечалось снижение не только давления в ЛА, но и среднего давления в ЛП (ДЗЛА), при этом оба процесса шли параллельно друг другу, и чем большего снижения ДЗЛА удавалось достичь, тем ниже становилось СДЛА ($r = 0,68$, $p < 0,0001$). Тем не менее ДЛА_{ср} снизилось в гораздо большей степени, чем давление в ЛП (на 14 и 2 мм рт. ст.

соответственно), что и обеспечило существенное снижение ТЛГД ($p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе контроля), который к концу исследования уменьшился почти в 2 раза и достиг верхней границы нормы (12 мм рт. ст.) (рисунок 4). Снижение ТЛГД было тесно связано со снижением ЛСС, поскольку была выявлена сильная и высоко достоверная корреляционная связь между степенью увеличения АсТ ВТПЖ и степенью снижения ТЛГД, достигнутой за все время исследования ($r = 0,85$, $p < 0,0001$).

г) Влияние силденафила на размеры ПЖ и показатели его СФ. Только в группе силденафила отмечалось уменьшение размеров ПЖ ($p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе контроля) и улучшение его сократимости – повышение скорости $\acute{s}_{ПЖ}$ и показателя TAPSE (в обоих случаях $p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,001$ по сравнению с показателями в группе контроля) (рисунок 5). Улучшение сократимости ПЖ в группе силденафила привело к увеличению VTI в ВТПЖ – показателя, тесно связанного с величиной его ударного объема ($p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе контроля). При этом, как и ДФ, улучшение СФ, происходило по мере снижения ЛСС, о чем свидетельствует умеренная корреляционная связь между степенью увеличения АсТ ВТПЖ с одной стороны и степенью улучшения показателей СФ (TAPSE и $\acute{s}_{ПЖ}$) и ДФ (индекса объема ПП и соотношения $E_{тк}/\acute{e}_{тк}$) ПЖ с другой.



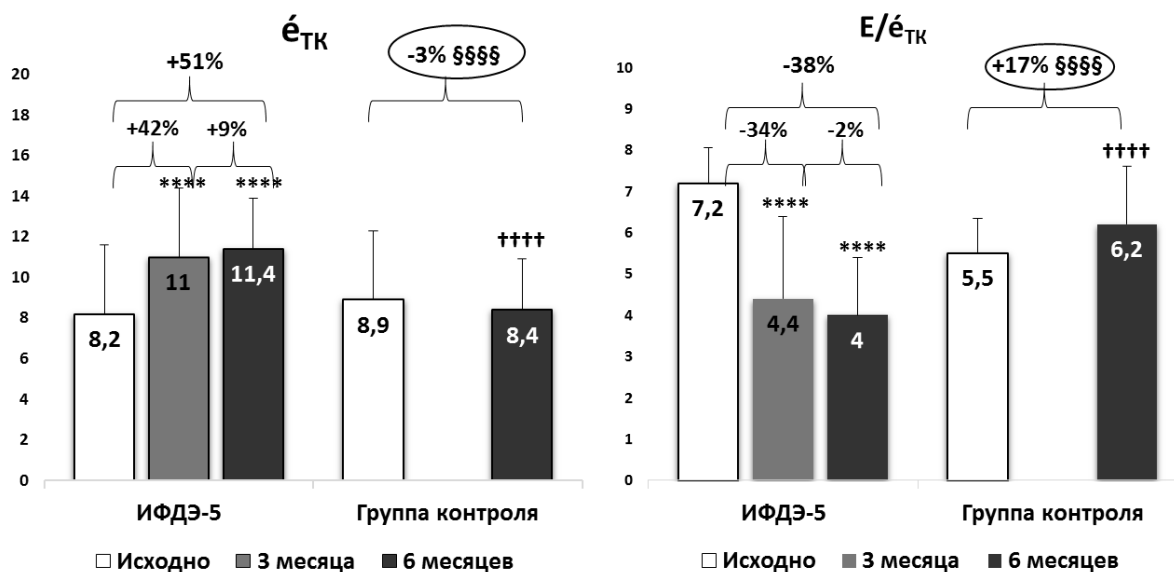
Приложение: ** — $p < 0,05$, *** — $p < 0,01$ и **** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением для данной группы; † — $p < 0,1$, †† — $p < 0,05$ по сравнению с группой силденафила на данном визите; **** — $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила.

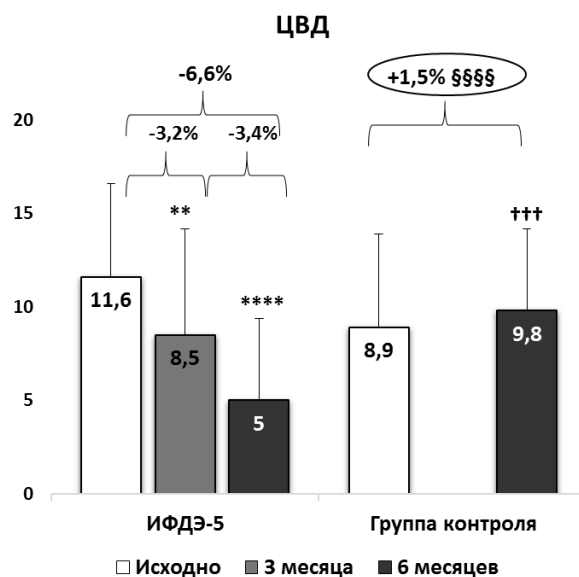
Рис. 5 Влияние силденафила на показатели СФ ПЖ.

д) **Влияние силденафила на ЦВД и показатели ДФ ПЖ.** В группе силденафила отмечалось улучшение всех показателей, тесно связанных с ЦВД: уменьшение диаметра НПВ и увеличение степени ее спадения после глубокого вдоха; повышением скорости $\acute{e}_{ПЖ}$, соотношения $S_{ПВ}/D_{ПВ}$ и уменьшение соотношений $E_{ТК}/\acute{e}_{ТК}$ и $E_{ТК}/A_{ТК}$ и объема ПП (во всех случаях $p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной). Все это привело к существенному снижению расчетного ЦВД ($p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной) (рисунок 6). За время исследования в группе контроля ни расчетное ЦВД, ни один из вышеперечисленных показателей, тесно связанных с этим давлением, существенно не изменились (во всех случаях $p > 0,05$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,01$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила).

Прием силденафила также сопровождался улучшением ДФ ПЖ, что доказывается самим фактом снижения ЦВД, а также повышением скорости $\acute{e}_{ПЖ}$ ($p < 0,001$ по сравнению с исходной величиной $p < 0,001$ и по сравнению с изменением показателя в группе контроля) и улучшением характера наполнения ПЖ у 14 (47%) больных из группы силденафила. В группе контроля характер наполнения ПЖ улучшился лишь у 2 (10%) больных ($p = 0,012$ по сравнению с группой силденафила).

Как и в случае СДЛА, ЦВД равномерно снижалось на протяжении всего исследования: снижение на 3,2 мм рт. ст. за первые 3 мес. ($p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной) и ещё на 3,4 мм рт. ст. за последующие 3 мес. ($p < 0,05$ по сравнению с величиной через 3 мес.).





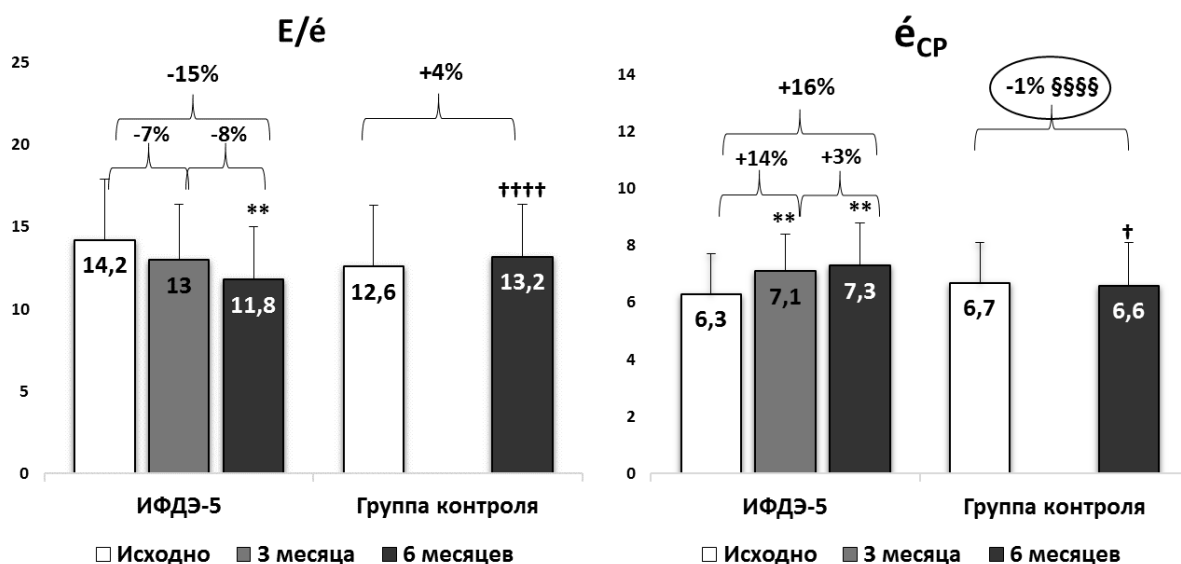
Приложение: ** — $p < 0,05$, **** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением для данной группы; ††† — $p < 0,01$ и †††† — $p < 0,001$ по сравнению с группой силденафила на данном визите; §§§§ — $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила.

Рис. 6 Влияние силденафила на ЦВД и показатели ДФ ПЖ.

Влияние силденафила на размеры левых камер сердца и показатели ДФ ЛЖ (таблица 3)

Прием силденафила сопровождался достоверным снижением среднего давления в ЛП (соотношения $E_{МК}/\dot{e}_{ср}$), что было достигнуто, главным образом, за счет улучшения расслабления ЛЖ – повышения скорости $\dot{e}_{ср}$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной) (рисунок 7); скорость же $E_{МК}$ существенно не изменилась.

Снижение среднего давления в ЛП было постепенным на протяжении всего исследования: за первые 3 мес. оно снизилось на 7%, за последующие 3 мес. еще на 8% от исходной величины, что привело к достоверному уменьшению переднезаднего размера ЛП и его объема в группе силденафила (в обоих случаях $p < 0,05$ по отношению к исходной величине и $p < 0,001$ по отношению к изменению показателя в группе контроля) и сопровождалось улучшением характера наполнения ЛЖ у 8 (27%) больных, при этом ни у одного больного не отмечалось ухудшение типа наполнения. В группе контроля характер наполнения ЛЖ не улучшился ни у одного больного ($p = 0,016$ по сравнению с группой силденафила); более того, у 3 больных отмечалось ухудшение типа наполнения. Только в группе приема силденафила отмечалось достоверное снижение ИММ ЛЖ ($p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной и $p < 0,01$ по сравнению с изменением показателя в группе контроля).



Приложение: ** — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением для данной группы; † — $p < 0,1$ и ††† — $p < 0,001$ по сравнению с группой силденафила на данном визите; §§§§ — $p < 0,001$ по сравнению с изменением показателя в группе силденафила.

Рис. 7 Влияние силденафила на среднее давление в ЛП

Влияние силденафила на уровень NT-proBNP и биохимических маркеров баланса коллагена (таблица 4)

За время исследования ни в группе силденафила, ни в группе контроля уровни NT-proBNP, галектина-3, CINP и PIP в крови существенно не изменились.

Таблица 4.

Влияние силденафила на лабораторные показатели у больных с ДСН и реактивной ЛГ.

Показатель	Силденафил (n=30)			Контроль (n=20)		
	0 мес (1)	6 мес (3)	% $\Delta_{(1-3)}$	0 мес (1)	6 мес (3)	% $\Delta_{(1-3)}$
CINP, мкг/мл	38 (32;59)	43 (36;56)	+5 (-17;+17)	47 (42;57)	44 (38;72)	-1 (-8;+11)
PIP, мкг/мл	3,3 (2,5;5,4)	3,0 (2,5;4,6)	-7 (-22;+9)	4,6 (2,6;5,6)	4,0 (2,7;5,5)	+1 (-17;+9)
CINP/PIP	11,9 (10,3;14,6)	12,9 (11,9;15,2)	+10 (0;+24)	11,4 (9,4;19,1)	12,5 (9,7;16,4)	+4 (-9;+37)
Галектин-3, нг/мл	12,7 (12,2;14,7)	13,6 (12,3;15,6)	+6 (-3;+15)	13,1 (11,1;13,9)	13,3 (11,8;14,3)	+4 (-4;+11)
NT-proBNP, пг/мл	391 (194;581)	416 (229;641)	-1 (-20;+58)	468 (212;691)	470 (198;684)	-5 (-18;+58)

Алгоритм назначения силденафила у больных с ДСН и ЛГ (рисунок 8)

Всех больных с ДСН следует обследовать на наличие у них реактивной ЛГ, и в случае ее выявления – СДЛА > 40 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда или ТЛГД > 15 мм рт. ст., показан прием ИФДЭ типа 5 силденафила. При этом оптимальным представляется прием препарата в дозе 150 мг/сут. на протяжении не меньше 6 мес., поскольку в этом случае удастся не только снизить ЛСС и улучшить СФ ПЖ, но и снизить давление наполнения обоих желудочков и добиться реверсии гипертрофии ЛЖ.

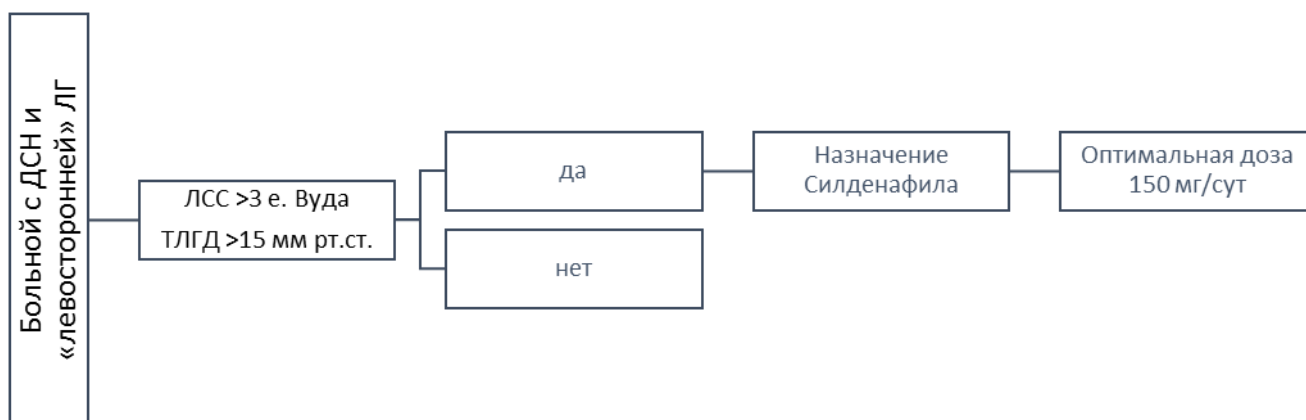


Рис.8 Алгоритм назначения ИФДЭ типа 5 силденафила больным с ДСН и ЛГ

Выводы:

1. У больных с диастолической сердечной недостаточностью переход от пассивной к реактивной легочной гипертензии ассоциируется с утяжелением сердечной недостаточности (более высоким функциональным классом сердечной недостаточности) и развитием систолической (снижением TAPSE) и диастолической (повышением центрального венозного давления) дисфункции правого желудочка; этот переход не зависит от величины давления наполнения левого желудочка, но, по всей видимости, зависит от длительности его повышения, о чем косвенно свидетельствует больший объем левого предсердия у больных с реактивной легочной гипертензией.

2. У больных с диастолической сердечной недостаточностью и реактивной легочной гипертензией длительный прием ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафила оказался безопасным: препарат не вызывал артериальную гипотонию, а побочные явления, характерные для этого препарата (головная боль, головокружение, шум в ушах, приливы крови к лицу, миалгии) хотя и встречались достаточно часто (в 10-23% случаев) носили преходящий характер и не потребовали дополнительных вмешательств.

3. У этих больных силденафил в дозе 75-150 мг/сут эффективно снизил легочное сосудистое сопротивление на 27%, что сопровождалось улучшением функционального состояния больных (снижением функционального класса и увеличением дистанции теста 6-минутной ходьбы), снижением систолического давления в легочной артерии на 28%, улучшением систолической и диастолической функции правого желудочка (повышением TAPSE на 25% и снижением центрального венозного давления на 48% соответственно). При этом увеличение притока крови к левым камерам сердца, связанное с устранением реактивного легочного компонента, компенсировалось положительным влиянием препарата на диастолическую функцию левого желудочка (повышением ско-

рости ϵ на 16%), что позволило не только избежать роста давления наполнения левого желудочка, но и добиться его снижения на 15%.

4. Прием силденафила в дозе 75 мг/сут в течение 3 мес. привел к достоверному улучшению функционального состояния больных, что было достигнуто за счет снижения легочного сосудистого сопротивления, нормализации систолической функции правого желудочка и улучшения расслабления обоих желудочков. Однако более длительный прием силденафила в течение еще 3 месяцев и в большей дозе 150 мг/сут позволил добиться значимого снижения давления наполнения желудочков и реверсии гипертрофии левого желудочка, чего не было достигнуто на меньшей дозе препарата и при меньшей продолжительности его приема.

Практические рекомендации:

1. У больных с ДСН наибольшую диагностическую точность в предсказании реактивной ЛГ имеют максимальный объем ПП и СДЛА, и если индекс максимального объема ПП > 39 мл/м², то это с чувствительностью в 92% и специфичностью в 95% указывает на реактивную форму заболевания. Для СДЛА > 48 мм рт. ст. эти показатели составляют 96% и 88% соответствен. По величине же среднего давления в ЛП или уровню NT-proBNP нельзя предсказать реактивную стадию заболевания.

2. Всех больных с ДСН следует обследовать на наличие у них реактивной ЛГ, и в случае ее выявления – СДЛА > 40 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда или ТЛГД > 15 мм рт. ст., показан прием ИФДЭ типа 5 силденафила. При этом оптимальным представляется прием препарата в дозе 150 мг/сут на протяжении не меньше 6 мес., поскольку в этом случае удастся не только снизить ЛСС и улучшить СФ ПЖ, но и снизить давление наполнения обоих желудочков и добиться реверсии гипертрофии ЛЖ.

Публикации по теме:

1. Ovchinnikov A., **Gavryushina S.**, Masenko V., Ageev F. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil in diastolic heart failure and reactive pulmonary hypertension: rationale and design of prospective intervention study. Abstract of the European Society of Cardiology Congress in Barcelona, Spain, 30 August – 3 September 2014 (Suppl 2), C95.

2. Ovchinnikov A., **Gavryushina S.**, Masenko V., Ageev F. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil decreases pulmonary and left ventricular filling pressures and improves functional capacity in patients with diastolic heart failure and reactive pulmonary hyp. Abstract of the European Society of Cardiology Congress in London, UK, 29 August - 1 September 2015. (Suppl 1), C235.

3. **Гаврюшина С.В.**, Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил эффективно снижает давление в легочной артерии и улучшает функциональный статус больных с диастолической сердечной недостаточностью и реактивной лёгочной гипертензией. Тезисы Юбилейной Всероссийской научно–практической конференции (55 ежегодная сессия РКНПК) «70 лет борьбы за жизнь», Москва, 1-2 июня 2015 года, С 35.

4. Овчинников А.Г., **Гаврюшина С.В.**, Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Ультразвуковая диагностика реактивной «левосторонней» легочной гипертензии у больных с диастолической сердечной недостаточностью. Тезисы Юбилейной Всероссийской научно–практической конференции (55 ежегодная сессия РКНПК) «70 лет борьбы за жизнь», Москва, 1-2 июня 2015 года, С 54-55.

5. **Гаврюшина С.В.**, Агеев Ф.Т. Реактивная легочная гипертензия у больных с диастолической сердечной недостаточностью и возможности ее лечения с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5. Кардиологический вестник. – 2016. Т.11. №2. – С. 90-99.

6. Овчинников А.Г., **Гаврюшина С.В.**, Агеев Ф.Т. Легочная гипертензия, связанная с диастолической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение. Журнал сердечная недостаточность. 2016. – Т17. - №2. С.114-129

7. **Гаврюшина С.В.**, Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Эффективность и безопасность терапии ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 силденафилом у больных с диастолической сердечной недостаточностью и реактивной легочной гипертензией. Журнал сердечная недостаточность. 2016. – Т17. - №3. С.173-180