

Влияние силденафила на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями

А.В.Волков, Н.Н.Юдкина, И.А.Курмуков, Е.В.Николаева, Е.Л.Насонов
ФГБУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой РАМН, Москва

Резюме

Актуальность. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) при системных ревматических заболеваниях (СРЗ), в частности при системной склеродермии, отличается прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом, особенно при отсутствии адекватной терапии. Силденафил 20 мг для применения у пациентов с ЛАГ обладает мощным вазодилатирующим и антипролиферативным действием.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность силденафила у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СРЗ.

Материал и методы. Проведена 16-недельная терапия у 14 пациентов с ЛАГ на фоне системной склеродермии (12 человек) и системной красной волчанки (2 человека). Эффективность оценивалась по динамике клинико-лабораторных показателей, центральная гемодинамика оценивалась при катетеризации правых отделов сердца до исследования и через 16 нед терапии.

Результаты. На фоне терапии отмечалось увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 31 м, а также улучшение функционального класса у 29% больных. Более значимое улучшение достигнуто при оценке гемодинамических параметров. Определялось достоверное снижение среднего давления в легочной артерии с $50,4 \pm 9,2$ до $40,7 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p=0,002$), легочного сосудистого сопротивления – с $9,5 \pm 5,9$ до $6,4 \pm 3,7$ единиц Вуда ($p=0,05$), а также некоторых других показателей. Давление в правом предсердии снизилось с $8,3 \pm 5,5$ до $6,5 \pm 3,1$ мм рт. ст., отмечалась стабилизация показателей систолической функции левого желудочка – сердечный индекс у всех 14 пациентов в течение исследования не подвергался существенным изменениям ($3,1 \pm 0,9$ л/мин/м² в начале исследования, $3,1 \pm 0,7$ л/мин/м² через 16 нед терапии). Уровень риска по шкале регистра REVEAL достоверно снизился с умеренно высокого ($9,0 \pm 2,0$) до среднего ($8,2 \pm 1,9$); $p=0,04$.

За время 16-недельной терапии силденафилом не было отмечено серьезных нежелательных явлений. У 3 пациентов отмечалась склонность к гипотензии, однако в целом по группе артериальное давление снижалось в рамках нормальных значений. Кожные изменения в виде покраснения лица («приливы») отмечались у 4 больных и не оказывали существенного влияния на самочувствие пациентов.

Заключение. Таким образом, силденафил 20 мг продемонстрировал эффективность и безопасность и может быть использован для лечения ЛАГ, ассоциированной с СРЗ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, системная склеродермия, силденафил, катетеризация правых отделов сердца.

Effect of sildenafil on clinical evidence and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic rheumatic diseases

AV.Volkov, NN.Udkina, IA.Kurmukov, Ye.A.Nikolaeva, Ye.L.Nasonov

Summary

Timeliness of the topic. Pulmonary arterial hypertension (PAH), associated with systemic rheumatic diseases (SRD), in particular with diffuse scleroderma, is a progressive disorder characterized by adverse outcome especially in lack of adequate treatment. Sildenafil 20 mg relaxes blood vessels and shows antiproliferative effect in patients with SRD.

The aim of this paper is to study efficiency and safety of sildenafil in patients with PAH, associated with systemic rheumatic diseases.

Material and methods: we have been monitoring the 16-week therapy in 14 patients with PAH, associated with systemic scleroderma (12 patients) and systemic lupus erythematosus (2 patients). The efficiency was assessed by the dynamics of clinico-laboratorial indices, central hemodynamics were evaluated using the right heart catheterization before the study and after 16 weeks of treatment.

Results. We marked that the walked distance had been increased by 31 meter in six-minute walking test during the therapy; we also saw the improvement of the functional class in 29% of patients. The significant improvement achieved in evaluating the hemodynamic parameters. A significant reduction of mean pulmonary arterial pressure was determined from $50,4 \pm 9,2$ mm Hg to $40,7 \pm 10,2$ mm ($p=0,002$), the pulmonary vascular resistance fell from $9,5 \pm 5,9$ to $6,4 \pm 3,7$ Wood units ($p=0,05$), as well as some of the other indicators decreased. Right atrial pressure fell from $8,3 \pm 5,5$ mm Hg to $6,5 \pm 3,1$ mm Hg, we noticed the stabilization of left ventricle systolic function indices, thus, cardiac index in all 14 patients, participating in our study, had not been undergoing significant changes ($3,1 \pm 0,9$ l/min/m² at the beginning of the study and $3,1 \pm 0,7$ l/min/m² after 16 weeks of the therapy). The risk level, using scale register REVEAL, significantly decreased from moderate high ($9,0 \pm 2,0$) to medium ($8,2 \pm 1,9$), ($p=0,04$).

There were no serious adverse events during the 16-week treatment using sildenafil. Three patients showed predisposition to hypotension, but, the blood pressure decreased within the normal ranges in total group. Skin changes characterized by dermabemia («blush») were observed in 4 patients and did not significantly impact on the general well-being of patients.

Conclusion. Thus, Sildenafil 20 mg showed efficiency and safety and could be used in treatment patients with PAH, associated with SRD.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic connective tissue diseases, diffuse scleroderma, sildenafil, right heart catheterization.

Сведения об авторах

Волков Александр Витальевич – канд. мед. наук, зав. лаб. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой. E-mail: sandyvllk@yaboo.com

Юдкина Наталья Николаевна – мл. науч. сотр. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой. E-mail: natudkina@mail.ru

Курмуков Ильдар Анварович – канд. мед. наук, врач-реаниматолог ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Николаева Екатерина Владимировна – зав. отд.-иет интенсивной терапии ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Насонов Евгений Львович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, дир. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – состояние, характеризующееся прогрессирующим увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое может быть одним из проявлений системных ревматических заболеваний (СРЗ), таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), смешанное заболевание соединительной ткани (ЗСТ) и ревматоидный артрит [1].

Это тяжелое проявление в отсутствие адекватной лекарственной терапии приводит к правожелудочковой и/или дыхательной недостаточности и как исход – смерти [2, 3]. Данными многочисленных наблюдений и исследований подтверждается наиболее худший прогноз при ЛАГ, ассоциированный с СРЗ, средняя выживаемость в отсутствие терапии составляет 2,6 года [4–6].

Силденафила цитрат – селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, способствует накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатирующему эффекту за счет расслабления гладкомышечных клеток легочных сосудов и активации калиевых каналов под действием цГМФ, а также уменьшению сосудистой гладкомышечной пролиферации за счет стимуляции цГМФ-зависимых пептидных киназ [7–9]. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил у больных идиопатической ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с системными ЗСТ, врожденными пороками сердца, при тромбозом легочной артерии улучшал легочную гемодинамику и толерантность к физическим нагрузкам [10, 11].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности силденафила (SUPER-1) у 278 больных ЛАГ разной этиологии, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамических показателей, толерантности к физическим нагрузкам. Статистический анализ подгруппы пациентов с ЛАГ на фоне СРЗ также показал существенное улучшение толерантности к физической нагрузке, функционального класса (ФК), гемодинамических показателей, а также хорошую переносимость [12]. Силденафил продемонстрировал эффективность в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами: бозентаном [13, 14], эпопростенолом [15], илопростом [16] и амбризентаном [17].

Для оценки эффективности и переносимости силденафила 20 мг, принимаемого 3 раза в день в течение 16 нед, в группе пациентов с ЛАГ-СРЗ, наблюдавшихся в ревматологическом экспертном центре, было предпринято настоящее исследование.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с ЛАГ-СРЗ (n=14), госпитализированные в ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой в 2013–2014 гг. Все пациенты имели достоверный диагноз ССД (n=12) или СКВ (n=2). Все пациенты получали оригинальный силденафил 20 мг, зарегистрированный в Российской Федерации по показанию ЛАГ, в суточной дозе 60 мг.

У 8 пациентов силденафил в качестве монотерапии был препаратом 1-й линии, у 4 – силденафил назначался на фоне исходного приема бозентана в стандартной дозе. Перед включением всеми пациентами было подписано информированное согласие, исследование было одобрено научным советом ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой. Обязательным условием назначения терапии силденафилом было проведение катетеризации правых отделов сердца. Период с момента проведения катетеризации составил не более 7 дней.

Все пациенты получили стандартную терапию, включая диуретики и другие симптоматические препараты. Силденафил назначался в стартовой дозе 20 мг 3 раза в день, в дальнейшем доза препарата не менялась.

Все пациенты удовлетворяли диагностическим критериям ССД и СКВ. Также учитывались анамнестические

данные: длительность заболевания с начала первых симптомов, длительность заболевания (ССД или СКВ) до начала ЛАГ, время установления диагноза ЛАГ.

Диагностический алгоритм основывался на Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии [18].

Для исключения связи ЛАГ с поражением легких всем пациентам была проведена оценка функциональных легочных тестов, включая определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), диффузионной способности легких (ДСЛ), согласно общепринятым протоколам. Данные представлены в виде процента от ожидаемого значения. Всем пациентам была проведена компьютерная томография легких для исключения текущего интерстициального поражения легких, согласно принятым критериям [19].

Поражение левых отделов сердца диагностировалось по результатам трансторакальной эхокардиографии, пациенты с изменениями левых отделов сердца (клапанов и/или миокарда) в исследование не включались.

У пациентов с СКВ исключался антифосфолипидный синдром как возможная причина тромбозомической легочной гипертензии. При необходимости пациентам проводились перфузионная сцинтиграфия, ангиопульмонография.

ФК ЛАГ оценивался по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), 6-минутный тест ходьбы (6-MTX) – согласно рекомендациям Американского торакального общества с оценкой счета одышки по Боргу [20]. Катетеризация правых отделов сердца была также выполнена с использованием стандартного протокола [21]. Риск неблагоприятного исхода у пациентов с диагностированной ЛАГ рассчитывался согласно счету риска регистра REVEAL [22], прогноз – согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [23].

Исследования в динамике включали клиническую оценку, определение ФК по NYHA, дистанцию 6-MTX, концентрацию биомаркеров после 16 нед терапии силденафилом. Повторная катетеризация правых отделов сердца также была выполнена после 16 нед терапии силденафилом.

Все результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при соответствии нормальному распределению показателя и медианы с интерквартильным размахом (25 и 75-й квартили) – при непарном сравнении между группами до и после лечения проводились с использованием критерия Уилкоксона. Различия признаков в двух группах анализировали с использованием непараметрических методов (критерий Манна-Уитни). Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 14 пациентов с системными ЗСТ (12 – ССД, 2 – СКВ), у которых диагноз ЛАГ был подтвержден при катетеризации правых отделов сердца. Средний возраст пациентов составил $45,3 \pm 13,0$ года, преобладали женщины (13 человек). Клиническая характеристика и гемодинамические показатели на момент включения в исследование представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание достаточно большой период от момента первых симптомов ЛАГ до установления диагноза, от 3 до 45,5 мес, несмотря на то что длительность с момента первых симптомов в среднем составила 29 мес.

В целом в группе преобладали пациенты с III ФК (71%), у 3 был II ФК, а у 1 пациентки ЛАГ была диагностирована в I ФК. Толерантность к физической нагрузке была достаточно высокой, пациенты в среднем проходили 397 м в 6-MTX.

К 16-й неделе терапии исследование завершили все 14 пациентов. У 4 (29%) пациентов отмечалось улучшение ФК, у остальных 10 – ФК оставался прежним (рис. 1). Через 16 нед терапии силденафилом III ФК выявлялся менее чем у 1/2 (43%) пациентов. В целом улучшение средних значений ФК до и через 16 нед терапии приближалось к достоверному (табл. 2).

Схожая динамика отмечена в дистанции 6-МТХ. Отмечалось ее увеличение с 397 ± 119 до 428 ± 100 м (прирост на 31 м), однако различия не были статистически достоверными. Тенденция к улучшению индекса одышки по шкале Борга ($3,4 \pm 1,6$ до $3,01 \pm 1,4$) также была отмечена на фоне терапии силденафилом.

Оценка гемодинамики через 16 нед была проведена у всех 14 пациентов, закончивших исследование. В целом

отмечалась достоверная положительная динамика по большинству показателей, оцениваемых при катетеризации правых отделов сердца. Определялось достоверное снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) с $50,4 \pm 9,2$ до $40,7 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p=0,002$), ЛСС – с $9,5 \pm 5,9$ до $6,4 \pm 3,7$ единиц Вуда ($p=0,05$); см. табл. 2, а также некоторых других показателей. Давление в правом предсердии (ДПП) снизилось с $8,3 \pm 5,5$ до $6,5 \pm 3,1$ мм рт. ст., однако

Таблица 1. Общая характеристика больных ЛАГ

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	$45,3 \pm 13,0$
Муж/жен	1/13
ССД/СКВ	12/2
Длительность заболевания, мес минимум максимум	177 ± 116 50 412
Длительность заболевания до первых симптомов ЛАГ, мес минимум максимум	156 ± 104 44 368
Длительность ЛАГ с первых симптомов, мес минимум максимум	$29,0 \pm 26,8$ 12,5 36,5
Время до установления диагноза ЛАГ, мес минимум максимум	$20,4 \pm 16,5$ 3 45,5
ФЖЕЛ, %	$93,1 \pm 10,4$
ОЕЛ, %	$102,5 \pm 8,5$
ДСЛ, %	$49,7 \pm 11,7$
ФК, III/II/I	10/3/1
6-МТХ, м	397 ± 119
Гемодинамика	
САД, мм рт. ст.	128 ± 15
ДАД, мм рт. ст.	86 ± 13
ЧСС, уд/мин	83 ± 13
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	$50,4 \pm 9,2$
ДПП, мм рт. ст.	$8,3 \pm 5,5$
ДЗЛА, мм рт. ст.	$8,5 \pm 3,2$
СИ, л/мин/м ²	$3,1 \pm 0,9$
ЛСС, ед. Вуда	$9,5 \pm 5,9$

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии.

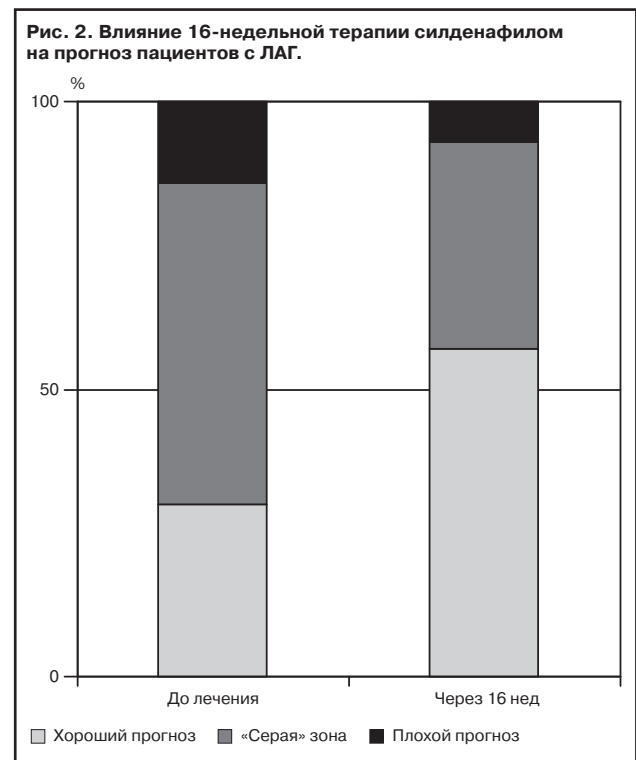
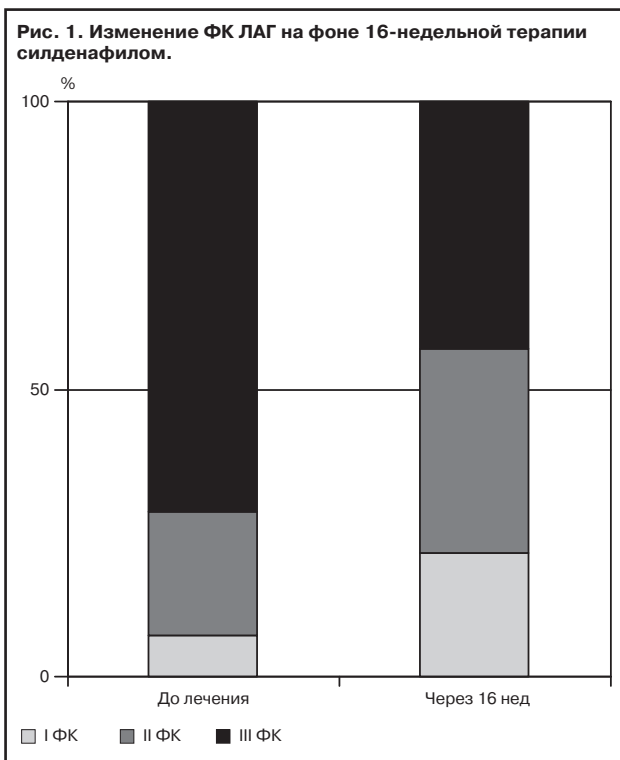


Таблица 2. Динамика основных показателей у пациентов с ЛАГ на фоне терапии силденафилом

Параметры	До начала лечения	Через 16 нед	p
<i>Клинические:</i>			
ФК	2,64±0,63	2,21±0,61	0,11
Дистанция 6-МТХ	397±119	428±100	0,20
Индекс Борга	3,4±1,6	3,01±1,4	0,42
<i>Гемодинамические</i>			
САД, мм рт. ст.	128±15	122±16	0,30
ДАД, мм рт. ст.	86±13	81±12	0,20
ЧСС, уд/мин	83±13	73±11	0,05
ДПП, мм рт. ст.	8,3±5,5	6,5±3,1	0,40
Систолическое ДПЖ, мм рт. ст.	76,8±14,6	66,5±17,4	0,07
Диастолическое ДПЖ, мм рт. ст.	7,2±3,1	4,1±2,3	0,007
Среднее ДПЖ, мм рт. ст.	30,2±11,0	28,0±7,4	0,26
Систолическое ДЛА, мм рт. ст.	77,7±13,4	64,7±17,0	0,009
Диастолическое ДЛА, мм рт. ст.	34,2±7,6	26,1±8,5	0,006
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	50,4±9,2	40,7±10,2	0,002
ДЗЛК, мм рт. ст.	8,5±3,2	9,2±3,0	0,6
СВ, л/мин	5,6±2,0	5,5±1,5	0,94
СИ, л/мин/м ²	3,1±0,9	3,1±0,7	0,98
ЛСС, ед. Вуда	9,5±5,9	6,4±3,7	0,05
<i>Биомаркеры:</i>			
Мочевая кислота, моль/л	418,5±166,2	406,8±164,6	0,20
<i>Легочные тесты:</i>			
ФЖЕЛ, % от должного	93,1±10,4	99,8±10,8	0,36
ДСЛ, % от должного	49,7±11,7	52,1±10,5	0,86
<i>Прогноз:</i>			
Счет риска ЛАГ	9,0±2,0	8,2±1,9	0,04

Примечание. ДПЖ – давление в правом желудочке, ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах.

изменения не были достоверными ($p=0,4$). Отмечалась стабилизация показателей систолической функции левого желудочка – сердечный индекс (СИ) у всех 14 пациентов в течение исследования не подвергался существенным изменениям ($3,1±0,9$ л/мин/м² в начале исследования, $3,1±0,7$ – через 16 нед терапии); см. табл. 2.

Уровень биомаркеров изменялся незначительно на фоне лечения больных ЛАГ. До лечения средние значения уровня мочевой кислоты составили $418,5±166,2$ мкмоль/л, после 16-недельной терапии силденафилом отмечалось некоторое ее уменьшение до $406,8±164,6$ мкмоль/л ($p=0,2$); см. табл. 2.

Отмечалось незначительное увеличение ДСЛ с $49,7±11,7\%$ до лечения и $52,1±10,5\%$ – через 16 нед терапии. Для оценки прогноза впервые диагностированной ЛАГ нами был использован счет риска ЛАГ, валидированный по данным американского национального регистра REVEAL. На фоне 16-недельного лечения силденафилом уровень риска достоверно снизился с умеренно высокого ($9,0±2,0$) до среднего ($8,2±1,9$); $p=0,04$ (рис. 2).

За время 16-недельной терапии среди пациентов с ЛАГ-ЗСТ не было отмечено серьезных нежелательных явлений. У 3 пациентов отмечалась склонность к гипотензии, однако в целом по группе артериальное давление (АД) снижалось в рамках нормальных значений. Так, до начала терапии уровни систолического/диастолического (САД/ДАД) АД составили $128±15/86±13$ мм рт. ст., по окончании 16 нед – $122±16/81±12$ мм рт. ст. Кожные изменения в виде покраснения лица («приливы») отмечались у 4 больных и не оказывали существенного влияния на самочувствие пациентов.

Обсуждение

Все пациенты с ЛАГ-СРЗ, включенные в исследование, на фоне 16-недельной терапии силденафилом продемонстрировали улучшение как по клиническим, так и по гемодинамическим показателям. Результаты, полученные нами, схожи с другими исследованиями эффективности силденафила, а также с результатами оценки краткосрочной эффективности других ЛАГ-специфических препаратов [24–26].

Анализ подгруппы больных с ЗСТ в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контро-

лируемом исследовании эффективности силденафила при ЛАГ (SUPER-1) продемонстрировал достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамических параметров (в особенности среднего ДЛА и ЛСС), а также ФК у 84 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными ЗСТ [27].

В этом исследовании наибольшие улучшения были отмечены в группе принимавших дозу 20 мг 3 раза в день, из чего следует, что эта доза является эффективной и приемлемой в качестве стартовой терапии для пациентов с ЛАГ на фоне ЗСТ. Прирост дистанции в 6-МТХ составил 55 м по сравнению с группой контроля [27].

Наблюдаемое улучшение 6-МТХ на 55 м (корригированное по плацебо) на фоне 12-недельной терапии силденафилом сопоставимо с результатами применения других препаратов для лечения ЛАГ, обусловленной ЗСТ. При анализе подгруппы пациентов с ССД в исследовании BREATHE-1 16-недельная терапия бозентаном предотвратила ухудшение в 6-МТХ с увеличением на 3 м в контрольной группе по сравнению с уменьшением на 40 м в группе плацебо [13]. Открытое исследование с внутривенной терапией эпопростенолом (в дозе 11,2 нг/кг/мин в течение 12 нед) продемонстрировало увеличение дистанции 6-МТХ в среднем на 108 м по сравнению со стандартной терапией ЛАГ-ЗСТ [15].

Схожие данные мы получили и в нашем исследовании. Увеличение дистанции в 6-МТХ составило 31 м. Однако улучшение не было достоверным, что связано с достаточно высокой толерантностью к физической нагрузке у пациентов на момент включения в исследование, что отмечалось выше. В цитируемом нами исследовании [27] исходная дистанция 6-МТХ составляла $342±76$ м, что существенно ниже, чем в нашей группе больных.

В нашей группе больных улучшение ФК отмечено у 29% пациентов, а динамика средних значений этого показателя приближалась к достоверной. Это соотносится с результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, где 12-недельная терапия силденафилом (20–80 мг 3 раза в день) привела к улучшению ФК у 29–42% пациентов по крайней мере на один ФК [27]. Очевидно, что существенный прирост связан с использованием более высокой дозы препарата. «Дозозависимая» эффективность силденафила была продемонстрирована

в этом исследовании при анализе общей группы больных [12]. Данное улучшение соотносится в целом с результатами, наблюдаемыми в исследованиях с другими ЛАГ-специфическими препаратами [13, 15].

Более очевидные преимущества 16-недельная терапия силденафилом дала при анализе результатов катетеризации правых отделов сердца. На фоне 16-недельной терапии силденафилом у пациентов с ЛАГ отмечалось достоверное улучшение большинства гемодинамических показателей (см. табл. 2). Отсутствие значимых изменений в показателях ДПП и сердечного выброса (СВ) связано с исходными значениями, которые у большинства пациентов приближались к нормальным. Средние показатели ДПП после лечения составили 6,5 мм рт. ст. при верхней границе нормы 8 мм рт. ст., а СВ – 5,5 л/мин при нижней границе нормы 3,5 л/мин.

Гемодинамические изменения также отмечены на фоне 12-недельной терапии силденафилом при анализе подгруппы ЛАГ-СРЗ в исследовании SUPER-1 – среднее ДЛА, ЛСС и СИ улучшились во всех наблюдаемых группах с разными дозами препарата [27]. Подобные положительные изменения также отмечены при исследованиях краткосрочной эффективности других препаратов [13, 15].

В исследовании нами была апробирована Шкала риска регистра REVEAL, включающая в себя демографические, клинические, лабораторные и гемодинамические показатели. Данная шкала позволяет оценить в процентах риск смерти пациентов с ЛАГ в течение года с момента анализа [22]. На фоне 16-недельного лечения силденафилом уровень риска достоверно снизился с умеренно высокого (9,0±2,0) до среднего (8,2±1,9), различия были достоверны.

Прием силденафила обычно хорошо переносился, нежелательные явления, потребовавшие отмены лечения, не встречались. Препарат не вызывал нарушений печеночной функции (что встречается у 5–7% больных, принимающих бозентан), гипотензии и головной боли, имеющих место в случаях с приемом простанойдов.

Сочетание с приемом других ЛАГ-специфических препаратов дает преимущество перед монотерапией в случаях клинического ухудшения. Исследованием COMPASS-1 показан положительный эффект комбинации [14]. В нашей группе у 4 пациентов совместное применение бозентана и силденафила привело к положительным результатам, нежелательных явлений отмечено не было.

Таким образом, силденафил – селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа – оказывает лечебное воздействие у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СРЗ. Применение этого препарата как в монотерапии, так и в сочетании с другими ЛАГ-специфическими препаратами рекомендуется пациентам с ЛАГ-СРЗ.

Литература

- Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 135–245.
- Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 225–34.
- Kob ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989–93.
- Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юджина НН. и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией,

ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевт арх.* 2012; 5: 24–8.

- Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–50.
- Mukerjee D, St. George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: Application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088–93.
- Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999; 274: 13729–32.
- Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488–96.
- Tantini B, Manes A, Fiumana E et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 131–8.
- Sastry BK, Narasimban C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–53.
- Watanabe H, Obashi K, Takeuchi K et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (5): 398–402.
- Gallie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–57.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- Gruenig E, Michelakis E, Vachiéry JL et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49 (11): 1343–52.
- Badesch DB, Tapsen VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–34.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (1): 158–64.
- D'Alto M. An update on the use of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6 (6): 331–43.
- Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ, Авдеев С.Н. и др. Российские рекомендации: Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2007; 6 (6), Прил. 2: 1–20.
- Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1789–801.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–7.
- Chemla D, Castelain V, Hervé P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314–31.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2012; 141 (2): 354–62.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
- Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R et al. Sildenafil as a substitute for subcutaneous prostacyclin in pulmonary hypertension [Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 476–7.
- Rosenkranz S, Diet F, Karasch T et al. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the Raynaud phenomenon. *Ann Intern Med* 2003; 139: 871–3.
- Molina J, Lucero E, Luluaga S et al. Systemic lupus erythematosus-associated pulmonary hypertension: Good outcome following sildenafil therapy. *Lupus* 2003; 12: 321–3.
- Badesch DB, Hill NS, Burgess et al. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417–22.

— * —