

## Фармакологический тест с силденафилом при оценке легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца

Янулевич О.С.<sup>1</sup>, Иванов С.Н.<sup>2</sup>, Ковалёв И.А.<sup>1</sup>, Кривощёков Е.В.<sup>1</sup>, Филиппов Г.П.<sup>3</sup>

## Pharmacological test with sildenafil at pulmonary hypertension assessing in children with congenital heart diseases

Yanulevich O.S., Ivanov S.N., Kovalyov I.A., Krivoschyokov Ye.V., Filippov G.P.

<sup>1</sup> НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина Росздрава, г. Новосибирск

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Янулевич О.С., Иванов С.Н., Ковалёв И.А. и др.

Представлен разработанный авторами метод оценки легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. Тест проведен у 51 пациента. На фоне приема силденафила по данным эхокардиографии отмечено два типа реакции: положительная и отрицательная. Положительная реакция свидетельствует об обратимости легочной гипертензии, что является основным условием для успешной хирургической коррекции порока.

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

The paper considers the devised author's method of pulmonary hypertension assessment in children with congenital heart diseases. 51 patients were made the test. According to the ECG data two types of reaction were noted after sildenafil intake: positive and negative. Positive reaction indicates pulmonary hypertension reversibility. This fact is the main condition for successful surgical heart disease correction.

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

УДК 616.12-007.2-053.1:616.131-008.331.1-074:615.22.03

### Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) — распространенная патология, обуславливающая высокую смертность [4]. Около половины всех ВПС составляют пороки с обогащением малого круга кровообращения. Их естественное течение сопровождается поступлением дополнительного объема крови в систему малого круга кровообращения через патологические сообщения на уровне предсердий, желудочков либо магистральных сосудов и формированием осложнения — легочной гипертензии (ЛГ), встречающейся в 30—50% случаев [1]. Основным способом лечения ВПС является хирургическая коррекция, однако наличие ЛГ резко увеличивает госпитальную летальность и существенно влияет на качество отдаленных результатов операции [3].

В настоящее время не прекращается поиск новых методов диагностики, позволяющих определить резервные возможности сосудов малого круга кровообращения. В зависимости от преобладания функциональных или органических изменений легочных сосудов можно судить об обратимости или необратимости легочной гипертензии [5].

До недавнего времени самым надежным методом оценки гемодинамических нарушений при ЛГ считалась катетеризация полостей сердца. С целью определения функционального резерва периферических легочных сосудов во время исследования были предложены фармакологические пробы с использованием различных сосудорасширяющих средств: эуфиллина, ацетилхолина, нитроглицерина, ингаляции кислорода и оксида азота [6].

Современные знания о механизмах ЛГ фокусируются на повреждении или дисфункции эндотелия со-

судов малого круга кровообращения, что проявляется нарушением баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами. Учитывая это, в последние годы интерес кардиологов вызывают ферменты из семейства фосфодиэстераз (ФДЭ), катализирующих гидролиз циклических нуклеозидов 3'5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) и 3'5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) [7]. В настоящее время в зарубежных клиниках при лечении ЛГ у детей используют ингибитор фосфодиэстеразы — силденафил [8]. Силденафил — селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, повышает уровень эндогенного оксида азота, который является мощным вазодилатором, селективно действующим на сосуды малого круга кровообращения.

Таким образом, представляется логичным использовать силденафил для оценки ЛГ у детей с врожденными пороками сердца.

Цель исследования — оценить результаты использования острого теста с силденафилом для определения обратимости легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца.

## Материал и методы

Группу наблюдения составил 51 пациент (22 мальчика и 29 девочек) с ВПС, осложненными ЛГ. Возраст обследованных от 2 мес до 18 лет. Структура ВПС была представлена следующими нозологическими формами: дефект межжелудочковой перегородки — 34 (66,7%), дефект межпредсердной перегородки — 6 (11,8%), полная форма атриовентрикулярной коммуникации — 7 (13,7%), открытый артериальный проток — 2 (3,9%), дефект аортолегочной перегородки — 2 (3,9%). Уровень систолического артериального давления (САД) в правом желудочке, по данным эхокардиографии, у обследованных пациентов находился в пределах от 46 до 101 мм рт. ст. У 37 (72,5%) пациентов оно составляло более 70% от системного САД, у 14 (27,5%) больных от 50 до 70%.

Всем пациентам проводилась эхокардиография по общепринятой методике на ультразвуковой системе EnVisor CV и iE-33 (Philips, Япония). Выполнялась катетеризация полостей сердца и проба с ингаляцией 100%-го кислорода в рентгеноперационных, оборудованных ангиографическими комплексами AXIOM Artis и Coroskop Plus/T.O.P. (Siemens, Германия). По

методу Фика рассчитывались показатели, оценивающие состояние сосудов малого круга кровообращения ( $Q_p/Q_s$ , легочное сопротивление).

Всем больным выполнялся острый тест с силденафилом в условиях кардиологического отделения в присутствии врача-кардиолога, анестезиологическое пособие не использовалось (разрешение комитета по биомедицинской этике при НИИ кардиологии СО РАМН, протокол № 60 от 2 марта 2010 г.). Пациентам в спокойном состоянии проводилась эхокардиография с оценкой САД в правом желудочке (ПЖ) и показателя шунтирования крови  $Q_p/Q_s$ . Во время исследования у больных была измерена частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и насыщение крови кислородом ( $Sat_{O_2}$ ) по данным пульсоксиметрии с использованием монитора пациента Life Scope i BSM-2301K (Nihon Kohden, Япония). После этого больные принимали *per os* силденафил цитрат («Виагра», Pfizer) в дозе 1,5 мг/кг массы тела, но не более 50 мг. Через 1 ч после приема препарата проводилась эхокардиография с повторной оценкой вышеперечисленных показателей гемодинамики малого круга кровообращения, а также ЧСС, АД и сатурации.

Проведенный тест с силденафилом выявил два типа реакции: положительную и отрицательную. Критериями положительного теста являлись нормализация или увеличение насыщения крови кислородом, увеличение показателя шунтирования крови  $Q_p/Q_s$  и уменьшение САД в правом желудочке после приема препарата относительно исходных значений.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Количественные показатели представлены в виде  $Me (Q_{25\%}-Q_{75\%})$ , где  $Me$  — медианное значение показателя, а  $(Q_{25\%}-Q_{75\%})$  — интерквартильный разброс. Проверку достоверности различий производили с использованием непараметрических критериев, поскольку распределение пациентов по возрасту и массе тела отличалось от нормального. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Положительный тип реакции на силденафил был диагностирован у 47 (92,2%) пациентов, отрицательный у 4 (7,8%) больных. Показатели и их значения,

оцениваемые при проведении острого теста с силденафилом, в зависимости от типа реакции представле-

ны в таблице.

Результаты теста с силденафилом у пациентов с ВПС, осложненными легочной гипертензией ( $Me (Q_{25\%}-Q_{75\%})$ )

Показатель	Тест положительный		Тест отрицательный	
	исходно	после приема препарата	исходно	после приема препарата
ЧСС, уд./мин	133,0 (105,0—146,0)	143,0 (115,0—156,0)	126,0 (104,0—144,0)	123,0 (103,0—145,0)
САД, мм рт. ст.	93,0 (84,0—97,0)	90,0 (85,0—97,0)	92,5 (86,5—102,0)	100,0 (95,0—108,0)
ДАД, мм рт. ст.	56,0 (52,0—61,0)	55,0 (48,0—59,0)	64,5 (61,0—69,0)	68,0 (59,0—78,0)
Sat <sub>O<sub>2</sub></sub> , %	96,0 (94,0—97,0)	97,0 (96,0—98,0)	89,0 (81,0—93,0)	89,0 (82,0—93,0)
Qp/Qs	2,0 (2,0—2,9)	3,6 (2,6—5,0)*	1,0 (1,0—1,5)	1,0 (1,0—2,5)
САД в ПЖ, мм рт. ст.	75,0 (61,0—85,0)	54,0 (37,0—71,0)*	90,5 (89,0—96,0)	98,5 (93,0—113,0)

\*  $p < 0,001$  по сравнению с исходными значениями.

Исходно у всех пациентов САД было от 84 до 102 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) от 52 до 69 мм рт. ст. После приема силденафила САД составляло от 85 до 108 мм рт. ст., ДАД от 48 до 78 мм рт. ст. Таким образом, у пациентов не зарегистрировано значимого снижения системного АД после приема силденафила, что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на сосуды большого круга кровообращения. Также после приема силденафила не зафиксировано изменения ЧСС. Только у одной пациентки в возрасте 3 мес с дефектом межжелудочковой перегородки и исходным САД в правом желудочке 86 мм рт. ст. после приема силденафила было отмечено учащение ЧСС на 20% от исходного значения. Скорее всего, на пике действия препарата вазодилатация сосудов малого круга кровообращения способствовала увеличению сброса крови через дефект межжелудочковой перегородки в легочную артерию, и появившаяся тахикардия носила компенсаторный характер.

Насыщение крови кислородом у пациентов до приема силденафила составило 81—97%, после приема препарата 82—98%. Отсутствие увеличения сатурации крови после приема силденафила свидетельствует о необратимом поражении сосудов легких и нарушении их газообменной функции.

У пациентов САД в ПЖ составило 61—96 мм рт. ст., показатель Qp/Qs 1,0—2,9, после приема силденафила зарегистрировано САД в ПЖ 37—113 мм рт. ст. и Qp/Qs 1,0—5,0.

У всех пациентов с положительным тестом с силденафилом по данным пробы с ингаляцией кислородом при катетеризации была также отмечена реакция сосудов малого круга кровообращения — увеличение Qp/Qs, снижение легочного сопротивления после ингаляции

кислорода по сравнению с исходными значениями. Положительная реакция сосудов малого круга кровообращения свидетельствовала о функциональном спазме легочных сосудов. В этом случае ЛГ считалась обратимой, а хирургическая коррекция врожденного порока сердца возможной. Всем пациентам проведено оперативное лечение порока, летальных исходов не было.

При отрицательной реакции отсутствие изменений легочной гемодинамики свидетельствовало о необратимой ЛГ. У 3 пациентов при катетеризации полостей сердца после ингаляции кислорода не зарегистрировано увеличения Qp/Qs и снижения легочного сопротивления по сравнению с исходными значениями. В данном случае хирургическое лечение ВПС было противопоказано. У пациентки 15 лет с дефектом аортолегочной перегородки тест с силденафилом был отрицательным, однако по данным пробы с кислородом было зарегистрировано снижение легочного сопротивления. Учитывая результаты катетеризации полостей сердца, было принято решение о проведении хирургической коррекции порока, которая была выполнена успешно.

Методика катетеризации сердца является инвазивной и требует анестезиологического пособия. Ее проведение может спровоцировать гипертонический криз в малом круге кровообращения, нарушения сердечного ритма и проводимости, инфекционный эндокардит [2]. Также нужно отметить, что, по мнению некоторых авторов, интерпретация получаемых результатов при фармакологических пробах во время катетеризации полостей сердца достаточно сложна, так как используемые препараты неселективно действуют на сосуды малого круга кровообращения [3]. В

отличие от этого тест с силденафилом не требует анестезии, используемый препарат не оказывает влияния на гемодинамику большого круга кровообращения. Исследование может проводиться в учреждениях, не оснащенных рентгеноперационной.

### **Заключение**

Таким образом, тест с силденафилом с использованием эхокардиографии является информативным неинвазивным методом диагностики обратимости легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. Объективность получаемой информации, доступность позволяют рассматривать предлагаемую методику в качестве способа определения операбельности пациентов с ВПС (патент на изобретение 2354304, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10.05.2009).

### **Литература**

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2007. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. С. 66—105.

2. *Внутренние болезни*: в 10 кн. / пер. с англ.; под ред. Е. Браунвальда и др. М.: Медицина, 1995. Кн. 5. Болезни сердечно-сосудистой системы. 447 с.

3. Горбачевский С.В., Белкина М.В. Обследование больного с легочной гипертензией в клинике сердечно-сосудистой хирургии: методические рекомендации для врачей / под ред. акад. РАМН Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. 64 с.

4. Затицян Е.П. Фетальная кардиология // *Акушерство и гинекология*. 1992. № 3—7.

5. Семёнов И.И. Прогностическое значение «кардиопульмональной пробы» при хирургическом лечении пороков сердца, осложненных легочной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. 27 с.

6. Сумароков А.В., Черепнин Л.П., Иванов А.С. и др. Диагностическая значимость инвазивных и неинвазивных методов исследования в оценке состояния малого круга кровообращения у больных с дефектом межпредсердной перегородки, осложненным легочной гипертензией // *Современные технологии хирургической коррекции пороков сердца с учетом их естественного развития (проблемы и решения): материалы сессии*. Новосибирск, 1995. С. 125—126.

7. Boswell-Smith V. et al. Phosphodiesterase inhibitors // *British Journal of Pharmacology*. 2006. V. 147. P. 252—257.

8. Trachte A.L., Lobato E.B., Urdaneta F. et al. Oral Sildenafil Reduces Pulmonary Hypertension After Cardiac Surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. V. 79. P. 194—197.

Поступила в редакцию 23.03.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

### **Сведения об авторах**

**О.С. Янулевич** — врач-кардиолог отделения детской кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**С.Н. Иванов** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории врожденных пороков сердца центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск).

**И.А. Ковалёв** — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением детской кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**Е.В. Кривощёков** — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**Г.П. Филиппов** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии СибГМУ (г. Томск).

### **Для корреспонденции**

**Янулевич Ольга Сергеевна**, тел. 8-906-956-1337, e-mail: osya@cardio.tsu.ru