

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк

Отдел системных гипертензий ФГУ РК НПК Росмедтехнологий, Москва

Представлена современная классификация легочной гипертензии (ЛГ), обсуждаются общие подходы к ее лечению. Рассматриваются возможности использования средств традиционной терапии ЛГ (антагонисты кальция, антикоагулянты, гликозиды, диуретики, оксигенотерапия), а также новых препаратов для ее лечения, вошедших в клиническую практику в течение последних 10–15 лет (антагонисты рецепторов эндотелина, простагландины, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5). С их появлением связаны надежды на возможность замедления прогрессирования ЛГ и даже регресса изменений в легочных сосудах, улучшение прогноза больных и качество их жизни.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочное сосудистое сопротивление, антагонисты кальция, простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Термин “легочная гипертензия” (ЛГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое приводит в развитии правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [1].

Современная клиническая классификация ЛГ, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, представлена ниже.

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

- 1.1. Идиопатическая ЛАГ.
- 1.2. Семейная ЛАГ.
- 1.3. Ассоциированная с:
 - 1.3.1. системными заболеваниями соединительной ткани;
 - 1.3.2. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты);
 - 1.3.3. портальной гипертензией;
 - 1.3.4. ВИЧ-инфекцией;
 - 1.3.5. лекарственными и токсическими воздействиями;
 - 1.3.6. другими патологическими состояниями (поражения щитовидной железы, болезнь Гошера, болезни обмена, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные болезни, спленэктомия).

1.4. Ассоциированная со значительным поражением вен и капилляров:

1.4.1. легочная вено-окклюзионная болезнь;

1.4.2. легочный капиллярный гемангиоматоз.

1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных.

2. ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца:

2.1. Нарушение наполнения левого желудочка.

2.2. Поражения клапанного аппарата сердца (митральные пороки).

3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией:

3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких.

3.2. Интерстициальные заболевания легких.

3.3. Нарушения дыхания во время сна.

3.4. Альвеолярная гиповентиляция.

3.5. Высокогорная ЛГ.

3.6. Неонатальные поражения легких.

4. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:

4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий.

4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистального русла легочных артерий.

4.3. Нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела).

5. Смешанные формы — саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиоматоз, ком-

прессия легочных сосудов (аденопатия, опухоли, фиброзирующий медиастинит).

До середины 1990-х гг. в арсенал врачей входили лекарственные средства, которые сегодня рассматриваются как средства традиционной терапии. К ним относятся антагонисты кальция, антикоагулянты, гликозиды, диуретики, а также оксигенотерапия.

В течение последних 10–15 лет в результате проведения за рубежом значительного числа рандомизированных контролируемых клинических исследований у больных ЛАГ, в клиническую практику были успешно внедрены новые лекарственные препараты — антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), простагландины, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5). С их появлением связаны надежды на возможность замедления прогрессирования ЛАГ и даже регресса изменений в легочных сосудах, улучшение прогноза больных и качества их жизни.

Мы обсудим перспективы лечения больных ЛАГ, но прежде рассмотрим препараты традиционной терапии.

Антикоагулянты и дезагреганты

ЛАГ характеризуется гиперкоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала, что объясняет высокую частоту выявления при этой патологии тромботических поражений легочных сосудов. Высокое ЛСС и низкий сердечный выброс приводят к резкому снижению скорости кровотока, а следовательно, и к повыше-

нию вероятности тромбоэмболических осложнений [1, 2].

В ретроспективном анализе Fuster V. и соавт. (1984) показали, что выживаемость у больных с первичной или идиопатической ЛАГ, длительно принимающих непрямые антикоагулянты, в частности варфарин, была достоверно выше, чем в группе пациентов, не получающих этот препарат. Варфарин практически удваивал 3-летнюю выживаемость больных, причем улучшал прогноз вне зависимости от ответа на терапию антагонистами кальция. Среди больных первичной ЛАГ, принимавших непрямые антикоагулянты, 30 % сохраняли жизнь в течение 5 лет и 15 % – до 10 лет.

Стартовая доза варфарина составляет 2,5–5,0 мг. Полная доза препарата должна назначаться 1 раз в сутки после ужина. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Целевой уровень МНО при первичной ЛАГ составляет 1,5–2,5, при ЛАГ на фоне тромбоэмболии легочной артерии – 2–3. Наиболее частый побочный эффект варфарина – кровоточивость, в редких случаях при его применении отмечают диарею, повышение активности печеночных ферментов, экзему, васкулиты, выпадение волос.

Все пациенты с первичной или тромбоэмболической формой ЛАГ должны принимать варфарин пожизненно. Раннее начало такой терапии при первичной ЛАГ является решающим фактором благоприятного прогноза. При других формах варфарин следует назначать только в отсутствие противопоказаний, таких как эрозивные поражения желудочно-кишечного тракта, заболевания печени, нарушения свертывающей системы крови.

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛАГ с повышенным риском кровотечений или непереносимостью препарата ранее предлагалось использовать небольшие дозы гепарина (до 15000–20000 ЕД/сут) до повышения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–1,7 раза по сравнению с контролем. В последние годы успешно применяются низкомолекулярные гепарины (фрагменты

стандартного гепарина с молекулярным весом от 1000 до 10000 Да). Изменение молекулярной массы существенно изменило фармакокинетику гепаринов: большинство белков плазмы с ними не связываются, что выражается в отличной биодоступности и “предсказуемости” антикоагулянтного эффекта при фиксированной дозе. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин и эноксапарин. В течение первого месяца терапии надропарин применяют по 15000 МЕ анти-Ха 2 раза в сутки, эноксапарин – по 1 мг/кг веса 2 раза в сутки, в последующем переходят на меньшие профилактические дозы: надропарин 7500 МЕ анти-Ха 1–2 раза в день, эноксапарин 20–40 мг 1–2 раза.

Важно помнить и о возможности назначения при ЛАГ дезагрегантов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты (аспирин), назначение которой не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля [1]. Предпочтительно использование препарата Кардиомагнил или специальных форм аспирина, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин Кардио, ТромбоАСС), что сводит к минимуму риск язвенного эффекта.

Диуретики

Диуретики позволяют улучшить клиническое состояние больных ЛАГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации кровообращения, хотя специальные рандомизированные исследования с этими препаратами при ЛАГ не проводились [1]. За клиницистами остается право выбора конкретного препарата. Дозы диуретиков должны титроваться во избежание резкого снижения объема циркулирующей крови и системного давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20–120 мг/сут, этакриновая кислота 50–100 мг/сут, торасемид 5–10 мг/сут. Целесообразно дополнительное назначение антагониста альдостерона спиронолактона по 25–150 мг/сут. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Кислородотерапия

У большинства больных ЛАГ отмечают незначительную артериальную гипоксемию в покое. Исключением являются пациенты с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца, у которых вследствие шунтирования крови справа налево развивается рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия. У ряда больных с выраженной гипоксемией обнаруживается вторичное открытие овального окна.

Эффективность длительных ингаляций кислорода (2 л/мин) показана у больных ЛАГ на фоне хронической обструктивной болезни легких. Важно поддерживать сатурацию на уровне не менее 90 % [1].

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократимости правого желудочка при ЛАГ является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Внутривенное назначение дигоксина больным идиопатической ЛАГ способствует некоторому повышению сердечного выброса, а также сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в крови [2]. Сердечные гликозиды могут назначаться в редких случаях мерцательной аритмии у больных ЛАГ для урежения сердечного ритма. Добутамин используется лишь в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния.

Антагонисты кальция

Вазоконстриктивная теория патогенеза ЛАГ связана с наличием гипертрофии средней оболочки легочных артерий и артериол, а также со снижением ЛСС при назначении вазодилататоров. Благоприятные клинические и прогностические эффекты антагонистов кальция, применяемых в высоких дозах у больных ЛАГ с положительной острой фармакологической пробой (ОФП), показаны в одноцентровых нерандомизированных исследованиях [1, 2].

Терапия антагонистами кальция должна начинаться под строгим гемодинамическим контролем. Эти препараты показаны больным

Таблица Антагонисты кальция для лечения больных ЛАГ

| Препарат | Стартовая доза, мг/сут | Суточная доза, мг | | |
|---------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|
| | | СДЛА < 50 мм рт. ст. | СДЛА 50–100 мм рт. ст. | СДЛА > 100 мм рт. ст. |
| Нифедипин (пролонгированный) | 20–40 | 40–60 | 80–120 | 120–180 |
| Амлодипин | 2,5–5 | 10 | 12,5 | 15 |
| Лацидипин | 2–4 | 4 | 4–8 | 8 |
| Исрадипин | 2,5–5,0 | 7,5–10,0 | 10,0–12,5 | 12,5–15,0 |
| Дилтиазем | 30–60 | 120–180 | 180–240 | 240–360 |

Примечание. СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

ЛАГ с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией венозной крови более 63 % и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм рт. ст., а также положительной ОФП (с простагландином Е₁ [ПГЕ₁] или оксидом азота) [1].

Положительной ОФП считается при снижении среднего давления в легочной артерии более чем на 10 мм рт. ст., достижении абсолютной его величины ниже 40 мм рт. ст. при увеличении сердечного выброса или отсутствии его динамики.

У пациентов с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией венозной крови более 63 % и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. и отрицательной ОФП успех при назначении вазодилатора маловероятен. При сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м² и/или сатурации венозной крови менее 63 % и/или давлении в правом предсердии более 10 мм рт. ст. антагонисты кальция абсолютно противопоказаны.

Выбор в пользу антагонистов кальция дигидропиридинового ряда или дилтиазема определяется исходной частотой сердечных сокращений. Пациентам с частотой в покое более 80 ударов в минуту следует рекомендовать дилтиазем. Амлодипин является препаратом выбора для больных ЛАГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности. Суточные дозы препаратов, демонстрирующие эффективность, достаточно высокие: для нифедипина – 120–240 мг, для амлодипина – до 10–15 мг. Титрование доз антагонистов кальция должно проводиться постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимых (см. таблицу). Иногда системная гипотония, отеки голеней и стоп препятствуют увеличению дозы.

К сожалению, положительную ОФП имеют не более 10–25 % больных ЛАГ, причем лишь половине из них удастся обеспечить клинико-гемодинамический эффект при длительном назначении антагонистов кальция.

Рассмотрим группы лекарственных препаратов, с которыми связываются перспективы лечения больных ЛАГ, – это простагландины, АРЭ, ИФЭ-5.

Простагландины

ПГ – группа липидных соединений уникальной структуры, являющихся метаболитами арахидоновой кислоты. В физиологических условиях они выступают в качестве медиаторов многих биологических функций, участвуя, в частности, в регуляции сосудистого тонуса. В 1980-е гг. клиническое использование ПГ было связано с проведением ОФП для определения вазореактивности легочных сосудов. Однако позднее выяснилось, что позитивный эффект при длительном применении ПГ отмечается даже у больных ЛАГ с отрицательной ОФП. Интересно, что именно такие пациенты демонстрировали значимое клиническое и гемодинамическое улучшение при длительном лечении, когда достигалось более существенное по сравнению с ОФП снижение ЛСС. Благоприятные результаты получены как у больных первичной ЛАГ, в т. ч. у детей, так и при ЛАГ на фоне системной красной волчанки и других системных заболеваний соединительной ткани, пороках сердца с системно-легочными шунтами, в т. ч. после хирургической коррекции, при ВИЧ-инфекции, портолегочной ЛАГ [1, 2].

ПГЕ₁ – вазодилатирующий ПГ с антиагрегационным и антипроли-

феративным действиями, первым эффективно использовался для лечения больных ЛАГ. Благодаря очень короткому периоду полувыведения (3–5 минут) возможно быстрое титрование его дозы до максимальной величины, а при необходимости обеспечивается почти моментальная приостановка действия препарата. Около 90 % ПГЕ₁ инактивируются в легких, поэтому при внутривенном введении его поступление в большой круг кровообращения ничтожно мало, вследствие чего не отмечается выраженной системной гипотонии. При внутривенном введении начальная скорость введения ПГЕ₁ составляет 5–10 нг/кг/мин, затем под контролем системного артериального давления она постепенно увеличивается до максимальной – 30 нг/кг/мин. Возможные побочные эффекты – гипотония, гиперемия лица, головные боли, боли в области сердца неопределенного характера, боли в животе, тошнота, диарея – возникают достаточно редко.

Простациклин (ПГ₂) – мощный эндогенный вазодилатор со спектром дополнительных эффектов – антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, направленных на предотвращение ремоделирования легочных сосудов, уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных ЛАГ различной этиологии доказано нарушение продукции ПГ₂, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях, уменьшение экскреции его метаболитов с мочой. Это является обоснованием для использования ПГ₂ и его аналогов для лечения ЛАГ, хотя до сих пор не установлено, является ли нарушение продукции

ПГ₂ причиной или следствием заболевания. Препарат ПГ₂ – эпопростенол, зарегистрирован в Европе и рекомендован в различных европейских странах для лечения идиопатической ЛАГ III и IV функциональных классов (ФК). FDA США рекомендует эпопростенол для терапии идиопатической ЛАГ и ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани III и IV ФК [2].

В России из группы протаноидов для лечения больных ЛГ доступным является только ПГЕ₁ (алпростадил), который назначается внутривенно капельно со скоростью 5–30 нг/кг/мин. Курсовое лечение препаратом в суточной дозе 60–80 мкг в течение 2–3 недель следует проводить на фоне длительной терапии антагонистами кальция.

В ближайшее время в России ожидается регистрация ингаляционной формы препарата илопрост. Это синтетический, химически стабильный аналог ПГ₂, выпускаемый в формах для внутривенного применения, назначения внутрь и аэрозоля для ингаляций. В 2003 г. препарат был рекомендован для лечения больных ЛАГ II–IV ФК для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания в Европе, Австралии и Новой Зеландии [3].

Ингаляционная форма илопроста обеспечивает высокую селективность

препарата в отношении легочных сосудов. История ингаляционной терапии больных ЛАГ началась более 10 лет назад с использования оксида азота. Интраацинарные легочные артерии тесно окружены альвеолами, поэтому при ингаляционной доставке лекарственное вещество в случае достаточно малого диаметра частиц воздействует непосредственно на сосуды, что позволяет достичь снижения среднего давления в легочной артерии на 10–20 % от исходного. Наиболее эффективное воздействие на легочную гемодинамику обеспечивает ингаляция с использованием ультразвукового небулайзера, позволяющего уменьшить потерю субстанции при меньшей длительности ингаляции – около 5 минут по сравнению с 10–15 минутами при использовании обычного небулайзера. Ультразвуковой небулайзер также предпочтителен с точки зрения комфорта для пациента и стоимости.

Период полувыведения илопроста – 20–25 минут. Продолжительность действия составляет 45–60 минут, что требует 6–12 ингаляций аэрозоля в сутки для поддержания стабильного эффекта. Если первая разовая доза 2,5 мг хорошо переносится, ее увеличивают до 5,0 мг 6–9 раз в сутки, но не чаще чем через 2 часа.

Ингаляционный илопрост – мощный легочный вазодилататор, снижающий давление в легочной арте-

рии более эффективно, чем NO [4]. В ОФП у больных ЛАГ ингаляционный илопрост в течение нескольких минут приводил к снижению давления в легочной артерии и ЛСС, увеличению сердечного выброса. При этом эффект на системную гемодинамику был минимальным.

Противопоказанием к назначению илопроста является гиперчувствительность к препарату. Илопрост может усиливать эффект вазодилаторов и антигипертензивных препаратов, увеличивать риск кровотечения при сопутствующем назначении антикоагулянтов. Из побочных эффектов следует отметить кашель (39 %), головную боль (30 %), гиперемия лица (27 %), тошноту (13 %), боль в челюсти (12 %), бессонницу (8 %).

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным действием в отношении гладкомышечных клеток. ЭТ-1 связывается с рецепторами типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках, и типа В, локализующимися на эндотелиальных и гладкомышечных клетках [5, 6]. Активация рецепторов А и В гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты. Стимуляция рецепторов типа В

Охрана здоровья матери и ребенка 2009

11-я Международная специализированная выставка оборудования и лекарственных препаратов для акушерства, гинекологии и неонатологии

29 сентября – 2 октября
Москва, Конгресс-центр ЦМТ

www.mother-child.ru

Тел./факс: +7(495) 721 88 66
e-mail: expo@mediexpo.ru www.mediexpo.ru

**Х Юбилейный Всероссийский научный форум
Мать и дитя**

эндотелиальных клеток способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и высвобождению ПГ₂. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием заболевания. Активация системы эндотелина у больных ЛАГ стала обоснованием для использования при этом заболевании АРЭ, блокирующих рецепторы типа А или одновременно оба типа рецепторов к ЭТ-1.

Бозентан (Траклир) — первый неселективный АРЭ, рекомендованный в 2001 г. FDA США для лечения больных ЛАГ (III–IV ФК) с целью улучшения переносимости нагрузок и снижения темпов прогрессирования заболевания. В настоящее время для лечения ЛАГ бозентан зарегистрирован в Европе, США, Канаде, Австралии, Японии, а с конца 2006 г. — в России.

В ряде рандомизированных исследований бозентан продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры у больных ЛАГ [1, 7]. В крупном двойном слепом многоцентровом исследовании, включившем 213 больных ЛАГ (III–IV ФК), находящихся на терапии вазодилаторами, антикоагулянтами и кислородом, в группе лечения бозентаном к 16-й неделе терапии дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличивалась в среднем на 27 м, а в группе плацебо оставалась без изменений. Наибольшее повышение толерантности к нагрузкам (+46 м) отмечено в группе больных, получавших бозентан в дозе 250 мг 2 раза в сутки, но у 14 % из них более чем в 3 раза повышался уровень трансаминаз, в то время как на фоне лечения бозентаном в дозе 125 мг 2 раза в сутки это происходило только у 4 % пациентов.

Бозентан увеличивал продолжительность жизни больных ЛАГ: годовичная выживаемость составляла 96, двугодичная — 89 %. Спустя 2 года наблюдения 70 % пациентов с успехом продолжали принимать препарат [8].

Бозентан рекомендуется в стартовой дозе 62,5 мг дважды в день, затем через 4 недели возможно увеличение дозы до 125 мг дважды в день. Необходимо осуществлять ежемесячный контроль над уровнями трансаминаз. В среднем у 7–10 % больных уровни трансаминаз более чем в 3 раза превышали верхнюю границу нормы — чаще при назначении максимальной суточной дозы бозентана. Отмена бозентана приводила к нормализации активности печеночных ферментов. Бозентан может вызывать дозозависимое снижение уровней гемоглобина и гематокрита, поэтому следует проводить исследование крови через 1 и 3 месяца от начала терапии, затем каждые 3 месяца. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта. Биодоступность бозентана составляет 50 %, около 98 % препарата связывается с белками плазмы, период полувыведения — около 5 часов. Противопоказаниями к назначению бозентана являются беременность, лактация, гиперчувствительность, сопутствующая терапия циклоспорином А или глибуридом.

Наиболее частые побочные эффекты бозентана — головная боль (16 %), гиперемия лица (7 %), отеки ног (5 %), анемия (3 %), заложенность носа, назофарингит.

На протяжении ряда лет доказательная база по применению бозентана у больных ЛАГ постоянно пополнялась. Имеются убедительные данные, свидетельствующие об эффективности препарата у детей, пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, синдромом Эйзенменгера, хронической тромбоэмболией легочной артерии.

Важнейшие данные, свидетельствующие о необходимости своевременного начала терапии ЛАГ, были получены в недавно завершившемся проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EARLY (Endothelin antagonist trial in mildly symptomatic PAH patients). Несмотря на умеренно выраженную клиническую симптоматику и сохранную толерантность к физической нагрузке, у больных с II ФК (n = 185) в результате 6-месячной тера-

пии бозентаном отмечены выраженные изменения гемодинамики, указывающие на необходимость тщательной оценки функции правого желудочка даже при этом ФК ЛАГ. У пациентов, получавших бозентан, отмечено высоко достоверное снижение общего ЛСС по сравнению с плацебо (p < 0,0114). У 14 % больных, принимавших плацебо, наступало клиническое ухудшение по сравнению с 3,2 % в группе бозентана. В целом снижение вероятности развития клинического ухудшения у больных, принимавших бозентан в течение полугода, составило 70 %. Признаки прогрессирования ЛАГ отмечены почти у 10 % больных в группе плацебо по сравнению с 1,1 % в группе бозентана.

На основании результатов исследования EARLY в настоящее время бозентан одобрен в странах Евросоюза для лечения больных с ЛАГ II ФК. Уникальные данные исследования EARLY подчеркивают важность ранней диагностики ЛАГ и незамедлительного начала терапии даже у больных с невыраженной симптоматикой, имеющих II ФК, что позволяет замедлить темпы прогрессирования заболевания. Следует отметить, что продолжается открытая программа по изучению влияния раннего начала терапии бозентаном на отдаленные исходы у больных ЛАГ II ФК.

Таким образом, в настоящее время доказано, что у больных ЛАГ различной этиологии бозентан (Траклир) способен улучшать функциональный и гемодинамический статус, качество жизни больных, причем эффект этот является долгосрочным.

За рубежом применяются селективные АРЭ — ситаксентан и амбрисентан.

Ситаксентан обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме (более 90 %) и длительным действием (период полувыведения — 10 часов). В 2007 г. ситаксентан в дозе 100 мг один раз в сутки рекомендован для лечения больных ЛГ III ФК с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Доказательная база об эффективности и безопасности препарата у больных ЛГ основывается на резуль-

татах крупных рандомизированных исследований STRIDE-1 и STRIDE-2 (Sitaxsentan to relieve impaired exercise) [9]. В первом из них 178 больных с идиопатической ЛАГ, ЛАГ на фоне заболеваний соединительной ткани или врожденных системно-легочных шунтов (II–III ФК) были рандомизированы в три группы: ситаксентан в дозах 100, 300 мг и плацебо. В результате 12-недельной терапии ситаксентаном в обеих дозах у больных достоверно по сравнению с плацебо улучшались толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры, клинические исходы. Причем динамика теста 6-минутной ходьбы, общего ЛСС и сердечного выброса к 12-й неделе наблюдения на фоне терапии ситаксентаном в дозах 100 и 300 мг была достоверной и сопоставимой. Однако в группе ситаксентана 300 мг более чем трехкратное повышение уровня трансаминаз отмечено у 9,5 % больных, при применении 100 мг – не наблюдалось вовсе. Препарат может вызывать снижение уровня гемоглобина, повышение МНО вследствие ингибирования CYP2C9 – основного печеночного изофермента, ответственного за метаболизм варфарина, что требует коррекции дозы последнего.

Исследование STRIDE-2: 245 больных в возрасте 12–78 лет с различными формами ЛАГ, получавшие терапию вазодилаторами, диуретиками, сердечными гликозидами, кислородом, в течение 18 недель рандомизированно получали плацебо, ситаксентан 50 и 100 мг (двойным слепым методом) или бозентан 62,5 мг дважды в сутки с увеличением дозы через 4 недели лечения до 125 мг дважды в сутки (открыто). Если в группе плацебо дистанция 6-минутной ходьбы уменьшилась на 6,5 м, при терапии ситаксентаном 50 мг недостоверно увеличилась на 18 м, то в группах, получавших ситаксентан 100 мг или бозентан дистанция возрастала на 25 ($p = 0,03$) и 23 м ($p = 0,05$) соответственно. Достоверная положительная динамика ФК имела место только в группе ситаксентана 100 мг.

Повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению

с нормой наблюдалось у 6 % больных в группе плацебо, 5 % пациентов, принимавших ситаксентан 50 мг, 3 % – ситаксентан 100 мг и 11 % – бозентан. Таким образом, гепатотоксичность можно рассматривать как класс-эффект APЭ. Повышение уровня печеночных ферментов исчезало после отмены APЭ. Наиболее частыми побочными эффектами APЭ были головная боль, периферические отеки, тошнота, заложенность носа, головокружение.

Амбрис – несульфонамидный селективный APЭ, был в 2007 г. одобрен FDA США для лечения больных ЛАГ (II–III ФК) в дозах 5 и 10 мг для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания.

В 2004 г. было проведено два 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (ARIES-1 и ARIES-2) для оценки безопасности и эффективности амбрисентана у 393 больных ЛАГ: Препарат в дозах 2,5, 5,0 и 10,0 мг получал 261 больной, плацебо – 132 пациента [10]. Лечение амбрисентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, имевшим к 12-й неделе терапии дозозависимый характер: 2,5 мг – на 31 м, 5,0 и 10,0 мг – на 51 м. В результате проведенной

терапии стабилизировалось состояние больных, уменьшилась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализациях по поводу прогрессирования ЛАГ. При длительном наблюдении в рамках открытого исследования за 383 больными, получавшими амбрисентан, 95 % больных сохраняли жизнь в течение года, причем 94 % продолжали принимать препарат.

Из побочных эффектов наиболее часто отмечались периферические отеки (6 %), заложенность носа (4 %), синуситы (3 %), приливы (3 %), сердцебиение (3 %), назофарингит (2 %), боли в животе (2 %), запоры (2 %), головная боль (1 %). У 0,8 % больных в течение 12 недель лечения и у 2,8 % при годичном наблюдении на фоне терапии амбрисентаном отмечено более чем трехкратное повышение уровня трансаминаз. Эти показатели следует определять перед началом терапии, а затем ежемесячно. Прием препарата не требовал коррекции дозы варфарина.

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Оксид азота – мощный эндогенный вазодилатор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения. При помощи кальцийзависимой NO-синтазы оксид

НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

WWW.PHARMPERSONAL.RU

азота образуется из L-аргинина. Диффундируя через альвеолярную мембрану, он попадает в гладкомышечные клетки артерий и артериол, повышая уровень цГМФ. Последний запускает каскад реакций, в конечном итоге приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем NO поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов.

В клетках эндотелия больных идиопатической ЛАГ при иммуногистохимических исследованиях показано снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. В 1980-е гг. ингаляционный оксид азота использовался с целью проведения ОФП для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных с потенциально позитивным эффектом вазодилаторов. Описаны случаи эффек-

ФК с целью улучшения переносимости физических нагрузок. Вскоре препарат будет зарегистрирован в нашей стране.

Первоначально силденафил изучался как препарат лечения стенокардии, так как механизм его действия, подобно нитратам, реализуется через систему NO. В настоящее время силденафил как безопасный и эффективный пероральный препарат для лечения эректильной дисфункции используют более 26 млн мужчин во всем мире. Важное дополнительное свойство препарата, а именно влияние на давление в легочной артерии, обнаружили британские ученые. В лондонской больнице Hammersmith в результате экспериментальной работы было впервые показано, что силденафил предотвращает легочную вазоконстрикцию в ответ на гипоксию у здоровых добровольцев.

силденафил снижает системное давление. Комбинированная терапия силденафилом и NO вызывает большее снижение давления заклинивания в легочной артерии и давления в легочной артерии, чем это происходит при монотерапии, увеличивает сердечный выброс.

Позитивные эффекты силденафила при длительной терапии ЛГ показаны и при его комбинации с ПГ. В сравнительном исследовании илопрост приводил к большему снижению общего ЛСС и давления в легочной артерии, чем силденафил. Сочетание препаратов вызывало более существенные и длительные изменения показателей гемодинамики, увеличение на 30–40 % дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

Важными достоинствами силденафила являются отсутствие гепатотоксичности и возможность перорального приема. Противопоказаниями к назначению силденафила являются гиперчувствительность, сопутствующий постоянный или эпизодический прием нитратов в любых формах. Сопутствующее назначение кетоконазола, эритромицина, циметидина повышает, а рифампицина – снижает концентрацию силденафила в крови. Наиболее частые побочные эффекты силденафила: головная боль (16 %), гиперемия лица (10 %), затруднение носового дыхания (4 %), нарушение сна (3 %), диспепсия (2 %).

Таким образом, современные классы лекарственных препаратов – АРЭ, ингибиторы ФДЭ-5, ПГ – открывают новые перспективы эффективного лечения пациентов с ЛАГ, делают более оптимистичным взгляд на их прогноз. За рубежом перечисленные препараты включены в специальные программы, обеспечивающие больных ЛАГ необходимыми для лечения лекарственными средствами. В нашей стране пока официально для лечения пациентов с ЛАГ II–IV ФК одобрен только бозентан. Стоимость месячного курса лечения бозентаном составляет более трех тысяч евро. Только льготное обеспечение больных ЛАГ с помощью государственных источников финансирования может помочь нуждающимся в лечении пациентам выживать и жить полной жизнью.

Оксид азота – мощный эндогенный вазодилатор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения.

тивного и безопасного применения ингаляций оксида азота максимально до 1,5 лет у больных идиопатической ЛАГ [1].

Образование оксида азота определяют многочисленные факторы. Это экспрессия гена NO-синтазы, активность NO-синтазы и ФДЭ-5, обеспечивающих регуляцию продукции цГМФ, постсинтетическим окислением оксида азота. Таким образом, для лечения ЛГ возможно использование ингаляционного NO, субстрата для его синтеза – L-аргинина, а также ингибиторов ФДЭ-5.

Больным ЛАГ с хорошим эффектом проводится курсовая терапия (в течение 2–3 недель) ингаляционным оксидом азота 20–40 ppm в течение 5–6 часов в сутки.

Силденафил, мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой ФДЭ-5, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки правого желудочка. В 2005 г. силденафила цитрат (Ревацио) в дозе 20 мг 3 раза в сутки был одобрен FDA США для лечения больных ЛАГ II–IV

В неконтролируемых исследованиях изучались острые гемодинамические эффекты силденафила и возможность его длительного терапевтического применения у больных ЛГ в дозе 25–100 мг 3 раза в сутки в течение 5–20 месяцев. К настоящему времени накоплены убедительные данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила при ЛГ различной этиологии [11]. Силденафил снижает общее ЛСС, давление в легочной артерии, увеличивает сердечный выброс, улучшает ФК, толерантность к физическим нагрузкам. В экспериментальных работах силденафил снижал при ЛГ ЛСС, но вызывал ухудшение показателей газообмена вследствие негативного влияния на соотношение вентиляция–перфузия. Поэтому у больных с тяжелыми поражениями легких при применении этого препарата необходимо соблюдать осторожность.

Эффекты силденафила на легочную гемодинамику сравнимы с влиянием ингаляционного NO, но в отличие от последнего силдена-

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ВНОК "Диагностика и лечение легочной гипертензии". 2007.
2. Badesch BD, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based guidelines for clinical practice. *Chest* 2004;126:355–625.
3. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322–29.
4. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176–82.
5. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–37.
6. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114: 464–69.
7. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
8. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN. Effects of the dual endothelin- receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;124:247–54.
9. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;121:1860–68.
10. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension. *Am J Crit Care Med* 2004;169:A210.
11. 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;42:158–64.