

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е.А. Ушкалова, д.м.н., профессор; Н.К. Рунихина, д.м.н.,  
И.М. Новикова, к.м.н.  
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. В.И. Кулакова, Москва

Представлен обзор, посвященный фармакотерапии легочной гипертензии (ЛГ), возникающей в результате прогрессивного повышения легочного сосудистого сопротивления, что ведет к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. На основании результатов многочисленных клинических исследований в статье анализируются эффективность применения и безопасность препаратов, которые используются в качестве основной и поддерживающей терапии ЛГ. Поддерживающая фармакотерапия включает использование антикоагулянтов, сердечных гликозидов и диуретиков. К препаратам специфической терапии ЛГ относят блокаторы кальциевых каналов, аналоги простаглицина, ингибиторы эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5).

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, правожелудочковая сердечная недостаточность, фармакотерапия легочной гипертензии

The article presents review dedicated to the pharmacotherapy of pulmonary hypertension (PH), resulting from a progressive increase in pulmonary vascular resistance and leading to right ventricular failure and premature death. Based on the results of numerous clinical studies, the efficacy and safety of drugs that are used as the primary and maintenance therapy of PH are analyzed. Maintenance pharmacotherapy includes the use of anticoagulants, cardiac glycosides and diuretics. Specific therapy of PH includes calcium channel blockers, prostacyclin analogues, endothelin receptor inhibitors and phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors.

**Key words:** pulmonary hypertension, right heart failure, pharmacotherapy of pulmonary hypertension

Легочная гипертензия (ЛГ) – синдром, возникающий из-за ограниченного кровотока через легочную артериальную циркуляцию, который приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления и в конечном счете – к правожелудочковой сердечной недостаточности [1]. ЛГ является достаточно редкой патологией, встречающейся с частотой 15 на 1 млн населения [2]. Прогноз при ЛГ неблагоприятный, смертность среди больных, получающих современную терапию, составляет 15 % в течение года [3], средняя выживаемость с момента диагностики – 2,8–5,0 лет [4–7].

Выбор терапии при ЛГ определяется формой и тяжестью заболевания, поэтому эффективность лечения в значительной мере зависит от тщательности обследования больного [8, 9]. Лечение следует начинать только после верификации диагноза при катетеризации правых отделов сердца и проведения острых проб с вазодилататорами [10].

Лекарственную терапию ЛГ подразделяют на основную и поддерживающую. Поддерживающая фармакотерапия включает использование антикоагулянтов, сердечных гликозидов

и диуретиков. Следует отметить, что применение поддерживающей фармакотерапии основано на ограниченной доказательной базе (см. таблицу).

Так, использование антикоагулянтов обусловлено преимущественно сведениями о нарушении коагуляции и фибринолиза у этих больных [11–13], а также данными аутопсии о высокой распространенности среди них тромботических поражений [14]. Кроме того, среди больных ЛГ имеются неспецифические факторы риска венозной тромбоэмболии, такие как сердечная недостаточность и ограничение двигательной активности.

Исследования пероральных антикоагулянтов, преимущественно одноцентровые и ретроспективные, проведены для больных идиопатической ЛГ, наследственной ЛГ и ЛГ, вызванной применением анорексигенных средств [15]. В некоторых из исследований показано улучшение показателя выживаемости пациентов с ЛГ [16]. В Международных руководствах по лечению ЛГ пероральные антикоагулянты рекомендуют больным идиопатической и хронической тромбоэмболической формами заболевания [1, 15]. Антикоагулянтную терапию в связи

с повышенным риском катетерассоциированного тромбоза в отсутствие противопоказаний также проводят больным, длительно получающим аналоги простаглицлинов для внутривенного введения.

Рекомендация по применению варфарина больными идиопатической ЛГ основана на результатах одного проспективного и двух ретроспективных обсервационных неконтролируемых исследований [17].

При назначении антикоагулянтов рекомендуется тщательно взвешивать их потенциальную пользу и риск кровотечения, особенно для пациентов с портолегочной ЛГ и выраженным расширением вен пищевода. Полного консенсуса в отношении целевого международного нормализованного отношения (МНО) при применении антикоагулянтов больными ЛГ нет. В странах Северной Америки рекомендуют поддерживать МНО на уровне 1,5–2,5; в Европе – 2,0–3,0 [1, 15].

Рандомизированные клинические исследования диуретиков при ЛГ не проводились. Их рекомендуют для симптоматической терапии пациентам с правожелудочковой недостаточностью [15, 18]. Выбор конкретного

Таблица **Рекомендации по применению поддерживающей терапии у больных ЛГ** [15]

| Рекомендация                                                                                                                                                                     | Класс рекомендаций * | Уровень доказательности** |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Лечение диуретиками рекомендовано пациентам с признаками правожелудочковой недостаточности и задержкой жидкости                                                                  | I                    | C                         |
| Постоянная длительная кислородотерапия показана пациентам с парциальным давлением кислорода в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм Hg)                                          | I                    | C                         |
| Вопрос о назначении пероральной антикоагулянтной терапии должен быть рассмотрен у пациентов с идиопатической ЛГ, наследственной ЛГ и ЛГ вследствие приема анорексигенных средств | IIa                  | C                         |
| Вопрос о назначении пероральной антикоагулянтной терапии может быть рассмотрена у больных ассоциированной ЛГ                                                                     | IIb                  | C                         |
| Вопрос о назначении дигоксина для снижения частоты желудочковых сокращений может быть рассмотрен у пациентов с идиопатической ЛГ, у которых развилась предсердная аритмия        | IIb                  | C                         |

\* Класс I – доказательства и/или общее соглашение, что лечение полезно и эффективно.

Класс II – противоречивые доказательства и мнения о пользе/эффективности.

Класс IIa – преобладание доказательств/мнений, поддерживающих пользу/эффективность.

Класс IIb – польза /эффективность менее хорошо установлена.

Класс III – доказательства и/или общее соглашение, что лечение бесполезно и неэффективно, а в некоторых случаях может быть вредно.

\*\* Уровень A – данные получены во множественных РКИ или мета-анализах.

Уровень B – данные получены в единственном РКИ или больших нерандомизированных исследованиях.

Уровень C – консенсус мнений экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

мочегонного препарата в международных рекомендациях оставляется на усмотрение лечащего врача [1, 15], в российских рекомендациях предпочтение отдается петлевым диуретикам: фуросемиду (20–120 мг/сут), этакриновой кислоте (50–100 мг/сут), тора-семиду (5–10 мг/сут) [18]. К основному мочегонному препарату можно добавить антагонист альдостерона [1, 18]. Во избежание резкого снижения объема циркулирующей крови и артериального давления (АД) дозы диуретиков необходимо тщательно титровать. В период лечения следует контролировать уровень электролитов в сыворотке крови и функцию почек.

Применение кардиотоников, преимущественно дигоксина, рекомендуется при правожелудочковой недостаточности и для урежения частоты желудочковых сокращений у больных ЛГ с мерцанием или трепетанием предсердий [1]. В одном исследовании показано, что внутривенное введение дигоксина больным идиопатической ЛГ приводит к умеренному повышению сердечного выброса и снижению уровня циркулирующего в крови норадреналина [19], однако данные об эффекте хронического применения дигоксина для этих больных отсутствуют. Практический опыт показывает, что внутривенное введение добутамина часто приводит к улучшению различной продолжительности среди больных ЛГ конечной стадии, но кли-

нических исследований добутамина у этой категории пациентов не проводилось.

К препаратам специфической терапии ЛГ относят блокаторы кальциевых каналов, аналоги простаглицина, ингибиторы эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Блокаторы кальциевых каналов применяют в качестве лечения ЛГ с середины 1980-х гг. Основанием к их применению явились патогенетические изменения, происходящие при идиопатической ЛГ: гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток, вазоконстрикция. РКИ эффекта от препаратов этой группы для пациентов с ЛГ не проводили. В одноцентровых нерандомизированных неконтролируемых исследованиях применение блокаторов кальциевых каналов больными идиопатической ЛГ ассоциировалось с благоприятным влиянием на выживаемость [20, 21]. Однако в последние годы получено достаточно много данных, свидетельствующих о том, что пользу от применения препаратов этой группы может получить лишь небольшое число пациентов с идиопатической ЛГ (10–15 %), у которых наблюдался положительный ответ на острую пробу на вазореактивность [22].

При ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, роль блокаторов кальциевых каналов еще более ограничена малым числом

респондеров на пробы на вазореактивность и плохой переносимостью высоких доз этих препаратов [23]. Кроме того, при большинстве ассоциированных форм ЛГ, включая ЛГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией и веноокклюзионной болезнью/легочным капиллярным гемангиоматозом, даже у пациентов с положительным ответом на острую пробу с вазодилататором редко наблюдается адекватный терапевтический ответ на длительную терапию блокаторами кальциевых каналов [23]. Исключение составляют лишь больные, у которых ЛГ ассоциирована с применением анорексигенных средств [24].

Пациентам, не прошедшим пробы с вазодилататором или с негативным ответом при проведении этих проб, назначать блокаторы кальциевых каналов не рекомендуется в связи с риском развития тяжелых побочных эффектов (гипотензии, синкопе, правожелудочковой недостаточности) и низкой вероятностью эффективности. Выбор конкретного блокатора кальциевых каналов зависит от исходной частоты сердечных сокращений. Пациентам с относительной брадикардией предпочтение рекомендуется отдавать нифедипину и амлодипину, тахикардией – дилтиазему. Применения верапамила в связи с потенциальным отрицательным инотропным эффектом рекомендуется

избегать. Блокаторы кальциевых каналов используют в высоких суточных дозах: нифедипин — 120–240 мг, дилтиазем — 240–720 мг и амлодипин — до 20 мг/сут. Однако лечение следует начинать с низкой дозы (например, по 30 мг нифедипина с медленным повышением действующего вещества 2 раза в сутки, 60 мг дилтиазема 3 раза в сутки или амлодипина 2,5 мг/сут), а затем постепенно и с осторожностью повышать ее до максимально переносимой. Факторами, ограничивающими повышение дозы, обычно являются системная гипотония и отек нижних конечностей.

В период лечения блокаторами кальциевых каналов необходимо тщательно мониторировать их эффективность и безопасность. Первую оценку эффективности терапии, в т. ч. с катетризацией правых отделов сердца, рекомендуется проводить через 3–4 месяца после их назначения [15]. Если у больного с положительным ответом на пробу с вазодилататором при лечении блокаторами кальциевых каналов не удается достичь улучшения состояния (переход в функциональный класс I или II), рекомендуется добавить препараты других групп или перевести его на другую терапию.

Применение аналогов простаглицлина, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов ФДЭ-5 основывается на современных представлениях о патогенезе ЛГ (в соответствии с которыми выделяют 3 основные терапевтические мишени — повышение эффектов простаглицлина и оксида азота и снижение эффектов эндотелина [25]). Благоприятный эффект аналогов простаглицлина (простаноидов) при ЛГ обусловлен наличием у них сосудорасширяющих, антиагрегационных и антипролиферативных свойств [15]. Первым препаратом этой группы, зарегистрированным для лечения ЛГ, был эпопростенол. Он предназначен для внутривенного введения, оказывает быстрый эффект, достигая стабильных концентраций в крови менее чем через 30 минут после введения, но имеет очень короткий период полувыведения (менее 6 минут), в связи с чем его необходимо вводить непрерывно с помощью инфузионной помпы

и центрального венозного катетера [26]. Препарат сохраняет стабильное состояние при комнатной температуре не более 8 часов, поэтому его надо поддерживать в охлажденном состоянии. Кроме того, недостатком эпопростенола является развитие к нему толерантности, требующей постоянного повышения дозы [27]. Эффективность эпопростенола для больных идиопатической ЛГ была продемонстрирована в нескольких РКИ и систематических обзорах [26–31]. Одно-, двух- и трехлетняя выживаемость при применении этого препарата составила 87,8 %, 76,3 и 62,8 %, что достоверно превышало ожидаемую выживаемость, рассчитанную на основании исторического контроля (58,9 %, 46,3 и 35,4 % соответственно) [32]. По результатам мета-анализа, внедрение эпопростенола в медицинскую практику позволило повысить пятилетнюю выживаемость с 34 до 67 % [33].

Фактором, ограничивающим применение эпопростенола, является его переносимость. Побочные эффекты при длительном применении препарата встречаются часто. Наиболее распространенными среди них являются головная боль, покраснение кожи, боль в области нижней челюсти, диарея, тошнота, эритематозная сыпь, боль в спине, голенях и стопах [27]. Иногда развивается системная гипотония. Частота и выраженность побочных эффектов зависят от дозы. Максимально переносимая доза для большинства пациентов составляет 20–40 нг/кг/мин [29, 32]. Кроме того, при применении препарата существует риск развития серьезных нежелательных явлений, связанных со способом введения, — неправильного функционирования инфузионной помпы, обструкции катетера, инфекции в месте введения и сепсиса. В связи с этим введение эпопростенола рекомендуется производить только в центрах, имеющих опыт работы с данным препаратом [34].

Трициклическое бензидиновое производное эпопростенола трепростинил отличается более длительным периодом полувыведения (4,5 часа) и удовлетворительной стабильностью, позволяющей вводить его в физиологи-

ческом растворе при температуре окружающего воздуха как внутривенно, так и подкожно. При внутривенном введении трепростинил вызывает побочных эффектов меньше, чем эпопростенол, однако сравнительных исследований по эффективности этих препаратов не проводилось [35–38]. Подкожное введение, осуществляемое с помощью микроинфузионной помпы и подкожных катетеров, позволяет значительно снизить риск инфекционных осложнений по сравнению с внутривенным введением [27]. Недавно за рубежом была зарегистрирована лекарственная форма трепростинила для ингаляционного введения, в стадии предрегистрационных исследований находится пероральная форма препарата. По сравнению с илопростом (см. ниже) ингаляционная форма трепростинила имеет ряд преимуществ — более редкое введение, более короткое время ингаляции, более удобный в использовании небулайзер [39].

Эффективность и безопасность трепростинила при подкожном введении для больных со II–IV функциональными классами (ФК) ЛГ были показаны в двух плацебо-контролируемых РКИ, включая большое двойное слепое исследование с участием 470 пациентов [40]. В открытом исследовании с участием 860 больных ЛГ однолетняя выживаемость при подкожном применении трепростинила составила 91 %, четырехлетняя — 72 % [41]. Фактором, ограничивающим подкожное введение препарата, особенно в педиатрии, является болезненность инъекций.

Илопрост, предназначенный для ингаляционного введения с помощью небулайзера, вводится 6–9 раз в сутки в течение 10–15 минут. Его преимуществом перед препаратами для инъекционного введения является более редкая частота системных побочных эффектов, включая снижение системного АД. В целом илопрост хорошо переносится, в т. ч. при длительном применении [42], но может вызывать реактивный бронхоспазм, особенно у детей [43].

В многоцентровом рандомизированном исследовании лечение илопростом в течение 3 месяцев по эффективности (комбинированная конечная точка,

включающая не менее 10 % улучшения по тесту 6-минутной ходьбы и улучшение ФК) значительно превосходило плацебо [44]. Согласно результатам мета-анализа, илопрост проявляет равную эффективность с антагонистом рецепторов эндотелина бозентаном и ингибитором ФДЭ-5 силденафилом, однако чаще вызывает серьезные побочные эффекты [45]. Двухлетняя выживаемость при его применении составила 87 % (по сравнению с ожидаемой 63 %), среднее повышение дозы в течение 2 лет – 16 % [42].

Препарат рекомендован в качестве лечения больных идиопатической ЛГ III и IV ФК. В ряде азиатских стран для лечения ЛГ разрешен пероральный аналог простациклина берапрост, однако в США и Европе от его дальнейших исследований отказались в связи с неблагоприятным соотношением польза/риск [34]. Улучшение симптоматики, наблюдавшееся в клинических исследованиях только в первые 3–6 месяцев лечения берапростом, сопровождалось частым развитием побочных эффектов [46]. В настоящее время в клинических исследованиях изучается аналог берапроста более длительного действия [47].

В целом простациклины рассматриваются в качестве препаратов выбора для больных тяжелой идиопатической формой ЛГ, однако их применение на ранних стадиях заболевания приносит существенную пользу и пациентам с легкими, а также среднетяжелыми формами [48]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что аналоги простациклина также эффективны при ЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, пороками сердца и ВИЧ-инфекцией [15]. Накапливаются сведения о том, что терапия простааноидами способствует нормализации уровня С-реактивного протеина – фактора, ассоциирующегося с улучшением отдаленных исходов [49].

Антагонисты рецепторов эндотелина устраняют сосудосуживающий и митогенные эффекты эндотелина-1 (ЕТ1), которому отводят важную роль в патогенезе ЛГ. В настоящее время в Европе и Северной Америке применяются два препарата этой группы – бозен-

тан и амбрисентан. Третий антагонист рецепторов эндотелина, ситаксентан, был добровольно отозван производителем с рынка в декабре 2010 г. в связи с двумя случаями фатальной гепатотоксичности [50]. В РФ зарегистрирован только бозентан. Он является “двойным” антагонистом эндотелиновых рецепторов ЕТ1 – ЕТА и ЕТВ. Препарат предназначен для приема внутрь и имеет достаточно благоприятные фармакокинетические свойства, позволяющие применять его 2 раза в сутки.

Эффективность применения бозентана продемонстрирована в клинических исследованиях больных идиопатической ЛГ. Применение бозентана приводило к повышению по сравнению с плацебо переносимости физической нагрузки, улучшению ФК, сердечно-легочной гемодинамики и качества жизни пациентов, а также замедлению прогрессирования заболевания [51–54]. В ряде исследований показано существенное улучшение выживаемости пациентов по сравнению с историческим контролем [55–57]. В одном из них одно- и двухлетняя выживаемость при лечении бозентаном составила 97 и 91 % по сравнению с 91 и 84 % при применении эпопростенола [56]. Помимо влияния на выживаемость, по данным открытого исследования, бозентан увеличивал на 3,49 года по сравнению с историческим контролем продолжительность добавленной качественной жизни (quality-adjusted life years) больных ЛГ [58]. Однако в Кокрановском мета-анализе (11 РКИ, 1457 пациентов) удалось выявить лишь тенденцию к снижению смертности среди пациентов с ЛГ, получавших препараты группы антагонистов рецепторов эндотелина, включая бозентан [59]. В другом мета-анализе (10 РКИ, 1635 пациентов, в т. ч. 23,9 % с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, и 18,2 % – с врожденными заболеваниями сердца) прогнозируемая выживаемость при применении бозентана составила 77,8 % в течение года, 67,7 % – 2 лет и 59,3 % – 3 лет, что было значительно хуже приведенных выше показателей [60]. Есть данные об эффективности бозентана для больных ЛГ, ассоцииро-

ванной с ВИЧ-инфекцией [56], врожденными заболеваниями сердца [61, 62] и заболеваниями соединительной ткани [63–66]. Бозентан представляется перспективным препаратом лечения хронической тромбоемболической ЛГ [67, 68]. Согласно результатам мета-анализа, его применение ассоциируется с улучшением гемодинамики и, возможно, переносимости физической нагрузки этими больными [69].

Основной проблемой при применении бозентана является его гепатотоксичность. Согласно данным производителя, повышение уровня печеночных аминотрансфераз более чем в 3 раза наблюдается среди 11 % пациентов, получающих препарат [70]. Гепатотоксичность носит дозозависимый характер: в исследовании BREATHE-1 частота повышения уровня печеночных ферментов составила 14 % при применении бозентана в дозе 250 мг 2 раза в сутки и 4 % – при его применении в дозе 125 мг 2 раза в сутки (в группе плацебо – 3 %) [63]. Анализ данных 4994 пациентов (период наблюдения – 30 месяцев), принимавших бозентан в реальной медицинской практике, показал, что частота повышения печеночных ферментов в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы составила при его применении 7,6 %, частота отмены препарата по этой причине – 3,7 % [71].

В первые недели лечения бозентаном наблюдается снижение уровня гемоглобина, который стабилизируется примерно через 12 недель после начала терапии [72]. В исследовании BREATHE-5 среди пациентов с синдромом Эйзенменгера, получавших препарат, отмечено небольшое статистически недостоверное снижение сатурации смешанной венозной крови, не сопровождавшееся развитием нежелательных клинических явлений [61].

У 10–19 % больных ЛГ бозентан может вызывать периферические отеки [61, 64, 71, 73]. Механизм их развития не до конца ясен. У некоторых пациентов отеки возникают вследствие ухудшения правожелудочковой недостаточности, они также могут быть обусловлены вазодилатацией, вызываемой антагонистами рецеп-

торов эндотелина, или влиянием на функцию почечных канальцев [74].

Амбрисентан в отличие от бозентана является селективным антагонистом рецепторов ETA и имеет более длительный период полувыведения (9–15 часов), позволяющий вводить его 1 раз в сутки. Его эффективность при пероральном приеме в дозах от 2,5 до 10 мг/сут большими ЛГ подтверждена результатами РКИ [75, 76]. Применение препарата приводило к улучшению состояния пациентов по результатам теста с 6-минутной ходьбой и оценке по шкале индивидуального восприятия нагрузки Борга, улучшению ФК ЛГ, гемодинамических показателей и качества жизни больных.

Амбрисентан реже бозентана вызывает гепатотоксические реакции [77]. В ряде клинических исследований их частота составила менее 1 %, однако в этих исследованиях частота повышения уровня печеночных ферментов у пациентов группы плацебо также была очень низкой [78]. Следует отметить, что частота гепатотоксических реакций ситаксентана, впоследствии отозванного с рынка вследствие фатальных поражений печени, в клинических исследованиях была также ниже (7 %), чем в исследованиях бозентана [78]. Амбрисентан реже бозентана вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия [79].

Мощным вазодилататором, селективно действующим на сосуды малого круга кровообращения, является оксид азота. За рубежом больным ЛГ проводят 2–3-недельные курсы ингаляционного оксида азота (20–40 пропромилле) в течение 5–6 часов в сутки. Результаты клинических исследований позволяют предполагать, что ингаляционный оксид азота может быть эффективной терапевтической опцией для лечения ЛГ разной степени тяжести [80, 81].

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 опосредован через усиление эффектов оксида азота. Предотвращая деградацию цГМФ, они усиливают расслабляющее действие оксида азота на гладкую мускулатуру сосудов и его антиагрегационную активность, вызывают снижение легочного сосудистого

сопротивления и перегрузки правого желудочка сердца. Возможно, что благоприятному эффекту препаратов этой группы при ЛГ могут способствовать их плейотропные эффекты. В частности, силденафил обладает антиоксидантными свойствами и оказывает антипролиферативный эффект [82–84]. Результаты одного исследования позволили предположить наличие у силденафила инотропного действия [85]. Помимо ФДЭ-5 силденафил ингибирует ФДЭ-1, уровень которой повышается при ЛГ [86]. Кроме того, при лечении силденафилом в большей степени, чем при лечении другими препаратами, повышается уровень эндотелиальных прогениторных клеток, число которых снижено при идиопатической и наследственной ЛГ [87].

В клинических исследованиях силденафила участвовали преимущественно пациенты с II–III ФК, в т. ч. 71 % пациентов с идиопатической ЛГ и 25 % – с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани. При применении в дозах 25–100 мг 2–3 раза в сутки он вызывал улучшение гемодинамики, повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение ФК ЛГ [88].

Вряде мета-анализов продемонстрирована равная эффективность силденафила с аналогами простациклина и антагонистами рецепторов эндотелина [45, 89]. По результатам Р. Steele и соавт., однолетняя выживаемость при применении силденафила (75,2 %) была сопоставимой с таковой при применении эпопростенола (78,4 %), бозентана (77,8 %), трепростинила (76,1 %), ситаксентана (75,8 %) и берапроста (74,1 %) [60]. Силденафил показан для лечения больных ЛГ II–III ФК [1]. В настоящее время нет данных, поддерживающих его применение больными бессимптомной ЛГ. Его также не следует рассматривать в качестве препарата первого выбора для пациентов с тяжелой формой заболевания (IV ФК, показатель теста 6-минутной ходьбы < 100 м) [90]. Рекомендуемая доза силденафила, согласно инструкции по медицинскому применению, составляет 20 мг 3 раза в сутки, однако длительный стабильный эффект препарата продемонстрирован лишь при применении

дозы 80 мг/сут. Ограничение дозы 60 мг/сут обусловлено проблемами безопасности, т. к. ряд наиболее распространенных побочных эффектов препарата (покраснение кожи, головная боль, нарушения зрения) носит дозозависимый характер [88].

Силденафил в целом хорошо переносится больными ЛГ, в т. ч. при длительном применении, однако при его назначении следует оценивать уровень системного АД, а также выяснять, не принимает ли пациент сопутствующие препараты, способные усиливать его гипотензивный эффект (нитраты,  $\alpha$ -адреноблокаторы).

Другим ингибитором ФДЭ-5, зарегистрированным за рубежом для лечения ЛГ, является тадалафил (40 мг/сут). Основанием для его регистрации по данному показанию явились результаты 16-недельного РКИ, в котором тадалафил в дозах от 2,5 до 40 мг сравнивали с плацебо у больных ЛГ [91]. Полученные результаты были сходными с таковыми исследования SUPER-1, в котором изучали силденафил [88]. Применение тадалафила приводило к улучшению результатов теста 6-минутной ходьбы на 44 м, улучшению гемодинамических показателей и качества жизни пациентов. Переносимость тадалафила сходна с таковой силденафила.

Результаты недавно опубликованного 24-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (n = 66) свидетельствуют, что варденафил в дозе 5 мг 2 раза в сутки также эффективен при ЛГ и хорошо переносится больными [92].

Пациентам, у которых наблюдается ухудшение (или отсутствует улучшение) состояния на фоне монотерапии, эксперты рекомендуют комбинированную фармакотерапию [1, 15]. В основу этой рекомендации положено преимущественно теоретическое предположение, будто терапевтический эффект может усиливаться при воздействии ЛС на разные патогенетические мишени [93]. Это предположение подтвердилось в ряде клинических исследований, однако имеющиеся в настоящее время данные не позволяют окончательно доказать наличие преимуществ комбинированной тера-

пии по сравнению с монотерапией. По результатам мета-анализа 6 РКИ (858 пациентов) комбинированная терапия улучшает клинические и гемодинамические исходы, но не снижает смертность по сравнению с монотерапией [94]. Потенциально полезные комбинации включают сочетание простаноидов с антагонистами рецепторов эндотелина, простаноидов с ингибиторами

ФДЭ-5 и ингибиторов ФДЭ-5 с антагонистами рецепторов эндотелина.

Таким образом, в настоящее время на международном фармацевтическом рынке имеется достаточно много ЛС разных фармакологических групп для лечения ЛГ, однако смертность этих больных остается на высоком уровне. Поиск эффективной и безопасной фармакотерапии ЛГ продолжается.

В стадии разработки находятся препараты нескольких фармакологических классов — ингибиторы Rho-киназы, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат и др.), вазоактивные полипептиды, ингибиторы транспортера серотонина, ингибиторы протеинтирозинкиназы (иматиниб), фактор роста сосудистого эндотелия и др. [34].

## ЛИТЕРАТУРА

- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573–619.
- McLaughlin VV. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):55–125.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006 *Eur Respir J* 2007;30:1103–10.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991;115:343–49.
- Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001;119(6):1801–806.
- Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89(4):1733–44.
- Shapiro S, Traiger GL, Turner M, et al. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest* 2012; 141(2):363–73.
- McLaughlin VV, Davis M, Cornwell W. Pulmonary arterial hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2011;36(12):461–517.
- Frumkin LR. The Pharmacological Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacol Rev* 2012;1 [Epub ahead of print].
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А., Беленков Ю.Н. Легочная артериальная гипертензия: изменяющиеся подходы к лечению // *Кардиология* 2011. № 51(1). С. 100–8.
- Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451–58.
- Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446–49.
- Beckmann R, Frank H, Kneussl M, et al. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:929–33.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–87.
- Gali N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. 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(20):2493–537.
- Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;134:139–45.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917–28.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Адеев С.Н. и др. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007. № 6(6). Приложение 2.
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–92.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
- Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010;104(4):481–96.
- 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.
- Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31(15):1898–907.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–36.
- Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):565–615.
- Ivy DD. Prostacyclin in the intensive care setting. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(2 Suppl.):S41–55.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
- Sitbon OHM, Nunes H, Parent F, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–88.
- Chen YF, Jowett S, Barton P, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(49):1–320.

Полный список литературы можно запросить в редакции журнала.