

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Преображенский Д.В.^{1*}, Сидоренко Б.А.¹, Патарая С.А.¹, Батыралиев Т.А.², Ниязова-Карбен З.А.², Месут Ишлек²
Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации¹, Москва;
Медицинский центр имени Сани Конукоглы и Университет², Газиантеп, Турция

Резюме

В обзоре рассматривается современная медикаментозная терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В 70- и 80-годы прошлого века основу медикаментозной терапии ЛАГ составляли антагонисты кальция, которые приходилось назначать в высоких дозах (например, до 240 мг нифедипина в сутки), но которые были эффективными лишь у небольшой части больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Антагонисты кальция в то время комбинировали с дигоксином, непрямыми антикоагулянтами и кислородом. В 90-е годы при лечении ЛАГ стали использоваться простаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, которые являются более селективными легочными вазодилататорами, чем антагонисты кальция, и потому более безопасны при длительном назначении. Анализ результатов длительных исследований показал, что непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола и прием блокатор ЭТ-эндотелиновых рецепторов бозентан позволяют улучшить выживаемость больных с ЛАГ, получающих традиционную терапию. По клинической эффективности с эпопростенолом сравнимо подкожное введение трепростенила, а с бозентаном сравним ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа силденафил. Бозентан усиливает эффективность эпопростенола при внутривенном введении и трепростенила в ингаляциях.

Ключевые слова: антагонисты кальция, простаноиды, эпопростенол, трепростенил, илопрост, бозентан, силденафил.

По современным представлениям, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) диагностируют в том случае, если при катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) превышает 25 мм рт. ст. в покое или 30 мм рт. ст. при нагрузке при условии, что давление заклинивания легочных капилляров или конечное диастолическое давление в левом желудочке составляет ≤ 15 мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — > 3 ед. Вуда ($240 \text{ дин} \times \text{см}/\text{с}^5$) [1–4].

ЛАГ представляет собой неоднородную по этиологии и патогенезу группу клинических синдромов, которые характеризуются прогрессирующим повышением ЛСС, приводящим в конечном счете к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. В настоящее время к ЛАГ относят как первичную (идиопатическую) ЛАГ, так и ЛАГ, ассоциированные с такими заболеваниями, как коллагенозы, врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, применением анорексигенов и некоторых других препаратов (табл. 1).

Объединение различных по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям клинических синдромов в одну категорию ЛАГ в Венецианской “клинической” классификации (2003) обосновывается тем, что все эти формы легочной гипертензии имеют сходные патофизиологические механизмы и во многих случаях одинаковую реакцию на медикаментозную терапию [1, 5]. В общем, это действительно так,

за исключением вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозом легочных капилляров, при которых первично поражаются не легочные артерии, но вены и капилляры соответственно. Более того, синтетический простагландин эпопростенол, который с успехом используется при лечении первичной (идиопатической) и ассоциированных форм ЛАГ, противопоказан при вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров, у больных с которыми он может вызывать опасный для жизни отек легких. Таким образом, не понятно, на каком основании вено-окклюзивная болезнь легких и гемангиоматоз легочных капилляров в Венецианской классификации отнесены к категории ЛАГ, к которой они почему-то не относились в Эвианской классификации (1998) [6].

ЛАГ является прогрессирующим заболеванием с плохим прогнозом, если больные не получают необходимой медикаментозной терапии. В 80-е годы прошлого века, до внедрения в клиническую практику протаноидов и блокаторов ЭТ-эндотелиновых рецепторов, выживаемость после постановки диагноза первичной (идиопатической) ЛАГ составляла в среднем 2,8 лет у взрослых и лишь 10 мес у детей. Прогностическое значение при первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированных формах ЛАГ имеют не только уровень СрДЛА, но и такие клинические показатели, как функциональный класс (по классификации NYHA или NYHA/WHO), результаты пробы с 6-минутной ходьбой, наличие правожелу-

Таблица 1
Клиническая классификация легочной гипертензии
(Венеция, 2003) [1]

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
1.1. Идиопатическая ЛАГ
1.2. Семейная ЛАГ
1.3. ЛАГ, ассоциированные со следующими состояниями или факторами:
1.3.1. Коллагенозы (системная склеродермия в первую очередь)
1.3.2. Врожденные системно-легочные шунты
1.3.3. Портальная гипертензия (например, при циррозе печени)
1.3.4. ВИЧ-инфекция
1.3.5. Лекарства и токсины
1.3.6. Другие (болезни щитовидной железы, гликогенозы, болезнь Гоше, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
1.4. ЛАГ, ассоциированная со значительными поражениями вен или капилляров легких
1.4.1. Вено-окклюзивная болезнь легких
1.4.2. Гемангиоматоз легочных капилляров
1.5. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных
2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца
2.1. Поражение левого предсердия или левого желудочка сердца
2.2. Поражение клапанов левых отделов сердца
3. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и (или) гипоксемией
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальная болезнь легких
3.3. Синдром ночного апноэ
3.4. Расстройства, протекающие с альвеолярной гиповентиляцией
3.5. Длительное пребывание на большой высоте (высокогорная болезнь)
3.6. Аномалии развития [легких]
4. Легочная гипертензия, обусловленная хроническими тромботическими и (или) эмболическими поражениями сосудов легких
4.1. Тромботическая обструкция проксимальных отделов легочных артерий
4.2. Тромботическая обструкция дистальных отделов легочных артерий
4.3. Нетромботическая легочная эмболия (опухолью, паразитами, инородным телом)
5. Другие
Саркоидоз, гистиоцитоз Х, сдавление легочных сосудов (аденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастинит)

дочковой недостаточности или синдрома Рейно, гиперурикемия и концентрации мозгового натрийуретического пептида, норадреналина и эндотелина-1). Так, прогноз у больных с ЛАГ IV функционального класса (ФК) много хуже, чем у больных с II и III ФК. У больных с ЛАГ IV ФК, не получающих современной терапии, средняя выживаемость составляет 6 мес, у больных с ЛАГ III ФК — 2,5 лет и у больных с ЛАГ I или II ФК — 5 лет. Отдаленный прогноз жизни

при первичной (идиопатической) ЛАГ значительно хуже, чем при ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, однако лучше, чем при ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами: 3-летняя выживаемость составляет 59% у первых, 77% у вторых и 37% у третьих [1, 7, 8].

Радикальных методов лечения первичной (идиопатической) и ассоциированных форм ЛАГ до сих пор не существует, если не считать таковой трансплантацию легких (или легкого, или комплекса сердце–легкие). Тем не менее благодаря ранней диагностике ЛГ и использованию более или менее селективных легочных вазодилататоров течение ЛАГ в последнее десятилетие значительно улучшилось.

По данным рандомизированных исследований, у больных с первичной (идиопатической) и ассоциированными формами ЛАГ значительного улучшения клинического статуса и гемодинамики можно достигнуть с помощью длительной медикаментозной терапии, включающей простаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа силденафила. Кроме того, длительная терапия антикоагулянтами, высокими дозами антагонистов кальция (АК) и блокатором ЭТ-рецепторов бозентаном внутрь и в особенности непрерывная внутривенная инфузия простаглицина (эпопростенола), по-видимому, улучшают выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией [1, 3, 4, 9].

Современное лечение ЛАГ включает общие мероприятия, медикаментозную терапию и хирургические вмешательства. Медикаментозную терапию обычно подразделяют на традиционную (стандартную, обычную) и современную. К первой относят АК, дигоксин, диуретики и антикоагулянты, ко второй — простаноиды (эпопростенол, трепростенил, илопрост), блокаторы ЭТ-рецепторов (бозентан и др.) и ингибиторы ФДЭ 5-го типа (силденафил и др.).

До недавнего времени наиболее эффективными методами лечения ЛАГ считались АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапия, хотя эффективность этих подходов не была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Традиционная терапия ЛАГ

Антагонисты кальция были первыми вазодилататорами, которые продемонстрировали свою эффективность у больных с ЛАГ. В неконтролируемых и нерандомизированных исследованиях обнаружено, что АК не только снижают давление в легочной артерии, но и улучшают клинические проявления, а также увеличивают продолжительность жизни больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Дальнейшие исследования, правда, показали, что АК эффективны

лишь в высоких дозах и лишь у небольшой части больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Применение АК противопоказано у больных с ЛАГ при наличии явной правожелудочковой недостаточности.

Для отбора больных, чувствительных к АК, используются острые пробы с вазодилататорами. Эмпирическая терапия АК без предварительного проведения острой пробы с вазодилататорами экспертами Всемирной организации здравоохранения, экспертами Европейского общества кардиологов и другими специалистами в настоящее время не рекомендуется [1, 6, 9].

В прошлом для оценки реактивности легочных артерий при ЛАГ применялись пробы с АК — нифедипином или (и) дилтиаземом, которые оказались опасными у больных с систолической дисфункцией правого желудочка (ПЖ) и особенно с явной правожелудочковой сердечной недостаточностью (СН). В настоящее время острые пробы проводят лишь с вазодилататорами короткого действия (такими, как эпопростенол, аденозин или оксид азота).

Острые пробы с вазодилататорами проводят в условиях катетеризации легочной артерии и правых отделов сердца. При катетеризации правых отделов сердца необходимо определение сердечного выброса методом термодилуции или методом Фика. Величина сердечного выброса требуется для расчета ЛСС. Острая проба с вазодилататором считается положительной, если СрДЛА снижается на ≥ 10 мм рт. ст. и достигает уровня ≤ 40 мм рт. ст. при условии, что сердечный выброс увеличивается или не изменяется [1, 6, 9]. Расчеты показывают, что таким строгим критериям удовлетворяют всего примерно 10–15% больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. И только такие больные, по мнению экспертов специалистов [1, 9], должны получать длительную терапию высокими дозами АК.

Для длительной терапии больных с ЛАГ наиболее часто используют нифедипин (до 120–240 мг/сут) или дилтиазем (до 240–720 мг/сут). Начальная доза нифедипина-ретард составляет 30 мг 2 раза в день и дилтиазема 60 мг 3 раза в день. В течение нескольких недель дозу АК повышают до максимально переносимой. Используются также другие АК дигидропиридинового ряда, более вазоселективные, чем нифедипин, а именно: амлодипин (до 40 мг/сут), исрадин-ретард и фелодипин-ретард. Верапамил противопоказан при ЛАГ, поскольку, оказывая выраженное кардиодепрессивное действие, он может вызвать развитие правожелудочковой СН.

Дигоксин или другие сердечные гликозиды получают от 18% до 53% больных с ЛАГ, включенных в рандомизированные контролируемые исследования. Считается, что он ослабляет отрицательное инотропное действие АК, которые в высоких дозах использу-

ются при лечении ЛАГ. Дигоксин часто используется при лечении рефрактерной правожелудочковой СН у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Учитывая, что у больных с тяжелой ЛАГ сердечный выброс часто снижен и имеется тахикардия в покое, можно предположить, что у такого рода больных дигоксин может быть столь же полезен, как и у больных с левожелудочковой СН [1, 9, 10].

Для применения *непрямых антикоагулянтов* у больных с ЛАГ имеются достаточные основания, учитывая наличие у них традиционных факторов риска для венозной тромбоэмболии (например, СН, сидячего образа жизни) и предрасположенности к тромбообразованию, а также частое обнаружение тромбов в легочном русле при ЛАГ.

Доказательства благоприятного влияния непрямых антикоагулянтов на течение идиопатической ЛАГ или ЛАГ, связанной с приемом анорексигенов, были получены при ретроспективном анализе одноцентровых исследований, которые к тому же не были рандомизированными [11, 12, 13]. Так, V. Fuster et al. [11] сообщили, что антикоагулянтная терапия увеличивает 3-летнюю выживаемость больных с первичной ЛГ с 21% до 49%. По данным S. Rich et al. [12], антикоагулянты увеличивают 3-летнюю выживаемость с 31% до 47%. Хотя эти исследования не были рандомизированными и нельзя исключить, что более низкая выживаемость больных в контрольной группе связана с сопутствующими заболеваниями, которые не позволяли использовать антикоагулянты, тем не менее их результаты послужили основанием для широкого применения непрямых антикоагулянтов при лечении ЛАГ.

При антикоагулянтной терапии у больных с идиопатической ЛАГ целевые значения международного нормализационного отношения (МНО) варьировали от 1,5–2,5 в большинстве центров Северной Америки и до 2,0–3,0 в европейских центрах [1, 9].

Оксигенотерапия. В отличие от больных с хронической обструктивной болезнью легких гипоксическая легочная вазоконстрикция не играет значительной роли в патогенезе ЛАГ (за исключением случаев врожденных пороков сердца с системно-легочным шунтированием). Поэтому длительная кислородотерапия в общем не показана больным с ЛАГ. Исключение составляют лишь больные с тяжелой правожелудочковой СН и гипоксемией в покое, связанной со значительной экстракцией кислорода тканями. Эти больные должны получать непрерывную кислородотерапию, чтобы поддерживать у них насыщение крови кислородом на уровне выше 90%.

Современная терапия ЛАГ

В 90-е годы прошлого века продемонстрирована перспективность использования при лечении тяжелой ЛАГ двух других классов лекарственных препара-

тов — простаноидов и блокаторов ЭТ-рецепторов. В начале XXI века появились первые сообщения о благоприятном влиянии ингибитора ФДЭ 5-го типа силденафила на течение ЛАГ [1, 3, 9].

Основанием для использования простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов и ингибиторов ФДЭ при ЛАГ послужили результаты исследований, в которых показана ключевая роль дисбаланса между простаглицином и оксидом азота, с одной стороны, и эндотелином и тромбоксаном A_2 , в патогенезе ЛАГ различного происхождения.

Простаноиды. Первым простаноидом, разрешенным для лечения ЛАГ, был *эпопростенол*, который представляет собой натриевую соль простаглицина.

По данным контролируемых открытых исследований, у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ преимущественно III–IV ФК (по классификации NYHA) непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола ослабляет клинические симптомы, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает гемодинамику, что выражается в уменьшении СрДЛА и ЛСС и одновременном увеличении сердечного выброса. При ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, гемодинамика улучшается после 3-месячной терапии эпопростенолом, однако клиническое течение практически не изменяется [1, 9, 14–18].

S. Shapiro et al. сообщили о результатах длительного лечения эпопростенолом 69 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК [19]. Больные наблюдались в течение от 330 до 770 дней. Эпопростенол не только улучшал легочную гемодинамику и ФК больного, но и увеличивал продолжительность жизни больных. По сравнению историческим контролем (группой больных, не получавших простаноидов) выживаемость больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпопростенола, значительно улучшилась. Выживаемость у леченных эпопростенолом через 1 год составила 80% и через 3 года — 49%. В контрольной группе выживаемость через 10 мес составила 88% и через 30 мес — 47%.

Недавно опубликованы два сообщения об опыте длительного применении эпопростенола для лечения больших групп больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпопростенол на фоне стандартной терапии, 3-летняя выживаемость составляет около 65% [20, 21].

Так, по данным V. McLaughlin et al., у 162 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ выживаемость при лечении эпопростенолом через 1 год составляет 87,8%, через 2 года — 76,3% и через 3 года — 62,8% [20]. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля (при стандартной терапии, включая АК) и через 1 год составлявшая 58,9%, через 2 года —

46,3% и через 3 года — 35,4%. Сходные результаты были получены O. Sitbon et al., которые в течение длительного времени лечили эпопростенолом 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК [21]. Историческим контролем служили 135 больных с ЛАГ III–IV ФК, которые никогда не получали простаглицина. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпопростенол на фоне стандартной терапии, выживаемость через 1 год составляет 85%, через 3 года — 63% и через 5 лет — 55%. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля и через 1 год составлявшая 58%, через 3 года — 33% и через 5 лет — 28%. Улучшение ФК после 3 мес непрерывной внутривенной инфузии эпопростенола, сопровождается значительно лучшей выживаемостью по сравнению с больных, тяжесть состояния которых оставалась на исходном уровне (III–IV ФК); 3-летняя выживаемость — 88% и 33% соответственно.

Способность непрерывной инфузионной терапии эпопростенолом улучшать выживаемость у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК не вызывает сомнений. Поэтому отсутствие клинического эффекта и (или) гемодинамического улучшения после 3-месячной терапии, по мнению некоторых авторов, должно рассматриваться как показание для трансплантации легкого (легких).

Эпопростенол (флолан) разрешен в США, Канаде и Японии для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, связанной с коллагенозами, у больных с III–IV ФК. По тем же показаниям разрешено его использование в некоторых странах Европейского Союза.

Непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола осуществляется с помощью автоматического портативного дозатора (инфузомата) и предполагает установку катетера в центральную вену. Необходимость непрерывной инфузии эпопростенола с помощью автоматического портативного дозатора объясняет высокую стоимость терапии, которая достигает 60–100 тыс. долларов США в год. Постоянный катетер в центральной вене служит источником инфекционных осложнений. Поэтому эпопростенол не получил широкого распространения и в последние годы вытесняется другими простаноидами, которые не требуют непрерывного внутривенного введения.

В последние годы синтезированы более стабильные аналоги простаглицина, чем эпопростенол, которые можно вводить больным с ЛАГ менее травматичными способами, например, в виде непрерывной подкожной инфузии (трепростинил), ингаляции (илопрост) или даже внутрь (берапрост, илопрост).

Трепростинил — бензиденовый аналог простаглицина. Период полужизни трепростинила в плазме крови — около 3 час, что значительно больше, чем у простаглицина (эпопростенола). Поэтому при его

внезапной отмене менее вероятно развитие рикошетной ЛГ. В отличие от простациклина (эпопростенола) он стабилен при комнатной температуре и может назначаться в виде подкожной инфузии, а потому не вызывает таких побочных эффектов непрерывной внутривенной терапии, как инфекция или тромбоз. К тому же терапия трепростенилом много дешевле терапии эпопростенолом. Для подкожного введения трепростенила используется миниатюрный инфузomat, подобный тому, какой используется для инфузии инсулина больным сахарным диабетом 1-го типа.

Гемодинамические эффекты трепростенила и эпопростенола при внутривенном введении одинаковые. При подкожном введении трепростенил вызывает такое же уменьшение СрДЛА и ЛСС, как и при внутривенном введении [1, 9, 22]. По данным крупного 3-месячного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [23], включавшего 469 больных с III--IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ (58%) и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами (19%) или врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо (23%), непрерывная подкожная инфузия трепростенила увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику.

Четыре фактора определяли разницу в прохождении за 6 минут расстояния между сравниваемыми группами при лечении трепростенилом — доза препарата, исходное расстояние, пройденное за 6 минут, исходный ФК больного и этиология ЛАГ. В частности, трепростенил был особенно полезен у больных с ЛАГ IV ФК. Трепростенил был полезен у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами, однако, по-видимому, бесполезен при ЛАГ ассоциированной с врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо.

В 2002 г. трепростенил (ремодулин) в виде непрерывной подкожной или внутривенной инфузии разрешен в США, Канаде и Австралии для лечения ЛАГ у больных с II, III и IV ФК. В странах Европейского Союза он разрешен для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ у больных с III ФК.

Илопрост — стабильный аналог простациклина. Период полужизни илопроста в плазме крови — 20–25 мин. В отличие от простациклина он стабилен при комнатной температуре и может назначаться не только внутривенно, но и в виде подкожной инфузии, а потому вызывает таких побочных эффектов непрерывной внутривенной терапии, как инфекция или тромбоз. Кроме внутривенной и подкожной инфузии, илопрост можно назначать в виде аэрозоля, а также внутрь.

Ингаляционная терапия ЛАГ привлекает возможностью более избирательного воздействия на легочное русло, а именно расширять внутриацинарные

артерии, непосредственно связанные с легочными альвеолами. При этом не происходит расширения легочных артерий, которые кровоснабжают неентируемыми участки легких, а значит, к минимуму сводится вероятность возникновения несоответствия между вентиляцией и перфузией, которое может возникнуть, если вазодилататор вводится внутривенно [1, 9, 22].

У больных с первичной (идиопатической) ЛАГ ингаляция илопроста вызывает более выраженное и более длительное расширение легочного русла, чем ингаляция оксида азота. После ингаляции илопроста СрДЛА снижается на 10–20% по сравнению с исходным уровнем, причем эффект сохраняется в течение 30–90 мин. Из-за кратковременного действия для получения стойкого эффекта требуются частые ингаляции (от 6 до 12 в день), что является большим неудобством для больных [25–26].

По данным 3-месячного исследования, включавшего 203 больных с III--IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или неоперабельной тромбоэмболической ЛГ, ингаляционная терапия илопростом (6–9 ингаляций в день; в среднем 100–150 мкг в день) увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику. ФК улучшился у 25% больных, получавших илопрост, но лишь у 13% больных, получавших плацебо. За 3 мес наблюдения расстояние, проходимое за 6 минут, увеличилось при лечении илопростом и уменьшилось при назначении плацебо. В результате к концу 3-го месяца лечения илопростом абсолютный прирост расстояния, проходимого за 6 минут, составил 36 м ($p=0,004$ по сравнению с плацебо). В подгруппе больных с первичной (идиопатической) ЛАГ прирост расстояния, проходимого за 6 мин, составил в среднем 59 м [27].

В открытом неконтролируемом исследовании 24 больных с ЛАГ получали илопрост в ингаляциях (100–150 мкг/сут) в течение не менее 1 года [28]. Отмечено увеличение расстояния, проходимого за 6 мин, в среднем на 85 м, снижение СрДЛА — в среднем на 7 мм рт. ст. и увеличение индекса сердечного выброса — на 0,6 л/мин/м².

Илопрост в ингаляциях (иломедин, вентавис) разрешен в США, странах Европейского Союза и некоторых других странах для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, связанной с коллагенозами у больных с III–IV ФК. В Австралии он разрешен также для лечения хронической тромбоэмболической ЛАГ.

Берапрост — первый стабильный аналог простациклина, который можно принимать внутрь. В Японии берапрост используется для лечения ЛАГ с 1995 г. Японские исследователи F. Ono et al. [29] сообщили об успешном использовании берапроста

при лечении 18 больных с II–III ФК и тяжелой вторичной прекапиллярной ЛГ. В неконтролируемых исследованиях показано, что он улучшает показатели легочной гемодинамики первичной (идиопатической) ЛАГ. По данным ретроспективного анализа, берапрост улучшает выживаемость по сравнению со стандартной терапией. Так, 3-летняя выживаемость при его применении составляет 76% по сравнению с 44% при назначении стандартной терапии [30].

Берапрост изучался у больных с ЛАГ и II и III ФК в двух рандомизированных исследованиях, одно из которых проводилось в Европе (3 мес), а другое – в США (12 мес). В исследования включали больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или врожденными пороками сердца или другими заболеваниями.

В 3-месячном плацебо-контролируемом Европейском исследовании ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial [31]) наблюдалось значительное увеличение толерантности больных к физической нагрузке – достоверное увеличение расстояния проходимого за 6 мин (в среднем на 25 сек, в том числе на 46 сек в подгруппе больных с первичной ЛАГ и только на 5 м среди больных с непервичной ЛАГ). Под влиянием берапроста значительно уменьшилась одышка, однако ФК не улучшился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не отмечено.

В 12-месячном плацебо-контролируемом Американском исследовании [32] толерантность больных к физической нагрузке (по пробе с 6-минутной ходьбой) значительно увеличилась в первые 3–6 мес терапии, а в дальнейшем не изменялась. трепротенила. Через 12 месяцев разница в проходимом за 6 минут расстоянии между сравниваемыми группами составляла всего 23 м. Одышка уменьшилась в первые 6 мес терапии берапростом, однако ФК у большинства больных не изменился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не наблюдалось.

На основании результатов рандомизированных исследований было сделано заключение, что в начале терапии берапрост при приеме внутрь оказывает благоприятные эффекты преимущественно при первичной (идиопатической) ЛАГ у больных с II–III ФК; со временем, через 6 мес, терапевтические эффекты значительно ослабевают.

В Японии и Южной Корее берапрост (дорнер) разрешен для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ у больных с III–IV ФК, однако в США и Европе его дальнейшие испытания приостановлены.

Блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов. Учитывая важную роль эндотелина-1 в патогенезе ЛАГ, специфические блокаторы ЭТ-рецепторов стали использовать при лечении больных с первичной (иди-

опатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями. Несомненным преимуществом блокаторов ЭТ-рецепторов перед простаноидами является возможность их перорального применения, которая значительно уменьшает общую стоимость лечения больных с ЛАГ.

С терапевтической целью и в частности при лечении ЛАГ могут использоваться либо неселективные блокаторы ЭТ-рецепторов (блокаторы ЭТ_{A+B}-рецепторов), либо селективных блокаторов ЭТ_A-рецепторов. К первым относятся бозентан, ко вторым – амбризентан и ситаксентан.

При лечении ЛАГ наиболее широко используется неселективный блокатор ЭТ-рецептор бозентан, хотя результаты небольших исследований указывают на перспективность использования двух других препаратов – ситаксентана и амбризентана.

Бозентан (bosentan) считается неселективным блокатором ЭТ-рецепторов, хотя в действительности он обладает несколько большим сродством к ЭТ_A-рецепторам по сравнению с ЭТ_B-рецепторами (20: 1). Бозентан отличается хорошей биодоступностью и назначается внутрь [1, 9, 33, 34].

В печени бозентан метаболизируется при участии печеночных изоферментов CYP-2C9 и CYP-3A4. Поэтому требуется осторожность при совместном назначении бозентана с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии этих изоферментов. Бозентан, помимо прочего, является индуктором печеночного изофермента CYP-2C9 и потому ослабляет антикоагулянтное действие варфарина.

Бозентан может вызывать повреждение печени (до 10–15%) и анемию (3–6%). Частота поражения печени при лечении бозентаном не зависит от дозы, если она не превышает 500 мг/сут. Так, повышение печеночных трансаминаз обнаруживается у 12% больных, получавших бозентан в суточной дозе 250 мг и у 14% больных, получавших препарат в дозе 500 мг/сут. Учитывая высокий риск гепатотоксичности, в США требуется ежемесячное определение печеночных трансаминаз у больных с ЛАГ, получающих бозентан [9].

Бозентан противопоказан при серьезных заболеваниях печени, и его не рекомендуется назначать больным со значительным повышением печеночных ферментов, если только оно не связано с декомпенсацией правожелудочковой недостаточности, которая устраняется диуретиками. Бозентан оказывает тератогенное действие и потому противопоказан при беременности [9].

Эффективность и безопасность бозентана изучались двойным слепым методом в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном было 32 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной скле-

родермией, которые наблюдались в течение 12 недель, во втором — 213 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией или системной красной волчанкой, которые наблюдались в течение 16 недель.

В пилотном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE [35, 36] показано, что бозентан в суточной дозе до 250 мг значительно увеличивает расстояние, проходимое за 6 минут, снижает ЛСС, увеличивает сердечный индекс и улучшает ФК.

Такие же результаты были получены в наиболее крупном исследовании BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy) [37], в котором участвовали 213 больных с ЛАГ III–IV ФК. Больные основной группы получали бозентан в суточной дозе 250 мг и 500 мг. Обе дозы бозентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем более выраженное действие оказал препарат в дозе 500 мг/сут — в конце исследования +54 м и +35 м по сравнению с плацебо соответственно. Бозентан чаще улучшал ФК (42%) по сравнению с плацебо (30%) и значительно увеличивал время до клинического ухудшения.

Бозентан в дозе 250 мг/сут не увеличивал частоты побочных эффектов по сравнению с плацебо. Однако увеличение дозы препарата до 500 мг/сут сопровождалось значительным увеличением частоты повышения активности печеночных трансаминаз (с 4% до 14%). На основании полученных данных оптимальной дозой бозентана при ЛАГ была признана 250 мг в день в 2 приема.

Все больные, участвовавшие в обоих плацебо-контролируемых исследованиях BREATHE, в дальнейшем получали бозентан в течение более 1 года. Это позволило определить влияние препарата на выживаемость больных с ЛАГ III–IV ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости больных из Американского Регистра за 1987 г. Анализ показал, что 2-летняя выживаемость больных, леченных бозентаном в качестве препарата первого ряда, составляет 89%, что значительно больше, чем у больных из группы исторического контроля (57%) [38].

Другой анализ влияния бозентана на выживаемость ограничивался 139 больными с первичной (идиопатической) с ЛАГ III ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости 346 больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпопростенола [39]. Среди больных, получавших бозентан, выживаемость за 1 год составляла 97% и за 3 года — 87%. Среди больных, леченных эпопростенолом, выживаемость составляла 91% и 75% за 1 и 3 года соответственно.

Демографические, клинические и гемодинамические показатели больных, получавших бозентан и эпопростенол, значительно различались. Поэтому, чтобы исключить влияние на выживаемость других

факторов, были сформированы две подгруппы, подобранные по демографическим и исходным гемодинамическим показателям. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для бозентана и эпопростенола были почти идентичными. Это позволило заключить, что бозентан так же, как и простаглицлин (эпопростенол), значительно улучшает выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III ФК.

Бозентан (траклир) разрешен в США и Канаде и Японии для лечения первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, связанной с коллагенозами, у больных с III–IV ФК. В странах Европейского Союза бозентан разрешен для лечения лишь первичной (идиопатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией у больных с III ФК. Недавно бозентан стал доступным и в России.

Ситаксзентан является селективным блокатором ET_A -рецепторов. Его селективность в отношении ET_A -рецепторов более чем в 6500 раз выше, чем в отношении ET_B -рецепторов. Ситаксзентан отличается высокой биодоступностью (>90%) и длительным действием (период полужизни — около 10 часов).

Как и бозентан, ситаксзентан метаболизируется печенью и может вызывать ее повреждение. Частота поражения печени при лечении ситаксзентаном зависит от дозы. Повышение печеночных трансаминаз обнаруживается у 10% больных, получавших ситаксзентан в суточной дозе 300 мг и ни у одного из больных, получавших препарат в дозе 100 мг/сут. Как ингибитор печеночных изоферментов CYP-2C9 ситаксзентан может оказывать существенное влияние на метаболизм варфарина, который часто используется при лечении больных с ЛАГ. В результате взаимодействия ситаксзентана и варфарина увеличивается МНО или протромбиновое время, что может потребоваться уменьшение дозы антикоагулянта. Клиническое значение взаимодействия ситаксзентана с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента CYP-2C9, изучено недостаточно [1, 9, 33, 34, 40].

Ситаксзентан изучался в двух в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-1 (STRIDE — Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) [40] изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (100 мг и 300 мг в день) у 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированными формами ЛАГ.

Обе дозы ситаксзентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем терапевтический эффект не зависел от дозы препарата — в конце исследования +35 м и +33 м для 100 мг и 300 мг в день по сравнению с плацебо соответственно. Ситаксзентан чаще улучшал ФК (30%) по сравнению с плацебо (15%) и значительно умень-

шал частоту клинического ухудшения (1% против 5% на плацебо). Обе дозы ситаксзентана в одинаковой мере уменьшали ЛСС и увеличивали сердечный выброс. На фоне плацебо ЛСС увеличивалось, а сердечный выброс не изменялся.

На основании результатов исследования STRIDE-1 оптимальной дозой ситаксзентана при ЛАГ была признана 100 мг в день в 1 прием.

В 18-недельном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-2 [41] двойным слепым методом изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (50 мг и 100 мг в день) у 247 больных с ЛАГ II–IV ФК. Влияние ситаксзентана в дозе 50 мг/сут на результаты пробы с 6-минутной ходьбой и ФК больных не отличалось от влияния плацебо. В суточной дозе 100 мг вызывал значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут (+31 м к концу исследования по сравнению с плацебо), причем этот эффект был сравним с эффектом бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день (+30 м). Ухудшение ФК больных при лечении ситаксзентаном (100 мг/сут) или бозентаном (250 мг/сут) наблюдалось реже, чем при назначении плацебо (2% и 9% соответственно против 13%).

За время наблюдения не было случаев смерти. Клиническое ухудшение, потребовавшее госпитализации больного в связи с ЛАГ, чаще отмечалось среди получавших плацебо (4 случая на 62 больных) и среди леченных бозентаном (3 случая на 60 больных). Повышение печеночных трансаминаз отмечалось у 6% получавших плацебо, 3% больных, леченных ситаксзентаном (100 мг/сут), и у 11% леченных бозентаном (250 мг/сут).

Таким образом, у больных с ЛАГ клинические эффекты ситаксзентана в дозе 100 мг/сут сравнимы с таковыми бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день, однако селективный блокатор ЭТ_A-рецепторов значительно реже вызывает повреждение печени.

Амбризентан – селективный блокатор ЭТ_A-рецепторов, но его селективность в отношении ЭТ_A-рецепторов значительно меньше, чем у ситаксзентана (77: 1). Высокая биодоступность амбризентана и длительный период полужизни в плазме крови (9–15 часов) позволяют назначать его внутрь 1 раз в день. Достоинством амбризентана является то, что он реже вызывает поражение печени, чем бозентан и ситаксзентан (3,1%), причем частота поражения печени не зависит от дозы препарата. Амбризентан также не имеет клинически значимых взаимодействий с варфарином и другими антикоагулянтами непрямого действия [1, 9, 42].

Эффективность и безопасность различных доз амбризентана двойным слепым изучались в одном рандомизированном исследовании. Результаты этого исследования указывают на перспективность использования амбризентана при лечении различных форм

ЛАГ. Так, ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшились при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг. Степень снижения ЛСС зависела от дозы амбризентана и была наибольшей при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляла в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшались при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг. Степень снижения ЛСС зависит от дозы амбризентана и наибольшая при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляет в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут [42].

В 2007 г ситаксзентан и амбризентан были разрешены для лечения ЛАГ в США и странах Европейского Союза.

Таким образом, в настоящее время лишь о неселективном ЭТ-блокаторе бозентане можно сказать, что он улучшает выживаемость больных с тяжелой ЛАГ и сравним по эффективности с непрерывной внутривенной инфузией эпопростенола. В рефрактерных случаях ЛАГ добавление бозентана позволяет значительно повысить эффективность внутривенной терапии эпопростенолом [43]. С другой стороны, добавление трепростенила в форме ингаляций усиливает эффективность терапии бозентаном [44].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Учитывая данные о недостаточном образовании оксида азота эндотелием легочных артерий при ЛАГ, предпринимались попытки восполнить его дефицит, вводя его извне или назначая донаторы его. Но более перспективным оказалось назначение высокоселективных ингибиторов ФДЭ 5-го типа, которые тормозят инактивацию циклического гуанозинмонофосфата и тем самым усиливают расслабляющее действие эндогенного оксида азота на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Силденафил (виагра) был первым селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа и предназначался для лечения эректильной дисфункции. В дальнейшем область клинического применения силденафила расширилась, и в настоящее время он разрешен в США также для лечения ЛАГ.

В 90-е годы прошлого века появились первые сообщения о том, что ингибитор ФДЭ 5-го типа силденафил способен значительно уменьшать ЛСС и СрДЛА у больных с ЛАГ. В дальнейшем стали предприниматься попытки использовать силденафил при лечении не только первичной (идиопатической) ЛАГ, но и вторичных форм заболевания. По данным раз-

личных исследователей, силденафил эффективно снижает повышенное давление в легочной артерии у больных с ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами и ВИЧ-инфекцией, а также у больных с хронической обструктивной болезнью легких, интерстициальной болезнью легких, повторными тромбоэмболиями легочной артерии или приемом анорексигенов [ЛАГ [1, 9, 45].

Длительные эффекты силденафила изучались в единичных рандомизированных исследованиях. Так, В. Sastry и соавт. [45] изучили клиническую эффективность силденафила двойным слепым методом в рандомизированном перекрестном исследовании в сравнении с плацебо. В исследование были включены 22 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ II или III ФК. После рандомизации больные получали силденафил назначали в дозе 25–100 мг 3 раза в день или плацебо. Через 6 недель терапию меняли на альтернативную.

Время выполнения физической нагрузки на тредмиле при лечении силденафилом увеличилось на 44% ($p < 0,0001$). Одышка и слабость по данным опросника значительно уменьшались при лечении силденафилом. При лечении силденафилом значительно увеличился сердечный индекс (в среднем на 23%; $p < 0,0001$), тогда как СрДЛА снизилось недостоверно.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypERTension) двойным слепым методом оценивались эффекты различных доз силденафила у 278 больных с ЛАГ II или III ФК (средний возраст 49 ± 15 лет). В исследование включались больные как с первичной (идиопатической) ЛАГ, так и с ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или коррегированными врожденными пороками сердца со сбросом слева направо [46].

На первом этапе исследования больные в течение 12 недель получали плацебо или одну из доз силденафила (20 мг, 40 мг или 80 мг 3 раза в день). После 12 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением во всех трех группах больных, получавших силденафил, — в среднем на 45 м, 46 м и 50 м при назначении силденафила в суточной дозе 60 мг, 120 мг и 240 мг соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений). При назначении силденафила во всех изучавшихся дозах достоверно снизилось СрДЛА, улучшился ФК. Например, при лечении силденафилом ФК улучшился у 41% больных и ухудшился у 3%. У получавших плацебо ФК улучшился у 10% и ухудшился у 13%. У 222 больных с ЛАГ, которые продолжали получать монотерапию силденафилом в течение 1 года, расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем на 51 м. У больных, первоначально получавших плацебо, после его замены на силденафил расстояние, прохо-

димое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем 42 м. На втором этапе исследования 259 больных наблюдались в течение до 1 года. К концу года в живых оставались 94% больных, получавших силденафил.

Учитывая одинаковую клиническую эффективность трех различных доз силденафила, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration) разрешила использовать при лечении ЛАГ силденафил в дозе 20 мг 3 раза в день. Силденафил (ревацио) рекомендуется для лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Клиническая эффект силденафила у больных с ЛАГ IV не изучалась. Тем не менее отдельные наблюдения дают основание использовать его в комбинации с простаноидами (эпопростенолом или илопростом) при лечении тяжелой ЛАГ. В России силденафил (виагра) разрешен для лечения эректильной дисфункции, но не ЛАГ. Тем не менее учитывая то, что в США он разрешен также для лечения ЛАГ, в России возможно его использование вне официального показания (of-label). В России силденафил (виагра) продается в таблетках по 25 мг, 50 мг и 100 мг, что следует учитывать при назначении его больным с ЛАГ.

Блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов считаются препаратами выбора для длительного лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Поэтому представляют интерес результаты сравнения клинической эффективности силденафила и блокаторов ЭТ-рецепторов.

Недавно были опубликованы результаты 16-недельного исследования SERAPH (Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary hypertension), в котором сравнивались эффекты силденафила и бозентана у 26 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами. Силденафил назначали в дозе 50 мг 2 раза в день в течение 4 недель, а затем его дозу повышали до 50 мг 3 раза в день. Бозентан назначали в дозе 62,5–125 мг 2 раза в день [47].

После 16 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось в одинаковой мере у получавших силденафил и бозентан. Время выполнения нагрузки на тредмиле у получавших силденафил увеличилось в большей степени, чем у получавших бозентан. Качество жизни улучшалось на фоне терапии силденафилом и не изменялось на фоне терапии бозентаном. В отличие от бозентана терапия силденафилом сопровождалась увеличением сердечного выброса и уменьшением массы миокарда ПЖ, а также содержания мозгового натрийуретического пептида.

Учитывая результаты исследования SERAPH, а также то, что силденафил не обладает гепатотоксичностью, он может считаться более полезным и безопасным, чем бозентан, препаратом для длительного лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Хотя следует

иметь в виду, что в исследовании SERAPH силденафил назначался в более высокой дозе (до 150 мг/сут), чем та, что зарегистрирована Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration) для лечения ЛАГ.

Бозентан и силденафил как лекарственные препараты для перорального применения при необходимости можно комбинировать. Другие лекарственные препараты для ЛАГ в России в настоящее время недоступны.

В настоящее время наряду с силденафилом доступны два селективных ингибитора ФДЭ 5-го типа – тадалафил и варденафил. *Тадалафил* (сиалис) оказывает значительно более продолжительное действие, чем силденафил и варденафил. Так, период полужизни тадалафила в плазме крови составляет 18–22 час, а действие у большинства мужчин продолжается до 36 часов. Биодоступность тадалафила составляет более 80%, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя. *Варденафил* (левитра) является более сильным и более селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа, чем силденафил и тадалафил. По силе торможения активности ФДЭ 5-го типа он примерно в 10 раз превосходит силденафил и тадалафил. Благодаря большей селективности варденафил не вызывает (или редко вызывает) нарушения цветоощущения и угнетения сперматогенеза, которые связаны с подавлением активности ФДЭ 6-го типа и ФДЭ 11-го типа соответственно. Длительность действия варденафила и силденафила одинаковые. Биодоступность варденафила составляет около 20%, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя.

Литература

1. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension // *Europ. Heart J.*, 2004; 25 (24): 2243–2278.
2. Barst R. J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension // *JACC*, 2004; 12: 40S–47S.
3. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. – London and New York, 2005.
4. Gabbay E., Reed A., Williams T. J. Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension: an Australian perspective in 2006 // *Intern. Med. J.*, 2007; 37: 38–48.
5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L. J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension // *JACC*, 2004; 12: 5S–12S.
6. Rich S. (ed.). Primary pulmonary hypertension. Executive summary from World symposium – Primary pulmonary hypertension 1998. Evian, France, WHO, 1998.
7. D'Alonzo G. E., Barst R. J., Ayres S. M. et al. Survival in patients with in primary pulmonary hypertension. Results from a National Prospective Registry // *Ann. Intern. Med.*, 1991; 115: 343–349.
8. McLaughlin V. V., Presberg K. W., Doyle R. L. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*, 2004; 126: 78S–92S.
9. Badesch D. B., Ahman S. H., Ahearn G. S et al. Medical therapy for pulmonary artery hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest*, 2004; 126: 35S–62S.
10. Rich S., Seiditz M., Dodin E. et al. The short-term effects of digoxin in right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension // *Chest*, 1998; 114: 787–792.
11. Fuster V., Steele P. M., Edwards W. D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis // *Circulation*, 1984; 70: 580–587.
12. Rich S., Kaufmann E., Levy P. S. The effect of high dosed of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension // *New. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 76–81.
13. Frank H., Mlczoch J., Huber K. et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension // *Chest*, 1997; 112: 714–721.
14. Fortin T. A., Tapson V. F. Intravenous prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. – In: Pulmonary circulation. Diseases and their treatment / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, "Arnold", 2004. – pp. 255–267.
15. Rubin L. J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial therapy // *Ann. Intern. Med.*, 1990; 112: 485–491.
16. Barst R. J., Rubin L. J., Long W. A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for

- primary pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*, 1996; 334: 296–301.
17. Badesch D., Tapson V. F., McGoon M. D. et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial therapy // *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132: 425–434.
 18. McLaughlin V. V., Genther D. E., Panella M. M. et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*, 1998; 338: 273–277.
 19. Shapiro S. M., Oudiz R. J., Cao T. et al. Primary pulmonary hypertension: Improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion // *JACC*, 1997; 30: 343–349.
 20. McLaughlin V. V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy // *Circulation*, 2002; 106: 1477–1482.
 21. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival // *JACC*, 2002; 40: 780–788.
 22. McLaughlin V. V. Oral and subcutaneous prostacyclin analogs. — In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, “Arnold”, 2004. — pp. 278–282.
 23. Simonneau G., Barst R. J., Galiè N. et al. Continuous subcutaneous infusion of trepostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002; 165: 800–804.
 24. Leuchte H. H., Behr J. Iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2005; 3: 215–223.
 25. Hsu H. H., Rubin Z L. J. Iloprost inhalation solution for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2006; 6: 1921–1930.
 26. Olschewski H., Seeger W. Inhaled iloprost. — In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, “Arnold”, 2004. — pp. 268–277.
 27. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. for the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*, 2002; 347: 322–329.
 28. Hoeper M. M., Schwarze M., Ehlerting S. et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue // *New Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1866–1870.
 29. Ono F., Nagaya N., Kyotani S. et al. Hemodynamic and hormonal effect of beraprost sodium, an oral active prostacyclin analogue, in patients with secondary precapillary pulmonary hypertension // *Circulat. J.*, 2003; 67: 375–378.
 30. Nagaya N., Uematsu M., Okano Y. et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *JACC*, 1999; 34: 1188–1192.
 31. Galiè N., Humbert M., Vachièry J. L. et al. for the Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *JACC.*, 2002; 39: 1496–1502.
 32. Barst R. J., McGoon M. D., McLaughlin V. et al., for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension // *JACC.*, 2003; 41: 2119–2125.
 33. Channick R. N., Sitbon O., Barst R. J. et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary artery hypertension // *JACC*, 2004; 43 (suppl. S): 62S–67S.
 34. Helmersen D., Channick R. N., Rubin L. Endothelin receptor antagonists. — In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment* / Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London, “Arnold”, 2004. — pp. 294–301.
 35. Channick R. N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: A randomized placebo-controlled study // *Lancet*, 2001; 358: 1119–1123.
 36. Badesch D. B., Bodin F., Channick R. N. et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary artery hypertension // *Current Therapeutic Research*, 2002; 63: 227–246.
 37. Rubin L. J., Badesch D. B., Barst R. J. et al. Bosentan therapy for pulmonary artery hypertension // *New Engl. J. Med.*, 2002; 346: 896–903.
 38. McLaughlin V. V., Sitbon O., Badesch D. B. et al. Survival with first-line bosentan in patients with pulmonary artery hypertension // *Europ. Respir. J.*, 2005; 25: 244–249.
 39. Sitbon O., McLaughlin V. V., Badesch D. B. et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary artery hypertension treated with first-line oral bosentan compared with historic cohort of patients started on intravenous epoprostenol // *Thorax*, 2005; 60: 1025–1030.
 40. Barst R. J., Langleben D., Frost A. et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary artery hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 169: 441–447.
 41. Barst R. J., Langleben D., Langleben D. et al. Treatment of pulmonary artery hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan // *JACC*, 2006; 47: 2049–2056.
 42. Galiè N., Badesch D. B., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy for pulmonary artery hypertension // *JACC*, 2005; 46: 529–535.
 43. Humbert M., Barst R. J., Robbins I. M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // *Europ. Heart J.*, 2004; 24: 353–359.
 44. Channick R. N., Olschewski H., Seeger W. et al. Safety and efficacy of inhaled trepostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension // *JACC*, 2006; 48: 1433–1437.
 45. Sastry B. K. S., Narasimhan C., Reddy N. K., Raju B. S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension // *JACC*, 2004; 43: 1149–1153.
 46. Galiè N., Ghofrani H. A., Torbicki A. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // *New Engl. J. Med.*, 2005; 353: 2148–2157.
 47. Wilkins M. R., Paul G. A., Strange J. W. et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 171: 1292–1297.

Abstract

The review is devoted to modern pharmaceutical treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). In 1970-80s, it was based on high-dose calcium antagonists, CAs (e.g., nifedipine 240 mg/d), which were effective only in some patients with primary (idiopathic) PAH. CAs were combined with digoxin, indirect anticoagulants and oxygen. In 1990s, PAH therapy included prostanoids, endothelin receptor (ER) blockers and phosphodiesterase (PDE) inhibitors, which are more selective pulmonary vasodilators than CAs, and therefore are safer for long-term treatment. Prospective studies have demonstrated that continuous intravenous infusion of epoprostenol and ET receptor blocker bosentan treatment improve survival of PAH patients receiving traditional therapy. Clinical effectiveness of epoprostenol is similar to that of subcutaneously administered trepostinil, and bosentan is similar to PDE inhibitor Type 5 sildenafil. Bosentan increases the effectiveness of intravenous epoprostenol and inhaled trepostinil.

Key words: Calcium antagonists, prostanoids, epoprostenol, trepostinil, iloprost, bosentan, sildenafil.

Поступила 04/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-05-17

Москва, Маршала Тимошенко ул., д. 21,

[Преображенский Д.В. (*контактное лицо) — д.м.н., доцент кафедры, Сидоренко Б.А. — профессор, зав. кафедрой кардиологии и общей терапии, Патарая С.А. — сотрудник кафедры, Батыралиев Т.А. — профессор, кардиолог, директор кардиологического департамента клиники, Ниязова-Карбен З.А. — сотрудник, Месут Ишлек — сотрудник].