

Лечение легочной гипертензии — современные возможности

Г.Е. Гендлин, А.В. Мелехов, Н.А. Новикова

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Легочная гипертензия диагностируется по результатам катетеризации правых отделов сердца при среднем давлении в легочной артерии (ЛА) >25 мм рт. ст. в покое и >30 мм рт. ст. при физической нагрузке. Такое определение приводится в рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии ВНОК, опубликованных в 2007 г. [1]. Они основаны на Рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ЛГ 2005 г., очередной пересмотр которых был произведен в 2009 г. [2].

Легочная гипертензия является гемодинамическим и патофизиологическим состоянием, а не клиническим диагнозом. Только ее особая форма – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (I группа класса I по классификации) – может использоваться для формулировки диагноза, остальные группы ЛГ развиваются вторично в рамках различных заболеваний. “Идиопатическая ЛАГ” – термин, которым был заменен термин “первичная” ЛГ.

Актуальная классификация ЛГ опубликована в 2009 г. в Рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (табл. 1) [3]. Эта классификация преследует цели стандартизации диагностических методов и лечебных мероприятий у пациентов с различной этиологией ЛГ. Выделение групп больных в зависимости от причин ЛГ основано не только на особенностях патофизиологии, но и на данных о выживаемости таких пациентов [63]. Как видно из рис. 1, прогноз существенно зависит от этиологии ЛГ.

Вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности и облитерация легочных сосудов, тромбоз и пролиферация гладкомышечных клеток являются основными патофизиологическими механизмами развития ЛГ. Все типы ЛГ можно разделить на активную (артериальную) и пассивную (венозную), при которой давле-

ние вначале повышается в легочных венах и через легочные капилляры передается на ЛА (ЛГ при поражении левых камер сердца). В части случаев в ответ на повышение давле-

Таблица 1. Обновленная клиническая классификация легочной гипертензии [3]

Класс 1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

- 1.1. Идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ)
- 1.2. Наследственная
 - 1.2.1. Мутация гена рецептора типа 2 к протеину костного морфогенеза
 - 1.2.2. Мутация гена активинподобной киназы-1, эндоглина (с наследственной геморрагической телеангиэктазией и без нее)
 - 1.2.3. Неизвестные мутации
- 1.3. Вызванная воздействием лекарственных препаратов или токсинов
- 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. Заболеваниями соединительных тканей (ЗСТ)
 - 1.4.2. Инфекцией вирусом иммунодефицита человека
 - 1.4.3. Портальной гипертензией (портальная ЛАГ)
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца (ВПС)
 - 1.4.5. Шистосоматозом
 - 1.4.6. Хронической гемолитической анемией
- 1.5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

Класс 1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз **Класс 2. Легочная гипертензия, обусловленная поражением левых камер сердца**

- 2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка
- 2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка
- 2.3. Поражение клапанов левых отделов сердца

Класс 3. Легочная гипертензия, обусловленная патологией дыхательной системы с гипоксемией или без нее

- 3.1. Хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ)
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Нарушения дыхания во время сна
- 3.4. Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами
- 3.5. Альвеолярная гиповентиляция
- 3.6. Высокогорная легочная гипертензия
- 3.7. Аномалии развития легких

Класс 4. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия (ХПТЭЛГ)

Класс 5. Легочная гипертензия, обусловленная неясными многофакторными механизмами

- 5.1. Болезни крови: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
- 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты
- 5.3. Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
- 5.4. Другое: обструкция опухолью, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность в диализной стадии

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Геннадий Ефимович Гендлин – профессор.

Александр Всеволодович Мелехов – канд. мед. наук, ассистент.

Наталья Александровна Новикова – канд. мед. наук, аспирант.

ния в легочных венах развивается компенсаторный спазм легочных капилляров и ЛГ из пассивной становится активной. Например, так происходит при митральном стенозе (рефлекс Китаева), при котором активная ЛГ в конце концов приводит к стойкой обструкции легочных капилляров. При заболеваниях легких вторичная ЛГ также является активной, следствием рефлекса Эйлера–Лильестранда. Кроме того, спазм легочных капилляров развивается вследствие рефлекса Эйзенменгера при ВПС с нерестриктивными дефектами или значимым системно-легочным шунтированием. Этот рефлекс возникает для ограничения объемной перегрузки легочной циркуляции и приводит к высокой ЛГ и к смене направления сброса крови через дефект.

Легочная артериальная гипертензия – наиболее подробно описанное, но относительно редко встречаемое состояние, клиническая значимость которого определяется скорее плохим прогнозом, нежели распространенностью. Гораздо более широко распространены типы ЛГ, ассоциированные с поражением левых отделов сердца, болезнями легких (прежде всего обструктивными), а также с состояниями, сопровождающимися высоким риском тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Так, при эхокардиографическом обследовании 4579 пациентов распространенность ЛГ (диагностируемая как систолическое давление в ЛА >40 мм рт. ст.) составила 10,5%. Из 483 больных ЛГ 78,7% имели заболевания левых отделов сердца, 9,7% – заболевания легких и гипоксию, 4,2% – ЛАГ, 0,6% – хроническую посттромбоэмболическую ЛГ (ХПТЭЛГ). У 6,8% больных точный диагноз не был установлен [4]. Кажущаяся низкая частота ХПТЭЛГ в указанном исследовании связана в первую очередь с гиподиагностикой ТЭЛА мелких ветвей.

До конца XX века возможности лечебного воздействия на пациентов с ЛГ ограничивались кислородотерапией, блокаторами кальциевых каналов (БКК), антикоагулянтами, сердечными гликозидами, причем убедительных доказательств эффективности этих методов не было. За последние десятилетия ситуация существенно изменилась – были проведены контролируемые исследования лекарственных препаратов новых групп, предназначенных для лечения ЛГ [5].

Рекомендации общего плана для таких пациентов – дозированная динамическая нагрузка (в том числе тренировка дыхательной мускулатуры), исключение гипобарической гипоксии (начиная с высоты 1500–2000 м, в том числе при авиаперелетах), предотвращение инфекционных заболеваний (например, вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции), своевременная коррекция анемии и гипоксии. Женщинам фертильного возраста обязателен подбор эффективного метода контрацепции [1, 2, 5].

Основные успехи в медикаментозном лечении ЛГ (специфической терапии) были достигнуты за последние десятилетия, причем в основном они коснулись ЛАГ (табл. 2). При более часто встречаемых формах ЛГ существенного прогресса не произошло. Возможно, поэтому препараты с доказанной эффективностью при ЛАГ часто используются и

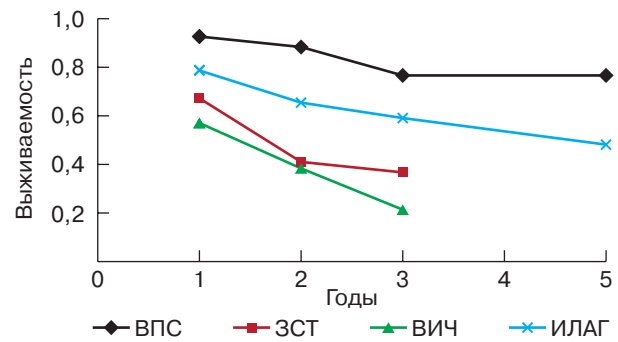


Рис. 1. Выживаемость больных ЛАГ в зависимости от этиологии [63]. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВПС – врожденные пороки сердца; ЗСТ – заболевания соединительной ткани; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия.

при других формах ЛГ даже в отсутствие доказательной базы. Это связано с определенным риском, хотя может быть клинически оправданно у некоторых тщательно отобранных пациентов.

Легочная артериальная гипертензия, несмотря на все достижения медицины, остается неизлечимым хроническим заболеванием. Принятые на сегодня методы лекарственной и интервенционной терапии являются инвазивными, зачастую малопримемлемыми для пациентов и обладают массой побочных эффектов. Однако применение современных медикаментов может значительно уменьшать выраженность симптомов ЛАГ и замедлять темпы прогрессирования болезни. Так, в метаанализе, включавшем 23 рандомизированных плацебоконтролируемых исследования с больными ЛАГ, показано снижение смертности на 43% и количества госпитализаций на 61% при средней продолжительности лечения 14,3 нед [6]. Рассмотрим подробнее основные группы лекарственных средств, применяемых для лечения ЛАГ.

Простаноиды. Простаглицлин является мощным вазодилататором и эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, а также оказывает цитопротективное и антипролиферативное действие [7]. У больных ЛГ доказано нарушение его метаболизма, приводящее к нарушению функции эндотелия, поэтому терапевтическое применение простаглицлинов оказалось таким эффективным [8].

Эпопростенол и трепростинил применяются в виде инфузии через катетер, что крайне неудобно для больного и несет определенный риск побочных эффектов, связанных с методом введения. Однако препараты достаточно эффективны – доказано уменьшение выраженности симптомов ЛГ, улучшение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и гемодинамики, причем эффект лечения сохранялся длительно, в том числе у больных ЛАГ с ЗСТ и неоперабельной ХПТЭЛГ. Кроме того, такое лечение улучшало выживаемость пациентов [2]. Берапрост, химически стабильная пероральная форма активного аналога простаглицлина, к сожалению, не был так эффективен по данным исследования ALPHABET [9].

Таблица 2. Основные существующие методы лечения ЛГ

Метод	Особенности
Кислородотерапия	Большинство больных ЛГ имеют незначительную артериальную гипоксию в покое. При ЛГ на фоне ХОБЛ показаны длительные (12–15 ч в сутки) ингаляции для поддержания сатурации венозной крови >90%. Малоэффективна при ЛГ на фоне ВПС и шунтировании крови справа налево
Антикоагулянты и дезагреганты	Варфарин (МНО 1,5–2,5) при наличии традиционных факторов риска тромбоэмболических осложнений при ЛАГ и ЛГ вследствие приема аноректиков. Гепарин (15–20 ТЕ/сут, до повышения АЧТВ в 1,5–1,7 раза), низкомолекулярные гепарины. Кишечнорастворимые формы аспирина. Решение о назначении и выборе конкретного препарата принимается индивидуально
Диуретики	При декомпенсации фуросемид 20–120 мг/сут, этакриновая кислота 50–100 мг/сут, торасемид 5–10 мг/сут. Спиронолактон 25–150 мг/сут. Доза титруется от минимальной. Контроль массы тела, диуреза, электролитов, креатинина сыворотки, артериального давления
Инотропные препараты и сердечные гликозиды	Дигоксин для поддержания систолической функции правого желудочка, повышения сердечного выброса при ЛАГ, контроля за частотой желудочкового ответа при сопутствующей фибрилляции предсердий. Негликозидные препараты для стабилизации гемодинамики в терминальной стадии заболевания
Специфическая терапия	
ББК (дигидро-пиридиновые и дилтиазем)	Пациентам с сердечным индексом >2,1 л/мин/м ² , и/или сатурацией венозной крови >63%, и/или давлением в правом предсердии <10 мм рт. ст. и с положительным ответом на острое назначение вазодилататора . Титрование дозы до максимально переносимой. Контроль гемодинамики
простаноиды	Короткий период полувыведения (3–5 мин) позволяет точно титровать дозу, но требует постоянной инфузии с помощью специального оборудования. 90% PGI ₂ инактивируется в легких, что снижает количество побочных эффектов (системной гипотонии). Эффективны при идиопатической ЛГ, в том числе у детей, при ЛГ на фоне ЗСТ, ВПС (в том числе после хирургической коррекции), ВИЧ-инфекции, портолегочной ЛГ. Описаны единичные случаи успешного лечения пациентов с ХПТЭЛГ
антагонисты рецепторов эндотелина	Бозентан рекомендован при идиопатической ЛГ и ЛГ при ЗСТ без существенного легочного фиброза с III и IV функциональным классом в дозе 125 мг 2 раза в сутки. Улучшает гемодинамические показатели, переносимость нагрузок, клинические исходы. Побочные действия – обратимое повышение уровня трансаминаз (до 10% больных), анемия и задержка жидкости. Возможен тератогенный эффект, тестикулярная атрофия и стерильность у мужчин
оксид азота (NO) и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	Описаны случаи длительного (до 1,5 лет) эффективного и безопасного применения 5–6-часовых ингаляций NO при идиопатической ЛГ 2–3-недельными курсами. Силденафил уменьшает ЛСС и перегрузку правого желудочка. Эффективен и безопасен у больных ЛГ различной этиологии в разовых дозах 25–100 мг 2–3 раза в сутки. Побочные эффекты (головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия) редки. Рекомендован при неэффективности стандартной медикаментозной терапии

Антагонисты рецепторов эндотелина (ЭТ). Система эндотелина также играет существенную роль в патогенезе ЛАГ [10], однако неясно, является ли ее активация причиной или следствием ЛГ [11]. Блокада рецепторов ЭТ-А и ЭТ-В в гладкомышечных клетках легочных сосудов оказывает вазодилатирующий и антимиотогенный эффекты. Бозентан – пероральный антагонист рецепторов ЭТ-А и ЭТ-В, был исследован при ЛАГ (идиопатическая, связанная с ВПС и синдромом Эйзенменгера) в пяти рандомизированных клинических исследованиях (PILOT, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 и EARLY), в которых было выявлено улучшение ТФН, функционального класса (ФК) и параметров гемодинамики [12–16]. При этом эффект бозентана у взрослых больных идиопатической ЛАГ был долгосрочным [17]. Ситаксентан и амбризентан – пероральные антагонисты рецептора ЭТ-А – в рандомизированных исследованиях, включавших больных ЛАГ II и III ФК, продемонстрировали улучшение ТФН и гемодинамических параметров, причем эффект терапии оказался стойким [2]. Ситаксентан отозван с рынка в декабре 2010 г. в связи с выявленной в процессе использования гепатотоксичностью, приведшей в отдельных случаях к смерти пациентов [66].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, фермента, разрушающего цГМФ (в значительных количествах содержащийся в легочных сосудах), являются мощными вазодилататорами. Кроме того, препараты этой группы имеют антипролиферативный эффект [18, 19]. Силденафил и тадалафил – пероральные сильнодействующие селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. В многочисленных исследованиях, в том числе рандомизированных, показано благоприятное влияние этих препаратов при идиопатической ЛАГ, ЛАГ, связанной с ЗСТ, ВПС и ХПТЭЛГ, на симптоматику ЛГ, ТФН и гемодинамику, в том числе на фоне терапии бозентаном [2].

В настоящее время привлекательным подходом к лечению считается использование комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на различные патофизиологические механизмы. Например, исследуется возможность применения бозентана с простагландинами или силденафилом у больных идиопатической ЛАГ и ЛАГ на фоне ЗСТ со II и III ФК (ВОЗ). Однако сохраняется много открытых вопросов, касающихся тактики комбинированной терапии, в том числе по поводу выбора сочетания лекарств, оптимальных сроков лечения, выбора первичной комбина-

ции у ранее не лечившихся пациентов или последовательности применения лекарств у больных с известным эффектом какого-либо средства [2].

Легочная артериальная гипертензия, связанная с ЗСТ, в первую очередь развивается как осложнение системной склеродермии, реже – как осложнения системной красной волчанки, смешанных ЗСТ и, в меньшей степени, ревматоидного артрита, дерматомиозита, CREST-синдрома и синдрома Шегрена. Иммуносупрессивная терапия основного заболевания (глюкокортикостероиды и циклофосфамид) может привести к уменьшению выраженности ЛГ [20]. Однако развитие ЛАГ у таких пациентов существенно укорачивает срок их жизни, а потому требует особого внимания и лечения с применением препаратов специфической терапии [67, 68].

Лечение собственно легочной гипертензии при ЗСТ, по-видимому, должно основываться на алгоритмах терапии идиопатической ЛАГ (так же, как и для **портолегочной ЛАГ**), поскольку в большинстве крупных рандомизированных исследований, посвященных терапии ЛАГ, участвовало значительное количество пациентов с ЗСТ и полученные в них данные справедливо могут быть распространены на них.

Благоприятный эффект продемонстрировали бозентан [13], ситаксентан [21], силденафил [22], подкожное введение трепростинила [23] и непрерывная внутривенная терапия эпопростенолом в течение 3 мес [24]. Однако эффективность лекарств в этой подгруппе больных часто была ниже, чем у пациентов с идиопатической ЛАГ. Блокаторы кальциевых каналов менее эффективны, чем при идиопатической ЛАГ, даже при положительном ответе у пациентов в остром тесте. Мало изучена роль непрямых антикоагулянтов при этой патологии.

Легочная гипертензия, связанная с поражением левых отделов сердца. При хронической сердечной недостаточности ЛГ является независимым неблагоприятным прогностическим признаком, кроме того, она определяет повышенный риск развития правожелудочковой сердечной недостаточности после трансплантации сердца [25].

В настоящее время какого-либо специфического лечения этого типа ЛГ не существует. Ряд препаратов (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, нитраты, гидралазин, несиригид и инотропные агенты) или хирургические вмешательства (имплантация искусственного левого желудочка для вспомогательного кровообращения, восстановительные операции на клапанах сердца, ресинхронизирующая терапия и трансплантация сердца) могут понизить легочное артериальное давление (ЛАД) за счет снижения преднагрузки [26]. Таким образом, при этом типе ЛГ лечение должно быть направлено на основное заболевание, тем более что ЛГ не является противопоказанием для назначения какого-либо из препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности [27]. Препараты для лечения ЛАГ (эпопростенол [28] и бозентан [29, 30]) в этой ситуации были

испробованы в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, досрочно прекращенных из-за побочных эффектов. В небольших исследованиях было показано положительное влияние силденафила на ТФН и качество жизни больных ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца [31], однако доказательств его влияния на первичные конечные точки нет.

Распространенность **ЛГ у взрослых с ВПС**, по некоторым данным, составляет до 5–10% всех случаев ЛГ [32]. При ВПС без шунта она развивается по механизму заболеваний левых отделов сердца или заболеваний легких. Чаще необратимая тяжелая ЛГ развивается при открытом артериальном протоке, дефекте межпредсердной или межжелудочковой перегородки вследствие двунаправленного или правого сброса крови, приводящего к развитию обструктивной легочной артериопатии и повышению ЛСС. Синдром Эйзенменгера развивается при достижении ЛСС уровня системного сосудистого сопротивления или его превышении и закрытии шунта [33].

Развитие синдрома Эйзенменгера связано с худшей выживаемостью больных, хотя многие доживают до третьего, четвертого и даже седьмого десятилетия [34]. У больных с терминальной стадией заболевания и синдромом Эйзенменгера 3-летняя выживаемость без лечения была лучше, чем у пациентов с ЛАГ, – 77% по сравнению с 35% [35]. У всех больных с ВПС, особенно при развитии синдрома Эйзенменгера, страдает качество жизни, особенно за счет резкого снижения ТФН.

Тактика лечения пациентов с ЛАГ, связанной с ВПС, в том числе при синдроме Эйзенменгера, не имеет в настоящее время уверенной доказательной базы и базируется в основном на клиническом опыте экспертов [33].

Использование терапии непрямыми антикоагулянтами является спорным: наряду с высокой частотой тромбоза ЛА и инсульта риск кровотечений и кровохарканья также высок [36], поэтому применение препаратов этой группы определяется клинической целесообразностью в каждом конкретном случае. Вторичный эритроцитоз является механизмом, компенсирующим гипоксию, поэтому следует избегать кровопусканий. Эта процедура проводится при повышенной вязкости крови (гематокрит >65%), с обязательным восполнением объема крови и дефицита железа.

Нет также однозначных данных, поддерживающих использование у больных с синдромом Эйзенменгера БКК, их назначения следует избегать.

В настоящее время в Европе для лечения таких пациентов III ФК (ВОЗ) утвержден бозентан – после 16 нед лечения он улучшал результаты переносимости физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой и снижал ЛСС [37], причем эффект сохранялся до 40 нед [38]. Существуют исследования с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (силденафил [39] и тадалафил [40]), показавшие у больных с ВПС и синдромом Эйзенменгера благоприятные функциональные и гемодинамические результаты. Эпопростенол, применяемый внутривенно у этой категории пациентов, бла-

гоприятно влиял на гемодинамику и переносимость нагрузки, хотя увеличивал риск эмболии и сепсиса [41].

Легочную гипертензию при хронических интерстициальных и обструктивных болезнях легких связывают с худшим прогнозом и более тяжелым течением основного заболевания [42–44].

Специфической терапии ЛГ, связанной с ХОБЛ или интерстициальной болезнью легких, не существует. Данные о применении препаратов, используемых при ЛАГ в этой ситуации, малочисленны и ограничиваются описанием результатов острых опытов и неконтролируемых исследований, включавших малые группы больных. Частично уменьшить прогрессирование ЛГ при ХОБЛ могут длительные ингаляции O_2 [45], при интерстициальных заболеваниях легких роль этого метода не ясна. Системное использование вазодилататоров не рекомендуется, поскольку они могут нарушить газообмен в связи с подавлением рефлекса Эйлера–Лишестранда [46, 47] и их неэффективностью при длительном применении [48, 49]. Применение специфических лекарственных средств может быть рассмотрено только в рамках клинических испытаний, при среднем ЛАД >40 мм рт. ст., когда степень ЛГ не соответствует степени нарушений вентиляции (непропорциональная ЛГ).

Распространенность **ХПТЭЛГ** в России сложно оценить, по оценкам зарубежных авторов, она развивается у 4% больных, перенесших ТЭЛА. Учитывая, что в США ежегодно ТЭЛА переносят около 600 000 пациентов, количество больных ХПТЭЛГ там ежегодно увеличивается на 500–2500, что определяет актуальность этой проблемы. Заболевание часто остается нераспознанным из-за малой специфичности симптомов и вариабельного течения болезни, это может занижать показатели распространенности явления.

При отсутствии признаков ТЭЛА в анамнезе патогенез ХПТЭЛГ может быть обусловлен тромботическим или воспалительным поражением в системе ЛА. Повышение ЛАД инициирует ремоделирование легочных сосудов, приводящее к прогрессированию ЛГ даже при отсутствии тромбоэмболических событий в дальнейшем [50, 51].

Пациенты с ХПТЭЛГ должны получать пожизненную терапию пероральными антикоагулянтами (антагонистами витамина К) с достижением целевого МНО 2,0–3,0.

Лечение лекарственными средствами, применяемыми для специфической терапии ЛАГ, используется при ХПТЭЛГ в трех случаях: у пациентов, признанных хирургом-экспертом неоперабельными (когда эмболэктомия технически невозможна, например при дистальной эмболии); в рамках предоперационной подготовки для улучшения гемодинамики; при наличии резидуальной ЛГ после легочной эндартерэктомии [2, 50].

Тем не менее в нескольких небольших исследованиях доказана гемодинамическая и клиническая польза простаноидов, антагонистов рецепторов ЭТ и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа независимо от того, были ли пациенты признаны неоперабельными или нет [52–57]. В ис-

следовании BENEFIT показана эффективность и безопасность бозентана у пациентов с неоперабельной ХПТЭЛГ в течение 16 нед, однако официально это показание для бозентана не зарегистрировано [58]. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований в этой области, прежде всего направленных на изучение долгосрочных эффектов такой терапии.

Определенные возможности предоставляет хирургическое лечение ЛГ. Так, при ЛГ III и IV ФК (ВОЗ) с частыми синкопе или рефрактерной к терапии правожелудочковой сердечной недостаточности рекомендована предсердная септостомия. Смертность при этой операции не превышает 15%. При ЛГ с тромботической обтурацией проксимальных отделов ЛА тромбэндартеризэктомия позволяет уменьшить общее ЛСС, улучшить систолическую функцию правого желудочка, повысить ТФН, увеличить продолжительность жизни больных. Основным противопоказанием к тромбэндартеризектомии служит выраженное поражение паренхимы легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду <30%). Трансплантация легких показана при тяжелой ХПТЭЛГ, когда выполнение эмболэктомии невозможно, а трансплантация комплекса сердце–легкие – при синдроме Эйзенменгера и терминальной стадии недостаточности кровообращения, в случае сложных пороков сердца, при дефекте межжелудочковой перегородки [1].

Алгоритм выбора тактики ведения больных ЛАГ, сложившийся к настоящему моменту и рекомендуемый отечественными специалистами, представлен на рис. 2.

Новые перспективы в лечении этой многообразной патологии открываются благодаря внедрению в клиническую практику результатов клинических испытаний современных лекарственных средств для лечения ЛГ.

Так, например, разработка ингаляционной формы аналога эндогенного простагличина – **илопроста (Вентавис)** позволила применить принцип селективной легочной вазодилатации: препарат в первую очередь попадает в участки легких с хорошей вентиляцией, что не нарушает вентиляционно-перфузионное соотношение в легких (рис. 3). Вазодилатация при этом происходит только в зоне кровоснабжения хорошо вентилируемых альвеол, в результате чего исключается шунтирование крови по внутрилегочным анастомозам и стабилизируется оксигенация крови (внутрилегочная селективность). Кроме того, вазодилатация происходит именно в легочном артериальном русле без клинически значимого снижения системного артериального давления (общая селективность). Интересно, что эффекты перорального илопроста при ЛАГ не были зарегистрированы.

Илопрост (Вентавис) является химически стабильным аналогом простагличина (Pgl_2) и предназначен для аэрозольного применения с помощью небулайзера, позволяющего дозировать препарат с высокой точностью.

Препарат имеет солидную доказательную базу эффективности и безопасности применения. Исследование AIR (Aerosolized Iloprost Randomized, рандомизированное

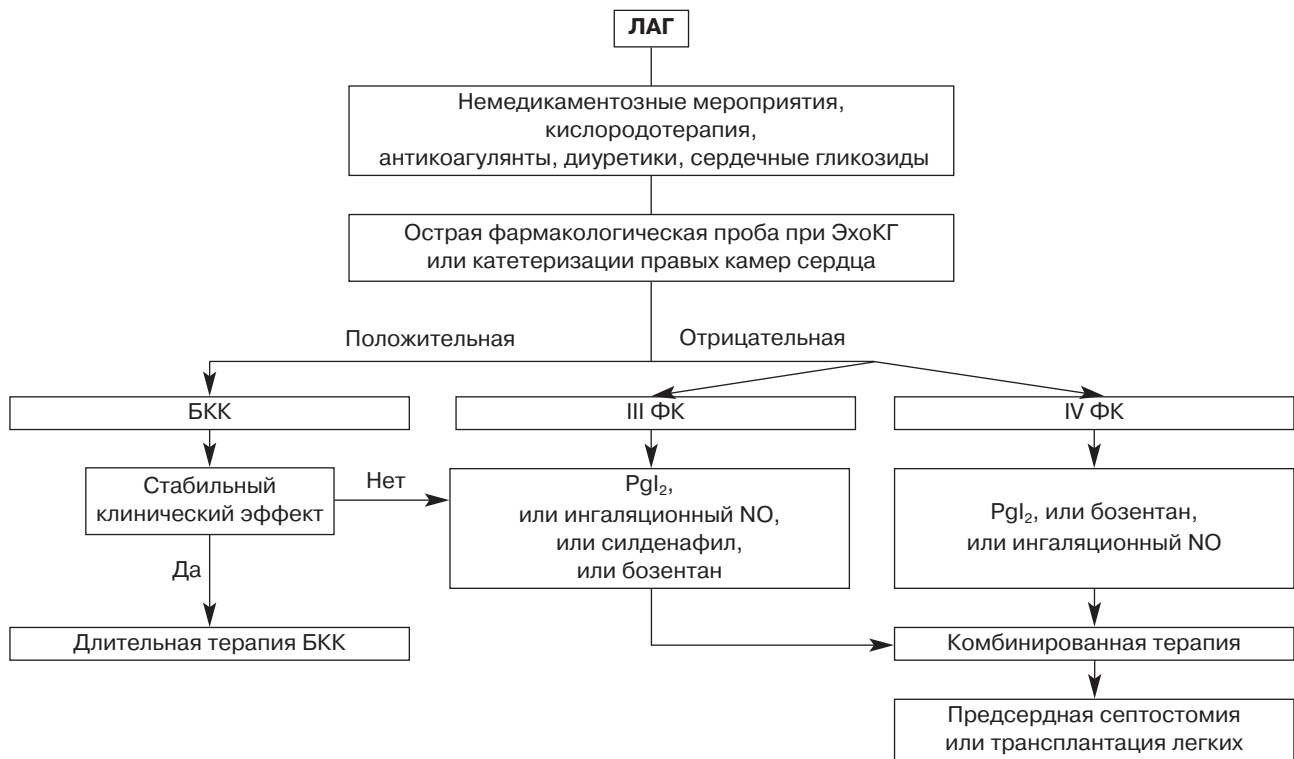


Рис. 2. Алгоритм лечения ЛАГ [1].

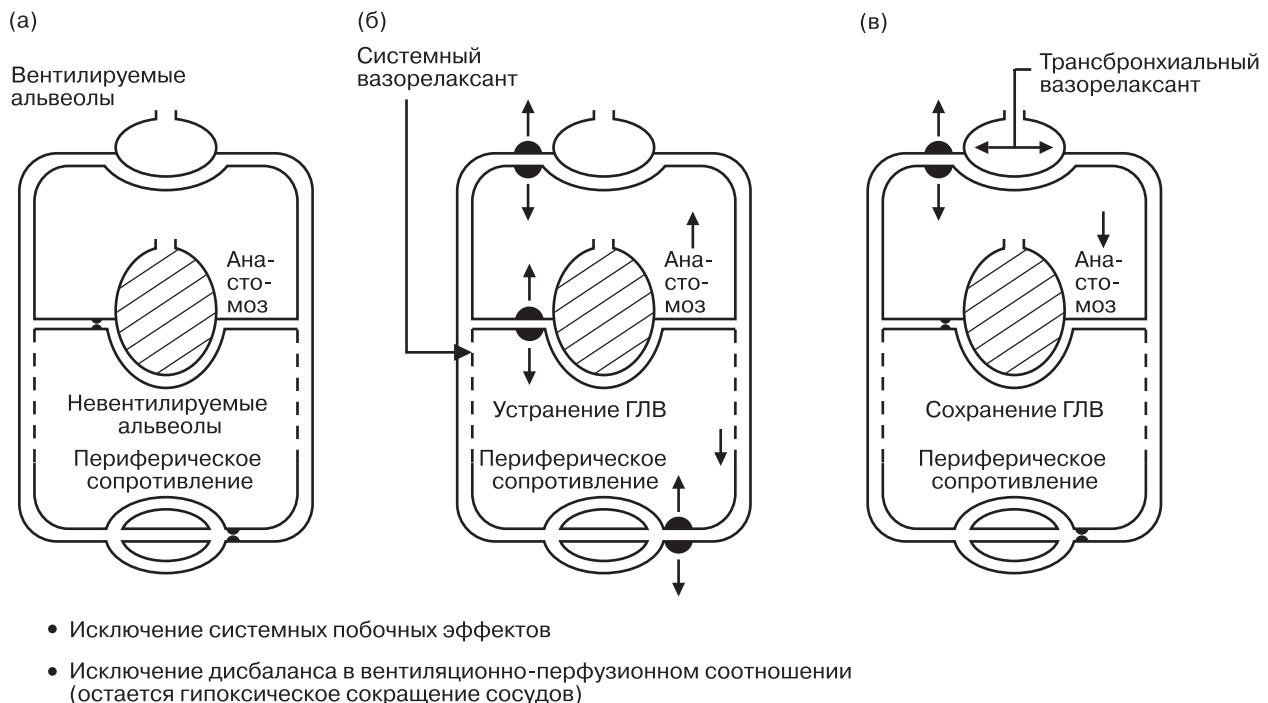


Рис. 3. Механизм внутрилегочной селективности илоприста [23]. а – без вазодилатации. б – системный вазодилатор. в – ингаляционный вазодилатор. ГЛВ – гипоксическая легочная вазоконстрикция.

двойное слепое плацебоконтролируемое) включало очень тяжелый контингент больных – 203 пациента с ЛАГ III–IV ФК (ВОЗ), как идиопатической, так и вследствие приема аноректиков, ЗСТ и ХПТЭЛГ. В течение 12 нед пациенты получали 6–9 ингаляций (каждая продолжительностью 5–10 мин)

ежедневно с помощью небулайзера. Большинство пациентов группы илоприста получали при ингаляции через мундштук 5 мкг препарата 6 раз в день (30 мкг/сут). Результатом такого лечения стало достоверное улучшение качества жизни, ФК, ТФН, гемодинамических параметров (ЛСС,

ЛАД, сердечный индекс) и сатурации кислорода, причем эти изменения не зависели от причины ЛАГ. Кроме того, было показано статистически значимое улучшение выживаемости, свободной от событий. Нежелательные явления, развивавшиеся во время лечения илопростом (кашель, ощущение жара и прилива крови, боль в челюсти), расценивались как умеренные и преходящие. Несмотря на имевшиеся побочные действия, приверженность пациентов к лечению была выше в группе илопроста: значительно большее количество больных завершили исследование по сравнению с группой плацебо. Особо отмечается отсутствие необходимости повышения дозы (отсутствие тахифилаксии) в течение 12 нед применения ингаляции илопроста [59].

Долговременные эффекты лечения ингаляционным илопростом были изучены в открытом многоцентровом длительном (2 года) исследовании AIR-2. В нем участвовало 63 пациента, как с идиопатической ЛАГ, так и с ассоциированными формами ЛАГ (21%), с другими формами ЛГ, преимущественно ХПТЭЛГ и ЛГ на фоне легочного фиброза (16%). В течение первых 3 мес эффект ингаляций илопроста сравнивали с традиционно применявшейся в исследовательских центрах терапией, а затем Вентавис назначали в обеих группах больных в виде монотерапии на срок до 24 мес. Оказалось, что выживаемость всех пациентов с идиопатической и наследственной ЛАГ, получивших как минимум 1 ингаляцию илопроста в ходе исследования, составила 87% в течение 2 лет. Выживаемость, свободная от событий, на фоне монотерапии ингаляционным илопростом составила 74% в течение 2 лет. При этом прогнозируемая выживаемость пациентов с ИЛАГ в группе с традиционным лечением составляла всего 63% [60].

Ингаляционный илопрост является идеальным компонентом комбинированной терапии ЛГ. Исследование STEP, проведенное в течение 12 нед и включавшее 60 пациентов, уже получавших бозентан, показало достоверное улучшение ФК, увеличение времени до наступления клинического ухудшения, существенное улучшение ТФН у пациентов в группе бозентан + Вентавис по сравнению с группой бозентан + плацебо [61]. В целом ингаляционный илопрост хорошо переносился. Таким образом, комбинация была признана безопасной и эффективной, что согласовалось с результатами исследования AIR. Кроме того, имеется положительный опыт применения илопроста в комбинации с силденафилом. В исследовании H.A. Ghofrani et al. (73 пациента с ЛАГ) показано, что в случае снижения переносимости физической нагрузки после первоначального успеха через 3 мес терапии ингаляционным илопростом добавление силденафила приводило к дальнейшему повышению ТФН, улучшению ФК и гемодинамики [69].

Таким образом, ингаляционный илопрост (Вентавис) продемонстрировал эффективность и безопасность для лечения среднетяжелой и тяжелой ЛГ при идиопатической, наследственной ЛАГ, ЛАГ при ЗСТ и вследствие действия лекарственных средств или токсинов, а также ХПТЭЛГ при

невозможности хирургического лечения. Есть данные об успешном применении Вентависа пациентами с ЛАГ на протяжении 6 лет [62].

Поиски в направлении новых, более эффективных и безопасных средств для лечения ЛГ продолжаются. Выполняются исследования II и III фазы таких соединений, как NO-независимые стимуляторы и активаторы цГМФ, ингаляционный вазоактивный интестинальный пептид, непростоанодный агонист рецептора простаглицина, тканевый двойной антагонист рецепторов к ЭТ, ингибиторы тирозинкиназы, а также антагонисты серотонина [2].

Большие надежды связаны с изучением риоцигуата – стимулятора растворимой гуанилатциклазы. Риоцигуат продемонстрировал многообещающие результаты в исследованиях II фазы, статистически достоверно улучшив гемодинамические параметры (ЛСС, минутный объем сердца, ЛАД) и ТФН. В настоящий момент ожидаются результаты исследований PATENT-1, 2, CHEST-1, 2, в которых изучается его эффективность не только при ЛАГ, но и при ХПТЭЛГ.

На ранних стадиях разработки находятся ингибиторы прокиназы, ингибиторы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, ингибиторы ангиопоетина-1 и ингибиторы эластазы, стратегии генной терапии и терапии стволовыми клетками (на моделях животных) [2].

Список литературы

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2007. № 6 (6). Прилож. 2.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // Eur. Heart J. 2009. V. 30. P. 2493.
3. Simonneau G. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. V. 54. P. 43.
4. Gabbay E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 175. P. A713.
5. Мартынюк Т.В. и др. // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 11. С. 957.
6. Galiè N. et al. // Eur. Heart J. 2009. V. 30. P. 394.
7. Jones D.A. et al. // Mol. Pharmacol. 1995. V. 48. P. 890.
8. Galiè N. et al. // Am. J. Respir. Med. 2003. V. 2. P. 123.
9. Galiè N. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. V. 39. P. 1496.
10. Galiè N. et al. // Cardiovasc. Res. 2004. V. 61. P. 227.
11. Stewart D.J. et al. // Ann. Intern. Med. 1991. V. 114. P. 464.
12. Channick R.N. et al. // Lancet. 2001. V. 358. P. 1119.
13. Rubin L.J. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 346. P. 896.
14. Humbert M. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 353.
15. Galiè N. et al. // Lancet. 2008. V. 371. P. 2093.
16. Galiè N. et al. // Circulation. 2006. V. 114. P. 48.
17. McLaughlin V.V. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 25. P. 244.
18. Wharton J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 172. P. 105.
19. Tanti B. et al. // Basic Res. Cardiol. 2005. V. 100. P. 131.
20. Jais X. et al. // Arthritis Rheum. 2008. V. 58. P. 521.
21. Girgis R.E. et al. // Ann. Rheum. Dis. 2007. V. 66. P. 1467.
22. Badesch D.B. et al. // J. Rheumatol. 2007. V. 34. P. 2417.
23. Oudiz R.J. et al. // Chest. 2004. V. 126. P. 420.
24. Badesch D.B. et al. // Ann. Intern. Med. 2000. V. 132. P. 425.
25. Grigioni F. et al. // J. Heart Lung Transplant. 2006. V. 25. P. 1241.
26. Oudiz R.J. // Clin. Chest Med. 2007. V. 28. P. 233.
27. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology; Dickstein K. et al. // Eur. Heart J. 2008. V. 29. P. 2388.

28. Califf R.M. et al. // Am. Heart J. 1997. V. 134. P. 44.
29. Packer M. et al. // J. Card. Fail. 2005. V. 11. P. 12.
30. Kalra P.R. et al. // Int. J. Cardiol. 2002. V. 85. P. 195.
31. Lewis G.D. et al. // Circulation. 2007. V. 116. P. 1555.
32. Engelfriet P.M. et al. // Heart. 2007. V. 93. P. 682.
33. Beghetti M., Galiè N. // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. V. 53. P. 733.
34. Daliento L. et al. // Eur. Heart J. 1998. V. 19. P. 1845.
35. Hopkins W.E. et al. // J. Heart Lung Transplant. 1996. V. 15. P. 100.
36. Broberg C.S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 50. P. 634.
37. Galiè N. et al. // Circulation. 2006. V. 114. P. 48.
38. Gatzoulis M.A. et al. // Int. J. Cardiol. 2007. V. 127. P. 27.
39. Palazzini M. et al. // Eur. Heart J. 2007. V. 28. P. 308.
40. Mukhopadhyay S. et al. // Circulation. 2006. V. 114. P. 1807.
41. Rosenzweig E.B. et al. // Circulation. 1999. V. 99. P. 1858.
42. Lettieri C.J. et al. // Chest. 2006. V. 129. P. 746.
43. Oswald-Mammoser M. et al. // Chest. 1995. V. 107. P. 1193.
44. Kessler R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 158.
45. Weitzenblum E. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1985. V. 131. P. 493.
46. Agusti A.G. et al. // Chest. 1990. V. 97. P. 268.
47. Barbera J.A. et al. // Lancet. 1996. V. 347. P. 436.
48. Morrell N.W. et al. // Respir. Res. 2005. V. 6. P. 88.
49. Saadjan A.Y. et al. // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. P. 716.
50. Torbicki A. et al. // Eur. Heart J. 2008. V. 29. P. 2276.
51. Rubin L.J. et al. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. 601.
52. Bresser P. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 595.
53. Nagaya N. et al. // Chest. 2003. V. 123. P. 338.
54. Hoeper M.M. et al. // Chest. 2005. V. 128. P. 2363.
55. Hughes R. et al. // Chest. 2005. V. 128. P. 2599.
57. Reichenberger F. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. P. 922.
58. Jais X. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. V. 52. P. 2127.
59. Olschewski H. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 322.
60. Olschewski H. et al. // Respir. Med. 2010. V. 104. P. 731.
61. McLaughlin V.V. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 174. P. 1257.
62. Pulmonale Hypertonie. Pathophysiologie, allgemeine Maßnahmen und Entwicklung einer pulmonal selektiven Therapie / Hg. von H. Olschewski, W. Seeger. Bremen, 2000.
63. McLaughlin V.V. et al. // Chest. 2004. V. 126. Suppl. 1. P. 78S.
64. Tapson V.F., Humbert M. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. V. 3. P. 564.
65. Pengo V. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. P. 2257.
66. Galiè N. et al. // Eur. Heart J. 2011. V. 32. P. 386.
67. Kawut S.M. et al. // Chest. 2003. V. 123. P. 344.
68. Fisher M.R. et al. // Arthritis Rheum. 2006. V. 54. P. 3043.
69. Ghofrani H.A. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. V. 42. P. 158. ●