Новые возможности в лечении больных легочной артериальной гипертензией: Европейские рекомендации 2009 года

Т.В. Мартынюк*, С.Н. Наконечников, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии". Москва, Россия

New perspectives in pulmonary arterial hypertension treatment: 2009 European recommendations

T.V. Martynyuk*, S.N. Nakonechnikov, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к числу наиболее тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризуется прогрессирующим течением с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и крайне неблагоприятным прогнозом. В сентябре 2009г Европейским Обществом Кардиологов и Европейским Респираторным Обществом была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению больных ЛАГ. В них рассматриваются средства поддерживающей терапии, обсуждаются данные исследований о применении оральных антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов, оксигенотерапии, специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, а также хирургические методы лечения. Современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии и их комбинаций открывают новые перспективы эффективного лечения больных ЛАГ, улучшают их прогноз. Результаты мета-анализа 23 рандомизированных исследований показали 43% снижение смертности и 61% снижение частоты госпитализации у больных ЛАГ, получавших специфическую терапию (в среднем лечение продолжалось 14,3 нед.). Препараты специфического лечения за рубежом включены в специальные программы. В России официально для лечения больных ЛАГ одобрен бозентан. В ближайшем будущем ожидается регистрация ингаляционного илопроста и силденафила цитрата.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты кальция, антикоагулянты, диуретики, антагонисты рецепторов эндотелина, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is one of the most severe cardiovascular disorders. It is characterised by progressing clinical course, right ventricular failure development, and very poor prognosis. In September 2009, the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society released a new revision of clinical recommendations on pulmonary hypertension (PH) diagnostics and treatment. The recommendations review the evidence for supportive therapy (oral anticoagulants, diuretics, digitalis medications, and oxygen), specific therapy (calcium antagonists, prostanoids, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase 5 inhibitors), and surgery. Modern pharmaceutical approaches, including specific therapy medications and their combinations, could increase the effectiveness of PH treatment and improve PH prognosis. The meta-analysis of 23 randomised trials demonstrated that in PAH patients, specific therapy (mean duration 14,3 weeks) decreased mortality and hospitalisation rates by 43% and 61%, respectively. In other countries, specific therapy medications are included into targeted treatment programs. In Russia, only bosentan is officially recommended for PAH treatment, while the registration of inhaled iloprost and sildenafil citrate is expected in the nearest future.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, calcium antagonists, anticoagulants, diuretics, endothelin receptor antagonists, prostanoids, phosphodiesterase 5 inhibitors.

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: trukhiniv@mail.ru
тел.: (903) 121 86 34

[Мартынюк Т.В. (*контактное лицо) – с.н.с. отдела системных гипертензий, Наконечников С.Н. – ученый секретарь, Чазова И.Е. – руководитель отдела системных гипертензий].

В сентябре 2009г экспертами Европейского Общества Кардиологов и Европейского Респираторного Общества была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению больных легочной гипертензией (ЛГ). За последние несколько лет в результате проведения значительного количества рандомизированных исследований в клиническую практику удалось внедрить 8 лекарственных препаратов с различными механизмами действия и путями назначения, что существенно улучшило возможности лечения больных с артериальной ЛГ (ЛАГ). За счет новых инновационных разработок в ближайшее время ожидается пополнение арсенала лекарственной терапии [1].

Результаты мета-анализа 23 рандомизированных исследований, выполненных за период до октября 2008г, показали 43% снижение смертности и 61% снижение частоты госпитализации у больных ЛАГ, получавших специфическую терапию, по сравнению с плацебо [2]; средний период лечения составлял 14,3 нед. Однако ЛАГ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Возможности медикаментозного и интервенционного лечения больных ЛАГ в запущенных стадиях заболевания ограничены и часто сопровождаются выраженными побочными эффектами.

В клинической практике на протяжении десятилетий у больных ЛГ успешно используются различные виды терапии, такие как антикоагулянты, оксигенотерапия, антагонисты кальция (АК). Они рассматриваются как общепринятые и эффективные, хотя их эффективность не была доказана результатами рандомизированных исследований.

Как и ранее, в последних Европейских рекомендациях те или иные терапевтические мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (таблицы 1 и 2) [1]. В таблице 3 предложена классификация рекомендаций в зависимости от уровня доказательной базы для больных идиопатической ЛГ (ИЛГ).

Как и прежде, уровень доказательности устанавливается на основании числа рандомизированных, контролируемых исследований, проведенных по определенному виду лечения с учетом специфических требований к редким заболеваниям. Нерандомизированные исследования включают в категорию С, множественные рандомизированные исследования с противоречивыми данными – в категорию В.

Отдельный раздел Европейских рекомендаций 2009г посвящен целям терапии с акцентом на индивидуальный подход к лечению больных ЛАГ [1]. Например, увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6мх) > 400 м является желательным для больных ЛАГ. Пациенты < 50 лет обычно способны проходить > 500 м, несмотря на наличие тяжелой ЛГ и дисфункцию правого желудочка (ПЖ). Таким больным рекомендуется проводить кардиопульмональный тест с определением пикового потребления кислорода (O_2), вентиляционной эффективности, максимального систолического артериального давления (АДmax) на высоте нагрузки и/или катетеризацию правых отделов сердца для объективной оценки функции ПЖ [3]. Изучение уровня биомаркеров, эхокардиографических (ЭхоКГ) и гемодинамических параметров позволяет определить стабильность состояния больного. Параметры, оценивающие прогноз больных ЛАГ, стратегия динамического наблюдения представлены в таблицах 4, 5 и 6.

Роль общих мероприятий сложно переоценить. Часто диагноз ЛГ становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения их уверенности в себе, общего настроения, состояния, общения (таблица 7) [1].

Физическая активность. В этом разделе, по-прежнему, подчеркивается, что больные ЛАГ должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности (ФА), которая возможна исходя из клинической симптоматики. Важно избегать появления тяжелой одышки, головокружений, болей в груди. Показана роль специальных программ для улучшения физического статуса больных ЛАГ [1]. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации. Ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки (ФН) способствуют улучшению качества жизни (КЖ) и симптоматики болезни.

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия (ЗГТ) в постменопаузальном периоде. В соответствии с мнением экспертов ВОЗ, рекомендациями Европейского Общества Кардиологов беременность противопоказана больным ЛАГ, т. к. материнская смертность составляет 30-50% [4]. В новых рекомендациях подчеркивается, что относительно мер контрацепции меньше ясности. Барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоногестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее использовались в оральных контрацептивах. Впервые подчеркивается, что бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов. Для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно также применение интравагинальных препаратов. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

Как и ранее, ЗГТ показана пациенткам с ЛГ в постменопаузе лишь при выраженных климактерических симптомах и непременно при условии адекватной терапии антикоагулянтами.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что данная диагностическая процедура или лечение эффективно и полезно
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности, пользе лечения
Класс II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности, пользы лечения
Класс II b	Соотношение данных/ мнений не совсем установлены
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровни доказательности	
Уровень A	Данные получены по результатам множества рандомизированных, клинических исследований или мета-анализов
Уровень B	Данные получены по результатам 1 рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
Уровень C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

Таблица 3

Классификация рекомендаций в зависимости от уровня доказательной базы для больных ИЛГ

Лечение	Класс рекомендаций			Уровень доказательности
	I	II a	II b	
Общие мероприятия		X		C
ОАК [1]		X		C
Д	X			C
Дигоксин			X	C
O_2 [2]		X		C
АК [3]	X			C
Эпопростенол	X			A
Трепростинил		X		B
Илопрост (ингал.)		X		B
Илопрост (в/в)		X		C
Берапрост			X	B
Бозентан	X [4]			A
Ситаксентан [5]				B
Амбризентан[5]				C
Силденафил	X[4]			A
Комбинированная терапия			X	C
Предсердная баллонная септостомия		X		C
Трансплантация легкого	X			C

Примечание: [1] – II a для больных с ИЛГ, II b – для др. форм ЛАГ; [2] – Если сатурация O_2 артериальной крови < 90%; [3] – Только для больных с положительной ОФП I – при ИЛГ, IIb – для других форм ЛАГ; [4] – II a B для IV ФК; [5] – Препарат доступен только для больных, включенных в рандомизированные, контролируемые исследования. Класс рекомендаций не установлен.

Путешествия. До настоящего времени не проводились клинические исследования, которые бы доказали необходимость дополнительной оксигенотерапии у больных ЛГ во время авиаперелетов. Теоретически, исходя из физиологических аспектов гипоксии, можно предполагать, что она целесообразна у больных с III-IV функциональным классом (ФК) при парциальном давлении O_2 в артериальной крови < 8кПа (60 мм рт.ст.). Скорость 2 л/мин достаточна для повышения давления O_2 до уровня, соответствующего уровню моря. Таким больным оксигенотерапия необходима при полетах на высоте > 1500-2000 м. Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контакте с ним.

Психологическая поддержка и помощь. Больные ЛГ испытывают существенные ограничения в ФА по сравнению с тем образом жизни, к которому они привыкли до болезни. Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, повышает тревогу или депрессию, что существенно снижает КЖ таких пациентов. Для их адаптации в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка их семей и других пациентов.

Профилактика инфекционных заболеваний. Возникновение пневмонии усугубляет течение ЛГ, всегда требует быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. У 7% больных ЛГ пневмонии являются причиной смертельных исходов. Следует рекомендовать пациентам вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции. При возникновении лихорадки у больных, находящихся на постоянной терапии эпопростенолом,

Таблица 4

Параметры с доказанной значимостью для оценки тяжести заболевания, стабильности течения, прогноза больных ЛАГ

Лучший прогноз	Прогностические факторы	Худший прогноз
нет	Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	есть
Медленный	Темп прогрессирования симптомов	Быстрый
нет	Синкопе	есть
I, II	ФК (ВОЗ)	IV
> 500 м*	Дистанция в Т6мх	<300м
Пиковое потребление O_2>15 мл /мин./кг	Кардиопульмональный нагрузочный тест	Пиковое потребление O_2<15 мл /мин./кг
В норме	Уровень BNP/proBNP в плазме крови	Выше нормы
Отсутствие перикардиального выпота Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана >2 см	ЭхоКГ параметры	Наличие перикардиального выпота Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана <1,5 см
Давление в ПП < 8 мм рт.ст. СИ > 2,5 л/мин /м^2	Гемодинамические параметры	Давление в ПП > 15 мм рт.ст. СИ < 2,0 л/мин /м^2

Примечание: * – в зависимости от возраста, BNP – мозговой натрийуретический пептид; СИ – сердечный индекс.

Таблица 5

Динамическое наблюдение за больными ЛАГ: рекомендуемые методы и временная шкала

	Исходно (до начала терапии)	Каждые 3-4-мес.	Через 3-4-мес. после начала или смены терапии	В случае клинического ухудшения
Оценка клинического статуса ФК (ВОЗ) ЭКГ	√	√	√	√
Проведение Т6мх	√	√	√	√
Кардиопульмональный нагрузочный тест	√		√	√
Уровень BNP/NT-proBNP	√	√	√	√
ЭхоКГ	√		√	√
Катетеризация правых отделов сердца	√		√	√

Таблица 6

Рекомендации по оценке тяжести больных ЛАГ и особенностям динамического наблюдения

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ у больных с помощью панели данных, включающих параметры клинического, функционального, гемодинамического статуса, уровня биомаркеров, параметров ЭхоКГ	I	C
Рекомендуется проводить регулярные визиты наблюдения каждые 3-6 мес. в т.ч. у стабильных больных ЛАГ	I	C
Рекомендуется целевая стратегия лечения больных ЛАГ	I	C

в первую очередь, следует исключить подозрение на наличие инфекционного процесса, связанного с катетером.

Хирургическая помощь. В новых рекомендациях вновь подчеркивается, что предпочтительным видом анестезиологического пособия является эпидуральная анестезия, которая переносится больными ЛГ лучше, чем общая анестезия. Необходимо осуществлять перевод больных с терапии per os на внутривенное (в/в) введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском для больных ЛГ, особенно при IV ФК, а также в случае торакальной или абдоминальной операций. Терапию антикоагулянтами следует прекращать на максимально короткое время. В послеоперационном периоде больным ЛГ обязательно показана профилактика тромбозов глубоких вен голеней.

Фармакологическое лечение

В настоящих рекомендациях выделяются два раздела: поддерживающая терапия, где обсуждаются результаты исследований по применению оральных антикоагулянтов (ОАК), диуретиков (Д), сердечных гликозидов, оксигенотерапии, а также специфическая терапия, включающая АК, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

Антикоагулянты. Назначение ОАК у больных ЛГ связано с традиционными факторами риска (ФР) венозных тромбоэмболий, таких как сердечная недостаточность (СН), малоподвижный образ

Таблица 7

Общие мероприятия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Беременность противопоказана больным ЛГ	I	C
Рекомендуется вакцинации больных ЛГ от гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Рекомендована реабилитация больных ЛГ в рамках специальных программ по ФА	IIa	B
Рекомендована помощь психолога/ психиатра	IIa	C
Дополнительное назначение O_2 больным с III-IV ФК (ВОЗ) при парциальном давлении O_2 в артериальной крови < 8 кПа (60 мм рт.ст.)	IIa	C
Эпидуральная анестезия-метод выбора при проведении хирургических вмешательств больным ЛГ	IIa	C
Чрезмерная ФА приводит к ухудшению симптоматики у больных ЛГ	III	C

Таблица 8

Поддерживающая терапия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с явлениями правожелудочковой СН и задержки жидкости показано назначение Д	I	C
Рекомендуется длительная постоянная терапия O_2 больным ЛАГ с парциальным давлением O_2 в артериальной крови < 8 кПа (60 мм рт.ст.)	I	C
ОАК рекомендуются больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, а также ЛАГ, связанной с приемом аноректиков	IIa	B
ОАК могут быть рекомендованы больным ассоциированными формами ЛГ	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендовано больным с наджелудочковыми тахиаритмиями для урежения желудочкового ритма	IIb	C

жизни, а также предрасположенности к тромботическим изменениям в легочных сосудах – микроциркуляторном русле и эластических легочных артериях (ЛА).

Эффективность терапии ОАК доказана результатами одноцентровых, ретроспективных исследований у больных ИЛГ и ЛГ, связанной с назначением аноректиков. В настоящее время ОАК показаны больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков. При наличии других причин ЛГ роль ОАК требует дополнительного изучения. Всегда необходимо учитывать соотношение риск/польза у каждого пациента с ЛГ. В частности, у больных портолегочной ЛГ высок риск развития кровотечения из расширенных вен пищевода. Целевые уровни (международного нормализованного отношения) МНО не изменились и составляют у больных ИЛГ в Северной Америке – 1,5-2,5, в Европейских центрах – 2-3. Больным, получающим в/в терапию простаноидами, рекомендовано назначение ОАК при отсутствии противопоказаний в связи с дополнительным риском тромбоза катетера.

Диуретики. Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных ЛАГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ. Отсутствие рандомизированных исследований оставляет клиницистам право выбора конкретного препарата и дозы. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона. Во всех случаях назначения Д необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также функцию почек (таблица 8).

Оксигенотерапия. Нерандомизированные исследования у больных ЛАГ показали, что оксигенотерапия способна снизить легочное сосудистое сопротивление (ЛСС). Большинство пациентов (за исключением с системно-легочными шунтами) имеют лишь незначительную артериальную гипоксемию в покое при отсутствии открытого овального окна. Существуют данные, указывающие, что дополнительная оксигенотерапия в ночные часы не оказывает влияния на течение синдрома Эйзенменгера. Низкая сатурация O_2 венозной крови связана с низким сердечным выбросом (СВ) при незначительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения.

Оксигенотерапия рекомендуется больным ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у которых необходимо достижение парциального давления O_2 в артериальной крови > 8 кПа на протяжении не менее 15 ч в сут. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при ФН.

Сердечные гликозиды. Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования СН у больных ЛГ, что определяет показания для назначения сердечных гликозидов. Кратковременное в/в назначение дигоксина у больных ИЛГ вызывает некоторое повышение СВ, а также сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в крови [5]. Данные о результатах длительного лечения больных ЛГ сердечными гликозидами пока отсутствуют. Назначение дигоксина может быть рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахиаритмиях.

Специфическая терапия

Антагонисты кальция. На основании вазоконстриктивной теории патогенеза ЛГ, предложенной П.Вудом, с середины 80-х годов АК широко применяются для лечения больных ЛГ. В настоящее время,

очевидно, что только у меньшей части больных ЛГ при назначении вазодилататоров, в частности АК, возможно достижение клинически значимого снижения давления в ЛА (ДЛА).

По-прежнему, особое место в рекомендациях отводится двум препаратам: нифедипину и дилтиазему [1]. Выбор в пользу одного из них определяется исходной частотой сердечных сокращений (ЧСС). Пациентам с относительной брадикардией следует рекомендовать нифедипин, при относительной тахикардии – дилтиазем. Рекомендуются прежние суточные дозы препаратов, достаточно высокие и доказавшие свою эффективность: для нифедипина – 120-240 мг, для дилтиазема – 240-720 мг. В новых рекомендациях прописан дигидропиридиновый АК III поколения амлодипин в дозе до 20 мг/сут. Необходимо постепенное титрование дозы препаратов. Начальная доза у пациентов с положительной острой пробой составляет 30 мг для нифедипина с медленным высвобождением 2 раза в сут., для дилтиазема – 60 мг 3 раза в сут., для амлодипина – 2,5 мг 1 раз в сут. Затем постепенно в течение нескольких недель дозы препаратов увеличивают до максимально переносимых. Увеличению дозы иногда препятствует системная гипотония, отеки голеней и стоп.

Особое внимание в новых рекомендациях уделяется контролю за стабильностью достигаемого эффекта. У больных ИЛГ при положительной острой пробе спустя 3-4-мес. постоянной терапии АК рекомендуется обязательное проведение контрольной катетеризации правых отделов сердца для оценки эффективности и безопасности лечения. При неадекватном ответе – недостижении I или II ФК (ВОЗ), отсутствии существенного улучшения гемодинамических показателей – следует обсудить коррекцию терапии. Назначение АК без проведения острых фармакологических проб (ОФП) или отрицательной ОФП чревато развитием тяжелых побочных эффектов (ПЭ): гипотонии, синкопе, правожелудочковой СН.

Впервые подчеркивается, что у больных ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) тесты на вазореактивность часто не позволяют установить возможную эффективность длительной терапии АК, а высокие дозы последних плохо переносятся. Благоприятные эффекты длительной терапии АК в высоких дозах показаны у детей с ИЛГ.

Простаноиды. Простациклин, продуцируемый преимущественно эндотелиальными клетками, оказывает мощное вазодилатирующее действие во всех сосудистых бассейнах, является мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, оказывает цитопротективный и антипролиферативный эффекты. Роль нарушенной продукции простациклина у больных ЛАГ доказывается как снижением экспрессии простациклинсинтазы в ЛА, так и уменьшением экскреции его метаболитов с мочой. Это является основанием для использования простациклина для лечения больных ЛАГ, хотя до сих пор не установлено, служит ли нарушение синтеза простациклина причиной или следствием ЛГ.

В последние годы применение простациклина в клинической практике расширилось за счет создания его стабильных аналогов с различными фармакокинетическими особенностями, но с качественно сходными фармакодинамическими свойствами.

Эпопростенол (синтетический простациклин) – стабильный препарат в замороженном сухом виде, растворяемый в алкалиновом буфере для в/в инфузий, с коротким периодом полужизни (3-5 мин). При комнатной температуре эпопростенол остается стабильным в течение 8 ч, что объясняет необходимость назначения в виде в/в инфузии с помощью помпы и постоянных катетеров (Hickman). Препарат увеличивает СВ и уменьшает ЛСС, при длительном применении улучшает КЖ больных ЛГ, увеличивая толерантность к ФН (ТФН) [6].

Эффективность эпопростенола изучалась в 3 неконтролируемых исследованиях у больных ИЛГ и ЛГ на фоне СЗСТ. Препарат улучшал клиническую симптоматику, ТФН, гемодинамические параметры, прогноз больных ИЛГ (таблица 9).

Длительная терапия эпопростенолом показана больным ЛГ III и IV ФК. После катетеризации инфузия начинается со стартовой дозы 2 нг/кг/мин и постепенно увеличивается на 2 нг/кг/мин каждые 15 мин под контролем состояния (появление побочных эффектов, снижение системного давления). Целевая доза к 4-8 нед. терапии 10-15 нг/кг/мин и периодически увеличивается для преодоления толерантности к препарату. Оптимальная для большинства пациентов доза составляет 20-40 нг/кг/мин. ПЭ – приливы, боли в нижней челюсти, диарея, боли в животе, головные и мышечные боли, артралгии и редко системная гипотония, обычно выражены умеренно и проходят самостоятельно без коррекции дозы. Более серьезные ПЭ эпопростенола связаны с необходимостью использования инфузионной системы (тромбозы катетера, инфекционные осложнения, парадоксальные эмболии, нарушение работы помпы).

В рандомизированных исследованиях была показана эффективность эпопростенола у больных ИЛГ, ЛГ на фоне системной склеродермии, а также в неконтролируемых исследованиях у детей с ИЛГ, при ЛГ на фоне системной красной волчанки (СКВ) и других СЗСТ, врожденных пороках сердца (ВПС), в т.ч. после коррекции порока, портолегочной гипертензии, при ЛАГ на фоне болезни Гоше, при ВИЧ инфекции. Длительная эффективность постоянной инфузии эпопростенола показана при неоперабельной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА). Важно

Таблица 9

Рекомендации по эффективности специфической медикаментозной терапии, предсердной септостомии, трансплантации у больных ЛАГ (класс 1) в соответствии с ФК (ВОЗ)

Лечение	Классы рекомендаций – уровни доказательности		
	ФК II	ФК III	ФК IV
АК	I-C[a]	I-C[a]	-
АРЭ Амбризентан	I-A	I-A	IIa-C
Бозентан	I-A	I-A	IIa-C
Ситаксентан	IIa-C	I-A	IIa-C
ИФДЭ типа 5			
Силденафил	I-A	I-A	IIa-C
Тадалафил[в]	I-B	I-B	IIa-C
Простаноиды			
Берапрост	-	IIb-B	-
Эпопростенол (в/в)	-	I-A	I-A
Илопрост (инг.)	-	I-A	IIb-C
Илопрост (в/в)	-	IIb-C	IIb-C
Трепростинил (п/к)	-	I-B	IIb-C
Трепростинил (в/в)	-	IIa-C	IIb-C
Трепростинил (инг.)[в]	-	I-B	IIb-C
Стартовая комбинированная терапия	-	-	IIa-C
Последовательная комбинированная терапия	IIa-C	IIa-B	IIa-B
Предсердная септостомия	-	I-C	I-C
Трансплантация	-	I-C	I-C

Примечание: [a] – только у больных с положительной ОФП I – для больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков, IIa – при ассоциированных состояниях; [в] – рассматривается фармкомитетами ЕС.

отметить, что резкая отмена препарата опасна в связи с развитием синдрома отмены, клинического ухудшения и даже гибели пациента.

Илопрост – химически стабильный аналог простациклина для в/в применения, назначения per os в аэрозольной форме для ингаляций. Последняя форма обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [7].

Эффективность илопроста оценивалась в рандомизированном, плацебо- контролируемом исследовании AIR-1 (**A**erosolized **I**loprost **R**andomized) у больных ЛАГ и при ТЭЛА. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 30 мкг/сут.). При использовании обычных небулайзеров длительность ингаляции составляет 15 мин, применение УЗ-небулайзеров позволяет уменьшить время ингаляции до 5 мин. Илопрост улучшал клиническую симптоматику, ТФН, влиял на ЛСС, частоту клинических событий. Во 2-ом исследовании STEP (Iloprost inhalation **S**afety and pilot efficacy **T**rial in combination with bosentan for **E**valuation in **P**ulmonary arterial hypertension) у 60 больных, находившихся на лечении бозентаном, добавление к терапии илопроста значимо увеличивало дистанцию в Т6мх ($p<0,051$) по сравнению с плацебо [8]. В целом, лечение переносилось хорошо. Наиболее частыми ПЭ были приливы и боли в челюсти.

В длительном, неконтролируемом исследовании 25 больных ИЛГ лечились на протяжении года ингаляционным илопростом 100-150 мкг/сут. В результате лечения увеличение дистанции в Т6мх составило 85 м, среднее ДЛА снизилось, в среднем, на 7 мм рт.ст., СВ увеличился на 0,6 л/мин/м^2. В небольшом исследовании у больных ЛГ на фоне легочного фиброза острое назначение илопроста вызывало существенную легочную вазодилатацию при постоянном газообмене и стабильном уровне системного АД, что указывает на возможность применения препарата у этой категории больных.

В/в инфузия илопроста также эффективна как и эпопростенола, что было показано в серии небольших исследований при ЛАГ, ТЭЛА. Очевидным преимуществом в/в илопроста является стабильность при комнатной температуре и отсутствие потребности в охлаждении. Форма илопроста per os не изучалась у больных ЛАГ.

Трепростинил – трициклический бензидиновый аналог эпопростенола. Препарат стабилен при комнатной температуре в физиологическом растворе, что позволяет использовать его в/в и подкожно (п/к).

В 2002г трепростинил был одобрен Администрацией по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов для лечения больных ЛАГ II, III, IV ФК. Эффективность постоянной п/к инфузии трепростинила изучалась в целом ряде крупных, рандомизированных исследований, выполненных во многих странах мира [9]. В результате терапии трепростинилом у больных ЛАГ доказано улучшение ТФН, гемодинамических показателей, клинических исходов. Наибольшее улучшение отмечалось у исходно наиболее тяжелых больных, а также у тех, кто хорошо переносил высокие дозы препарата (> 13,8 нг/кг/мин).

Начальная доза обычно составляет 1-2 нг/кг/мин, оптимальная – 20-80 нг/кг/мин. Увеличение дозы может сопровождаться появлением ПЭ (локальные боли в месте пункции, приливы, головная боль). Локальные боли в месте пункции, как наиболее частый ПЭ, возникают у 8% больных, что требует отмены или ограничивает увеличение дозы препарата.

Трепростинил недавно одобрен в США для в/в применения у больных ЛАГ. Его эффект в более высоких дозах (в 2-3 раза) сравним с эпопростенолом. Препарат более удобен в применении. Резервуар можно менять каждые 48 ч, а не каждые 12 ч как в случае эпопростенола.

Недавно завершилось рандомизированное исследование 3 фазы TRIUMPH (Efficacy and safety of Inhaled Treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension) с ингаляционным трепростинилом у больных ЛАГ, находящихся на базовой

терапии бозентаном или силденафилом, показавшее улучшение переносимости ФН [1]. В настоящее время в рандомизированном исследовании оценивается эффективность формы трепростинила per os у больных ЛАГ.

Берапрост – первый стабильный аналог простациклина для назначения per os. В исследовании ALPHABET (**A**rterial **P**ulmonary **H**ypetension **a**nd **B**eraprost **E**uropean **T**rial), выполненном в Европе и 2-м исследовании (США) берапрост назначался > 100 больным ЛГ [10]. В одном из них препарат назначали в максимальной дозе 80 мг 4 раза в сут. и показали возможность улучшить ТФН, однако эффект сохранялся только на протяжении 3-6 мес. лечения. При этом не было выявлено существенных позитивных изменений гемодинамических параметров.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ). Эндотелин-1 (ЭТ-1) – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощными вазоконтрикторными и митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток (ГМК). Эффект ЭТ-1 реализуется за счет связывания с двумя типами рецепторов – типа А (ЭТА), локализующимися на ГМК и типа В (ЭТВ), локализующимися на эндотелиальных и ГМК. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота (NO) и простациклина. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием ЛАГ. Активация системы ЭТ у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к ЭТ, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [11]. С препаратами этого класса проведено 3 крупных, рандомизированных исследования. В настоящее время показано, что, несмотря на различия активности в отношении различных рецепторов, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сравнима.

Бозентан – первая молекула из класса АРЭ, воздействующая на систему ЭТ-1. Препарат, блокирующий оба типа рецепторов, у больных ЛАГ продемонстрировал способность улучшать ТФН, ФК, гемодинамические и ЭхоКГ параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения [12].

В настоящее время эффективность бозентана показана у больных ИЛГ, ЛГ на фоне СЗСТ, синдроме Эйзенменгера в 5 рандомизированных исследованиях (пилотное исследование 351, BREATHE-1 (**B**osentan **R**andomized trial of **E**ndothelin **A**ntagonist **The**rapy), BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY (**E**ndothelin **A**ntagonist t**R**ial in mi**L**d**Y** symptomatic PAH patients) [13,14].

В исследовании BREATHE-1 пациенты с ИЛГ и ЛГ на фоне СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в сут. в течение 4 нед., затем 125 мг или 250 мг 2 раза в сут., соответственно, в течение 12 нед. При применении бозентана в обеих группах отмечалось существенное улучшение гемодинамических параметров, дистанции в Т6мх, клинических исходов, что было более выражено при дозе 250 мг 2 раза в сут. у больных ИЛГ (+54 м и +35 м, соответственно, в группах больных, принимавших 250 мг 2 раза и 125 мг 2 раза). Более заметный эффект наблюдался у больных ИЛГ по сравнению с группой СЗСТ (+46 м в группе активного лечения и +3 м, соответственно) [1].

Повышение ТФН сохранялось у больных при лечении на протяжении более года и ассоциировалось с улучшением гемодинамических параметров и ФК.

На основании результатов двух завершившихся рандомизированных исследований, в которые включали только больных со II ФК или синдромом Эйзенменгера, препарат в настоящее время рекомендован для больных со II ФК и при ЛАГ на фоне врожденных системно-легочных шунтов и синдроме Эйзенменгера. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в сут. Спустя 4 нед. доза должна увеличиваться до 125 мг 2 раза в сут.

У детей дозу бозентана титруют в зависимости от веса. В открытом неконтролируемом исследовании у детей с ЛАГ в возрасте 4-17 лет (BREATHE-3) улучшение гемодинамических параметров наблюдалось к 12 нед. лечения бозентаном в виде монотерапии или в комбинации с эпопростенолом.

Повышение уровня печеночных трансаминаз отмечается у ~ 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом действия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке, оказывая на гепатоциты цитотоксичный эффект. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови на фоне терапии бозентаном. Возможно снижение уровня гемоглобина вследствие гемодилюции и нарушение сперматогенеза.

Ситаксентан – селективный антагонист рецепторов эндотелина типа А, исследовался в двух рандомизированных исследованиях STRIDE-1 (**S**itaxsentan **T**o **R**elieve **I**mpaire**D** **E**xercise) и STRIDE-2 у больных ИЛГ и ЛГ на фоне СЗСТ и ВПС II-III ФК [15]. У пациентов, получающих ситаксентан в дозе 100 и 300 мг раз в сут. в течение 12 нед. по сравнению с группой плацебо, отмечалось достоверное улучшение ТФН, гемодинамических параметров, клинических исходов. Дальнейшее наблюдение за больными в течение года показало сохранение эффективности лечения.

При назначении рекомендуемой дозы 100 мг 1 раз в сут. частота повышения уровня трансаминаз составляла 3-5%, в связи с чем необходим ежемесячный контроль за их уровнем. Взаимодействие с варфарином требует уменьшения дозы последнего для предотвращения избыточного повышения МНО.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропаноевой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. Препарат исследовался в пилотном и двух рандомизированных исследованиях ARIES-1 (**A**mbrisentan in PAH- a phase III, **R**andomized, Double-bl**i**nd, placebo-controlled, multicenter, **E**fficacy **S**tudy of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) и ARIES-2. У больных ИЛГ, ЛГ на фоне СЗСТ и ВИЧ инфекции показал эффективность в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения ТФН, удлинении времени до развития клинического ухудшения [16]. По меньшей мере, в течение года постоянной терапии эти эффекты сохранялись.

Амбризентан рекомендован для лечения больных ЛАГ II-III ФК в дозе 5 мг 1 раз в сут. с возможным увеличением до 10 мг/сут. Частота нарушений функции печени составляет от 0,8% до 3%, что требует ежемесячного контроля. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ИФДЭ) типа 5. Силденафил – мощный селективный ингибитор циклической гуанозинмонофосфат (цГМФ)-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузку ПЖ. ИФДЭ типа 5 обладают антипролиферативным эффектом [1]. Три одобренных для лечения эректильной дисфункции препарата – силденафил, тадалафил, варденафил, вызывают выраженную дилатацию легочных сосудов. Максимум действия достигается через 60 мин, 75-90 мин и 40-45 мин, соответственно.

Силденафил – мощный селективный ИФДЭ типа 5. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ТЭЛА в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сут. и вызывал улучшение гемодинамики, ТФН [17].

В рандомизированном исследовании SUPER-1 (**S**ildenafil **U**se in **P**ulmonary Arterial Hyp**er**tension) у 278 больных ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сут., отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, ТФН. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сут. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при назначении дозы 80 мг 3 раза в сут. В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40-80 мг 3 раза в сут. В исследовании PACES (**P**ulmonary **A**rterial hypertension **C**ombination study of **E**poprostenol and **S**ildenafil) изучалась эффективность силденафила в сочетании с в/в эпопростенолом.

Тадалафил – селективный ИФДЭ типа 5, недавно одобренный для лечения эректильной дисфункции. В исследовании PHIRST (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of the Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Tadalafil in the Treatment in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension) у 406 больных ЛАГ изучалась эффективность препарата в отношении симптоматики, ТФН, гемодинамических параметров, времени до развития клинического ухудшения [18,19]. Больные получали тадалафил в дозах 5, 10, 20, 40 мг 1 раз в сут., причем половина из них находилась на длительной терапии бозентаном. В максимальных дозах профиль ПЭ аналогичен силденафилу (головная боль, приливы).

Перспективные лечебные стратегии. В новых рекомендациях подчеркивается, что, несмотря на прогресс в лечении больных ЛАГ, их функциональный статус и выживаемость остаются неудовлетворительными. В настоящее время интенсивно изучаются возможности воздействия на различные патобиологические механизмы формирования болезни с целью достижения максимального улучшения клинической симптоматики и прогноза. Проводятся исследования II и III фазы со следующими лекарственными препаратами – NO-независимые стимуляторы и активаторы цГМФ, ингаляционный вазоактивный интестинальный пептид, непростаноидный агонист рецепторов простациклина, тканевой специфический двойной антагонист рецепторов ЭТ, ингибиторы тирозинкиназы, антагонисты серотонина [1].

На экспериментальных моделях изучается стратегия генной терапии. На монокроталиновой модели ЛГ у крыс показана эффективность терапии стволовыми клетками.

Комбинированная терапия. Известно, что термин “комбинированная терапия” подразумевает одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств для лечения больных ЛАГ, например, АРЭ в сочетании с простаноидами или ИФДЭ типа 5 или иными новыми препаратами.

Во многих специализированных центрах по лечению ЛАГ комбинированная терапия является стандартом лечения; однако длительность этой терапии, ее эффективность и безопасность до конца не изучены.

Серии клинических исследований показали, что различные комбинации эффективны и безопасны. Относительно небольшое исследование BREATHE-2 выявило тенденцию к улучшению гемодинамических

Таблица 10

Потенциальные лекарственные взаимодействия при терапии ЛАГ

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Амбризентан		Циклоспорин Кетоназол	Соблюдать осторожность при совместном назначении с Кетоназолом и Циклоспорином
Бозентан	Индуктор CYP3A4	Силденафил	Концентрация Силденафила снижается на 50%, бозентана повышается на 50%. Не требуется коррекции доз др. любых лекарств.
	Субстрат CYP3A4	Циклоспорин	Концентрация Циклоспорина снижается на 50%, концентрация бозентана увеличивается в 4 раза.
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Увеличивается концентрация Бозентана. При коротком курсе коррекция дозы может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Концентрация Бозентана увеличивается в 2 раза.
	Субстрат CYP3A4+ ингибитор помпы желчных солей	Глибенкламид	Увеличивает вероятность повышения трансаминаз. Потенциальный риск снижения гипогликемического эффекта глибенкламида. Сочетание противопоказано.
	Субстрат CYP2C9 и CYP3A4	Флуконазол, Амиодарон	Значительно увеличивается концентрация Бозентана. Сочетание потенциально противопоказано.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Рифампицин, фенитоин	Концентрация Бозентана уменьшается на 58%. Потребность в коррекции дозы не установлена.
	Индукторы CYP2C9	Ингибторы ГМГ-КоА редуктазы	Концентрация Симвастатина снижается на 50%. Эффект вероятен при назначении Аторвастатина. Необходим контроль уровня холестерина.
	Индукторы CYP2C9	Варфарин	Увеличивает метаболизм Варфарина, вызывает потребность в коррекции дозы препарата. В начале терапии контроль МНО, в дальнейшем коррекция дозы, как правило, не требуется.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Гормональные контрацептивы	Снижается концентрация гормонов. Надежность контрацепции снижается.
Ситаксентан	Ингибитор CYP2C9	Варфарин	Подавляет метаболизм варфарина. Необходимо снижение дозы на 80%. При начале терапии Ситаксентаном необходим тщательный контроль МНО.
	Ингибитор белков переносчика органического аниона	Циклоспорин	Увеличивает концентрацию Ситаксентана. Сочетание противопоказано.
Силденафил	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация Силденафила снижается на 50%, концентрация бозентана повышается на 50%. Коррекции доз препаратов может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	Ингибторы ГМГ-КоА редуктазы	Может увеличиться концентрация Симвастатина/Аторвастатина. Возможно увеличение риска рабдомиолиза. Концентрация Силденафила может повышаться.
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы протеаз ВИЧ	Ритонавир, саквинавир значительно повышают концентрацию Силденафила. Требуется коррекция дозы последнего.
	Индуктор CYP3A4	Фенитоин	Концентрация Силденафила может снижаться.
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Повышается концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Повышается концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	Циметидин	Повышается концентрация Силденафила. Как правило, не требуется коррекции дозы последнего.
	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано
Тадалафил	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация Тадалафила снижается на 42%, концентрация бозентана не меняется. Коррекции доз препаратов может не потребоваться.
	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано

параметров при назначении комбинированной терапии эпопростенолом и бозентаном по сравнению с монотерапией эпопростенолом [13]. В исследовании STEP-1 12-недельная терапия ингаляционным илопростом в сочетании с бозентаном выражено увеличивала дистанции в Т6мх [8]. После ингаляции илопроста ее прирост составлял +26 м (p=0,051). При Т6мх до ингаляции увеличение дистанции по сравнению с плацебо составляло +19 м, что было недостоверным. Через 12 нед. терапии илопростом не отмечалось значимых изменений гемодинамических параметров, однако время до развития клиничес-

кого ухудшения улучшалось по сравнению с группой плацебо (0 событий vs 5 – в группе плацебо). Напротив, исследование COMBI (**Com**bination therapy of **Bo**sentan and aerosolised **I**loprost in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension), изучавшее возможности комбинированной терапии илопростом и бозентаном, было досрочно остановлено из-за отсутствия эффекта на ТФН и время до развития клинического ухудшения [20].

В исследовании TRIUMPH эффективность ингаляционного трепростинила оценивалась у больных ЛАГ, уже получавших бозентан или силденафил. При анализе первичной конечной точки дистанция в Т6мх по сравнению с плацебо увеличивалась на 20 м. Достоверные различия сохранялись через 4 ч после ингаляции (+14 м). При этом между группами отсутствовали различия при анализе динамики индекса одышки по Боргу, ФК, времени до развития клинического ухудшения.

В исследовании PACES силденафил присоединяли к в/в терапии эпопростенолом у 267 больных ЛАГ. Через 12 нед. лечения отмечалась достоверная динамика в Т6мх, времени до развития клинического ухудшения. Случаи гибели пациентов (n=7) за период наблюдения наблюдались только в группе плацебо.

Важным фрагментом в разделе "Комбинированная терапия" является изложение фармакокинетических исследований и соответствующих рекомендаций по совместному применению препаратов. В рамках исследования EARLY изучались фармакокинетические взаимодействия бозентана и силденафила, которые являются соответственно ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома P450 [14]. При совместном применении концентрация силденафила снижается, а бозентана повышается. Но это не сказывается на эффективности терапии. Не описано подобных взаимодействий между силденафилом и двумя другими АРЭ (таблица 10).

В исследовании PHIRST сочетание тадалафила и бозентана повышало ТФН у больных ЛАГ, были выявлены значимые фармакокинетические взаимодействия.

Важно подчеркнуть, что показанием для комбинированной терапии у больных ЛАГ является отсутствие стабильного клинического эффекта.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 цитохрома P450. Плазменные концентрации лекарственных препаратов, метаболизируемых указанными изоферментами, уменьшаются при совместном применении с бозентаном. Концентрация бозентана при этом возрастает (таблица 10).

Концентрация бозентана возрастает при совместном применении с ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, ритонавир) и/или ингибиторами CYP2C9 (амиодарон, флуконазол). Поэтому бозентан потенциально противопоказан при приеме этих препаратов.

Считается противопоказанным назначение бозентана при приеме следующих препаратов: итраконазол, такролимус, сиролимус, карбамазепин, фенобарбитал, дапсон.

Ситаксентан – ингибитор изофермента CYP2C9 и в меньшей степени – CYP3A4/5, CYP2C19 и CYP2C8 цитохрома P450. Препарат метаболизируется изоферментами CYP2C9 и CYP3A4/5. Ситаксентан может быть субстратом транспортных белков органических анионов. Повышение концентрации ситаксентана отмечается при сочетании с циклоспорином, некоторыми статинами, препаратами для лечения туберкулеза.

При совместном применении с оральными контрацептивами он повышает экспозицию эстрагенов, что может увеличить риск тромбоэмболических осложнений.

Основной путь метаболизма силденафила – это CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C9. Индукторы CYP3A4 (карбамазепины, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) уменьшают концентрацию силденафила. Несколько повышается концентрация препарата при употреблении грейпфрутового сока – слабого ингибитора CYP3A4/5.

Из-за риска системной гипотонии требуется особая предосторожность при совместном применении специфической терапии ЛАГ с антигипертензивными препаратами, такими как β-АБ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и др. [1].

Лечение аритмий

Впервые в рекомендациях по ЛГ рассматривается лечение аритмий – важной клинической проблемы у этой категории больных. По сравнению с пациентами, страдающими левожелудочковой СН, злокачественные нарушения ритма, такие как желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ) отмечаются при ЛАГ более редко. У 132 больных ЛАГ только у 8% остановка сердца была вызвана ФЖ. В другом 6-летнем наблюдении у 231 больных ЛАГ или ЛГ при ТЭЛА наблюдался только 1 случай злокачественной желудочковой аритмии. Наджелудочковые аритмии возникают при ЛГ с частотой 2,8% в год. Трепетание или мерцание предсердий встречаются в одинаковой степени и приводят к клиническому ухудшению и развитию явлений правожелудочковой СН. Лечение трепетания предсердий более эффективно, чем лечение мерцательной аритмии. Восстановление синусового ритма у больных ЛГ улучшает выживаемость по сравнению с больными, имевшими постоянную форму мерцательной аритмии, 80% из которых погибали в течение 2 лет. Хотя отсутствуют данные контролируемых исследований или проспективных наблюдений о том, что целью терапии должно быть удержание стабильного синусового ритма. При выборе антиаритмических препаратов предпочтение отдается тем,

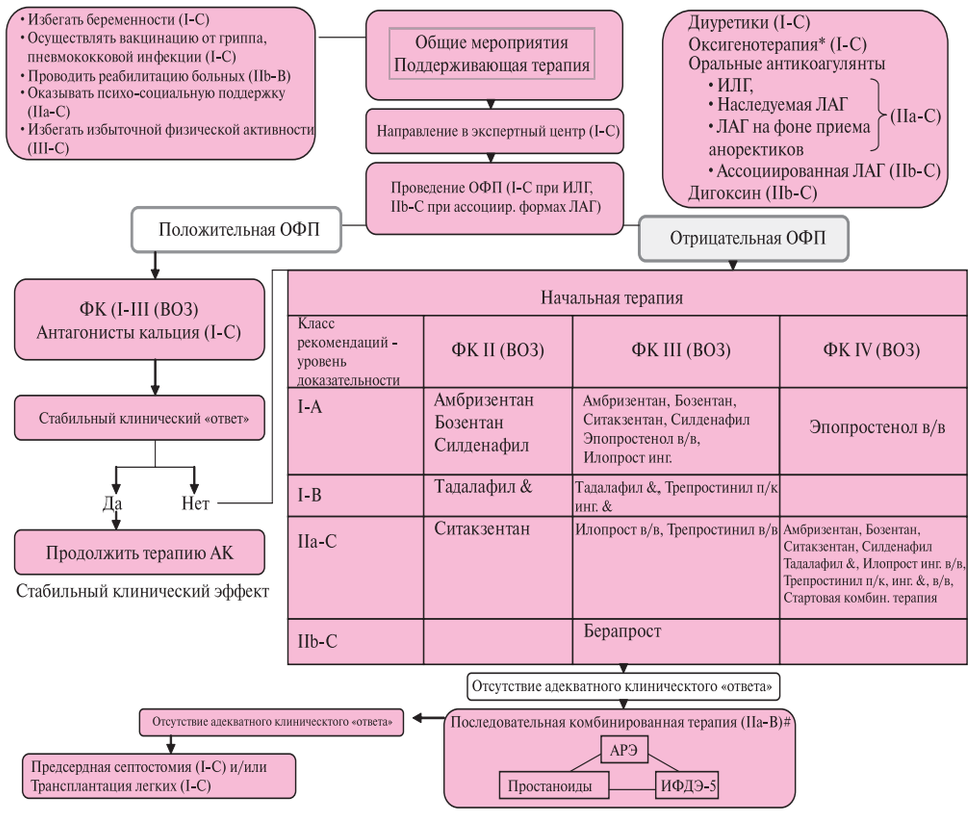
которые не обладают отрицательным инотропным действием, в частности амиодарону.

Предсердная септостомия. Обоснованием для проведения предсердной септостомии явились наблюдения, показавшие, что выживаемость больных с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ с открытым овальным окном лучше, чем в случае неизмененной межпредсердной перегородки (МПП). Создание шунта справо-налево позволяет снизить среднее давление в ПП и перегрузку ПЖ, а также увеличить преднагрузку ЛЖ и, таким образом, СВ [21]. В созданных условиях улучшается транспорт O_2, несмотря на десатурацию артериальной крови, уменьшается симпатическая гиперактивация. Процедура противопоказана при среднем давлении в ПП > 20 мм рт.ст., сатурации O_2 < 80% в покое. В результате вмешательства наблюдается уменьшение синкопе, повышение ТФН. Проведение предсердной септостомии рекомендовано только больным с IV ФК (ранее также III ФК) с частыми синкопе и/или рефрактерной правожелудочковой СН, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, в т.ч. перед трансплантацией, не только при ИЛГ, но и ассоциированной ЛГ при СЗСТ, оперированных ВПС, дистальных ТЭЛА, легочной веноокклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе. Проведенные рандомизированные исследования доказали эффективность процедуры в отношении улучшения гемодинамического и функционального статуса больных, а также их прогноза.

Трансплантация

Применение специфической терапии существенно уменьшило потребность в трансплантации. ~ 25% больных ИЛГ, к сожалению, не отмечают существенного улучшения при назначении специфической терапии. Прогноз больных с III-IV ФК остается крайне неблагоприятным и зависит от этиологии. Так у больных ЛАГ на фоне СЗСТ он хуже, чем при ИЛГ. Наилучшая выживаемость отмечается у больных ЛГ на фоне ВПС, наихудший прогноз – при легочной веноокклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе, когда медикаментозная терапия совсем неэффективна [22].

Больных с худшим прогнозом следует включать в лист ожидания трансплантации комплекса сердце-легкие или билатеральной трансплантации легких. Точная статистика осложнений в виде развития систолической дисфункции ПЖ и/или диастолической дисфункции ЛЖ неизвестна. Выбор операции зависит у каждого больного от предпочтений конкретного центра. Из-за дефицита донорских органов чаще выполняется билатеральная трансплантация легких. При резком снижении постнагрузки ПЖ в результате проведения билатеральной трансплантации легких часто в раннем



Примечание: * – поддерживать парц.давление O_2 в крови > 8 кПа (60 мм рт.ст.); # – IIa-C – для больных II ФК с ассоциир.формами ЛАГ; & – рассматривается фармкомитетом стран ЕС.

Рис. 1 Алгоритм лечения больных ЛАГ (исключительно для группы 1), основанный на принципах доказательной медицины.

Таблица 11

Специфическая терапия ЛАГ: особенности рекомендации в различных странах

Лечение	Страна	Показания	ФК (ВОЗ)
АК	-	-	-
Амбризентан	США, Канада,	ЛАГ	II-III-IV
	ЕС	ЛАГ	II-III
Бозентан [a]	ЕС	ЛАГ	II-III
	США, Канада,	ЛАГ	II-III-IV
Ситаксентан	ЕС	ЛАГ	III
Силденафил	США, Канада,	ЛАГ	II-III-IV
	ЕС	ЛАГ	II-III
Тадалафил [b]	США	ЛАГ	II-III-IV
Берапрост	Япония, Корея	ЛАГ	II-III-IV
Эпопростенол (в/в)	Европейские страны [c]	ЛАГ	III-IV
	США, Канада,	ИЛГ, ЛГ-СЗСТ	III-IV
Илопрост (инг.)	ЕС	ИЛГ	III
	США	ЛАГ	III-IV
Илопрост (в/в)	Новая Зеландия	ИЛГ. ЛГ-СЗСТ, ЛГ-ТЭЛА	III-IV
Трепростинил (п/к)	США	ЛАГ	II-III-IV
	Канада	ЛАГ	III-IV
	Европейские страны [c]	ИЛГ	III
Трепростинил (в/в)	США	ЛАГ	II-III-IV
	Канада	ЛАГ	III-IV
Трепростинил (инг.) [d]	США	ЛАГ	III

Примечание: [a] – рекомендован также больным ЛАГ на фоне врожденными системно-легочными шунтами и синдромом Эйзенменгера; [b] – рассматривается фармкомитетами ЕС; [c] -одобрен национальными фармкомитетами европейских стран; [d] – в случае непереносимости п/к формы.

послеоперационном периоде отмечается нестабильность гемодинамики. Выживаемость после трансплантации одного или двух легких примерно одинакова. Однако после трансплантации одного легкого отмечается более тяжелая гипоксемия. В настоящее время в большинстве центров операцией выбора является билатеральная трансплантация легких. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков выбором может быть изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией порока. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации комплекса сердце-легкие. 5-летняя выживаемость у больных ЛАГ составляет ~ 45-50%.

Алгоритм лечения

Важно подчеркнуть, что алгоритм лечения относится исключительно к больным ЛАГ и неприменим для больных со вторым и третьим клиническим классом ЛГ. Различные виды специфической лекарственной терапии оценивались у больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков, СЗСТ, ВПС (оперированных или нет).

- После установления диагноза начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии. Больных ЛАГ необходимо направлять в экспертный центр.
- Всем больным ЛАГ (клинический класс 1) показано проведение вазореактивных проб. Вероятность положительной ОФП особенно велика при ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков. У этой категории больных наиболее вероятен успех при назначении АК в высоких дозах. Обязательно подтверждение стабильности эффекта терапии через 3-4 мес.
- При отрицательной ОФП у больных ЛАГ II ФК необходимо назначение АРЭ или ИФДЭ типа 5.
- При отрицательной ОФП у больных ЛАГ III ФК показано лечение АРЭ или ИФДЭ типа 5 или простаноидами.
- Отсутствуют прямые сравнительные исследования эффективности различных видов специфической терапии ЛАГ. Выбор зависит от доступности препарата, пути введения, ПЭ, предпочтений больного, опыта врача. Для улучшения выживаемости некоторые эксперты до сих пор предпочитают назначение в/в эпопростенола больным с III ФК.
- Постоянная инфузия эпопростенола – средства первого ряда у больных с IV ФК в связи с доказанным влиянием на выживаемость больных. В США для лечения больных с IV ФК также рекомендуется трепростинил в виде п/к и в/в инфузии. Этот аналог простациклина одобрен в Новой Зеландии, однако рандомизированные исследования с в/в илопростом не проводились.
- Амбризентан, бозентан, силденафил одобрены для больных с IV ФК в США, хотя только небольшое число таких больных были включены в ран-

домизированные исследования. Большинство экспертов рассматривают эти препараты как средства 2-й линии.

- Больным с IV ФК показана стартовая комбинированная терапия.
- В случае неадекватного эффекта должна обсуждаться последовательная комбинированная терапия. Вариантами могут быть сочетания АРЭ и ИФДЭ, простаноидов с АРЭ или ИФДЭ типа 5. Соответствующие протоколы для определения временных интервалов и дозовых режимов, направленных на уменьшение ПЭ пока не разработаны. В экспертных центрах также обсуждаются тройные комбинации специфических препаратов для лечения больных ЛАГ.
- Предсердная септостомия и/или трансплантация показана больным ЛАГ при неадекватном клиническом эффекте медикаментозной терапии и должна проводиться только в экспертных центрах.

В таблице 11 суммирована информация об одобрении препаратов в различных странах. Алгоритм лечебной тактики для селективного выбора терапии представлен на рисунке 1.

Современные медикаментозные подходы с использованием препаратов специфической терапии, таких как АРЭ, ИФДЭ типа 5, простаноидов, а также их комбинаций, открывают новые перспективы эффективного лечения больных ЛАГ, улучшают их прогноз. Рассмотренные выше препараты – дорогостоящие, и за рубежом включаются в специальные программы по лекарственному обеспечению этой категории больных.

В России официально для лечения больных ЛАГ одобрен бозентан. В ближайшем будущем ожидается регистрация ингаляционного илопроста и силденафила цитрата, что позволит в полной мере воплотить в жизнь стратегию комбинированной терапии. Острой проблемой сегодняшнего дня является льготное обеспечение пациентов с ЛАГ с помощью государственных источников финансирования. Незамедлительное ее решение сможет существенно изменить положение с лечением больных ЛАГ в стране.

Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. Eur Heart J 2009; 30: 2493-537.
2. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 394-403.
3. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, et al. Exersice pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001; 104: 429-35.
4. The Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-81.
5. Rich S, Seiditz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with ritht ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest 1998; 114: 787-92.
6. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 11: 485-91.
7. Olschevski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322-9.
8. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1257-63.
9. Lang I, Gomes-Sanches M, Kneussi M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension. Chest 2006; 129: 1636-43.
10. Galie N, Humbert M, vachiery JL, et al. Effect of beraprost sodiim, an oral prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. JACC 2002; 39: 1496-502.
11. Dupuis J, Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008; 31: 407-15.
12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
13. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004; 24: 353-9.
14. Galie N, Rubin LJ, Jansa P, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093-100.
15. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist. sitaxsentan. JACC 2006; 47: 2049-56.
16. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension. Am J Crit Care Med 2004; 169: A210.
17. Michelakis BK, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil s safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2003; 108: 2066-9.
18. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. JACC 2003; 42: 158-64.
19. Galie N, Brundage B, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894-903.
20. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parental prostanoids. Eur Respir J 2003; 22: 330-4.
21. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septoptomy in severe primary pulmonary hypertension. JACC 1998; 32: 297-304.
22. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for heart and lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 880-92.

Поступила 18/01-2010