

Новая классификация и современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии

*Д.В. Преображенский, *Б.А. Сидоренко, *И.В.Талызина,
Т. А. Батыралиев, А. Арыстанова, З. А. Ниязова-Карбен
*ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Медицинский центр имени Сани Конукоглы (г. Газиантеп, Турция)

В статье представлен обзор современных медикаментозных методов лечения легочной артериальной гипертензии
Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия.

The present article is a review of modern medicamentous techniques for treating pulmonary arterial hypertension.
Key words: lung arterial hypertension.

По современным представлениям, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) диагностируют в том случае, если при катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) превышает 25 мм рт. ст. в покое или 30 мм рт. ст. при нагрузке при условии, что давление заклинивания легочных капилляров или конечное диастолическое давление в левом желудочке составляет ≤ 15 мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — > 3 ед. Вуда (240 дин $\times$ см/с⁵) [1—4].

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

Объединение различных по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям клинических синдромов в одну категорию ЛАГ в Венецианской «клинической» классификации (2003) обосновывается тем, что все эти формы ЛГ имеют сходные патофизиологические механизмы и во многих случаях одинаковую реакцию на медикаментозную терапию [1, 5]. В общем, это действительно так, за исключением вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозом легочных капилляров, при которых первично поражаются не легочные артерии, но вены и капилляры соответственно. Более того, синтетический простагландин эпопростенол, который с успехом используется при лечении первичной (идиопатической) и ассоциированных форм ЛАГ, противопоказан при вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозе легочных капилляров, у больных с которыми он может вызывать опасный для жизни отек легких. Таким образом, не совсем понятно, на каком основании вено-окклюзивная болезнь легких и гемангиоматоз легочных капилляров в Венецианской классификации отнесены к категории ЛАГ, к которой они почему-то не относились в Эвианской классификации (1998) [6].

Противоречивость отнесения вено-окклюзивной болезни легких и гемангиоматозом легочных капилляров к категории ЛАГ вполне осознавалась экспертами ВОЗ, которые в 2008 г. на 4-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в Дана Пойнте (Калифорния, США) приняли новую классификацию ЛГ [7]. В этой классификации вместо термина «семейная ЛАГ» рекомендовано использовать термин «наследственная ЛАГ» (табл. 1). К ассоциированным ЛАГ добавлены формы, связанные с шистозомозом и хронической гемолитической анемией. В самостоятельную категорию выделены хроническая тромбоэмболическая ЛГ. А главное — вено-окклюзивная болезнь легких и гемангиоматоз легочных капилляров выделены в особую подкатегорию ЛАГ — 1' (1 прим).

Таблица 1

Обновленная клиническая классификация легочной гипертензии (Дана Пойнт, 2008) [6а]

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
 - 1.1. Идиопатическая ЛАГ
 - 1.2. Наследственная ЛАГ
 - 1.2.1. связанная с мутацией гена рецептора 2 типа костного морфогенетического белка
 - 1.2.2. связанные с мутациями генов киназы 1 типа активированного рецептора, или эндоглина (с наследственной геморрагической телеангиэктазией или без нее)
 - 1.2.3. связанная с неизвестным дефектом
 - 1.3. Вызванные лекарствами и токсинами (фенфлюрамин, дексфенфлюрамин, токсического рапсового масла, кокаин, ингибиторы обратного захвата серотонина и др.)
 - 1.4. Ассоциированные с
 - 1.4.1. коллагенозами
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3. портальной гипертензией
 - 1.4.4. врожденными пороками сердца (с системно-легочными шунтами)
 - 1.4.5. шистозомозом
 - 1.4.5. хронической гемолитической анемией
 - 1.5. Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных
 - 1'. Вено-окклюзивная болезнь легких и (или) гемангиоматоз легочных капилляров
2. Легочная гипертензия в результате поражения левых отделов сердца
 - 2.1. Систолическая дисфункция (левого желудочка)
 - 2.2. Диастолическая дисфункция (левого желудочка)

2.3. Клапанный порок (т.е. аортального или митрального клапанов)

3. Легочная гипертензия в результате заболеваний легких и (или) гипоксией

3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких

3.2. Интерстициальная болезнь легких

3.3. Другие заболевания легких с смешанным рестриктивно-обструктивным типом (нарушения вентиляции легких)

3.4. Расстройства дыхания, связанные со сном (синдром ночного апноэ)

3.5. Заболевания с альвеолярной гиповентиляцией

3.5. Длительное пребывание на большой высоте (высокогорная болезнь)

3.7. Аномалии развития [легких]

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

5. Легочная гипертензия с неизвестными многофакторными механизмами

5.1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия

ЛАГ является прогрессирующим заболеванием с плохим прогнозом, если больные не получают необходимой медикаментозной терапии. В 80-е годы прошлого века, до внедрения в клиническую практику простаноидов и блокаторов ЭТ-эндотелиновых рецепторов, выживаемость после постановки диагноза первичной (идиопатической) ЛАГ составляла в среднем 2,8 лет у взрослых и лишь 10 мес. у детей. Прогностическое значение при первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированных формах ЛАГ имеют не только уровень СрДЛА, но и такие клинические показатели, как функциональный класс (по классификации NYHA или NYHA/WHO), результаты пробы с 6-минутной ходьбой, наличие правожелудочковой недостаточности или синдрома Рейно, гиперурикемия и концентрации мозгового натрийуретического пептида, норадреналина и эндотелина-1). Так, прогноз у больных с ЛАГ IV функционального класса (ФК) много хуже, чем у больных с II и III ФК. У больных с ЛАГ IV ФК, не получающих современной терапии, средняя выживаемость составляет 6 мес, у больных с ЛАГ III ФК — 2,5 лет и у больных с ЛАГ I или II ФК — 5 лет. Отдаленный прогноз жизни при первичной (идиопатической) ЛАГ значительно хуже, чем при ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, однако лучше, чем при ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами: 3-летняя выживаемость составляет 59% у первых, 77% у вторых и 37% у третьих [1, 8, 9].

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

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

по-видимому, улучшают выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией [1, 3, 4, 10, 11].

Современное лечение ЛАГ включает общие мероприятия, медикаментозную терапию и хирургические вмешательства. Медикаментозную терапию обычно подразделяют на традиционную (стандартную, обычную) и современную. К первой относят АК, дигоксин, диуретики и антикоагулянты (12–15), ко второй — простаноиды (эпопростенол и др.), блокаторы ЭТ-рецепторов (бозентан и др.) и ингибиторы ФДЭ 5-го типа (силденафил и др.).

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

Современная терапия ЛАГ

В 90-е годы прошлого века продемонстрирована перспективность использования при лечении тяжелой ЛАГ двух других классов лекарственных препаратов — простаноидов и блокаторов ЭТ-рецепторов. В начале XXI века появились первые сообщения о благоприятном влиянии ингибитора ФДЭ 5-го типа силденафила, а затем и тадалафила на течение ЛАГ [1, 3, 10].

Основанием для использования простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов и ингибиторов ФДЭ 5-го типа при ЛАГ послужили результаты исследований, в которых показана ключевая роль дисбаланса между простаглицлином и оксидом азота, с одной стороны, и эндотелином и тромбоксаном A₂, в патогенезе ЛАГ различного происхождения.

Простаноиды

Первым простаноидом, разрешенным для лечения ЛАГ, был эпопростенол (флолан), который представляет собой натриевую соль простаглицлина.

По данным контролируемых открытых исследований, у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ преимущественно III–IV ФК (по классификации NYHA) непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола ослабляет клинические симптомы, увеличивает толерантность к физической нагрузке и улучшает гемодинамику, что выражается в уменьшении СрДЛА и ЛСС и одновременном увеличении сердечного выброса. При ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, гемодинамика улучшается после 3-месячной терапии эпопростенолом, однако клиническое течение практически не изменяется [1, 10, 16–20].

S. Shapiro и соавт. [21] сообщили о результатах длительного лечения эпопростенолом 69 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III–IV ФК. Больные наблюдались в течение от 330 до 770 дней. Эпопростенол не только улучшал легочную гемодинамику и ФК больного, но и увеличивал продолжительность жизни больных. По сравнению с историческим контролем (группой больных, не получавших простаноидов) выживаемость больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпопростенола, значительно улучшилась. Выживаемость у леченых эпопростенолом через 1 год составила 80% и через 3 года — 49%. В контрольной группе выживаемость через 10 мес. составила 88% и через 30 мес. — 47%.

Недавно опубликованы два сообщения об опыте длительного применении эпипростенола для лечения больших групп больных с первичной (идиопатической) ЛАГ. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпипростенол на фоне стандартной терапии, 3-летняя выживаемость составляет около 65% [22, 23].

Так, по данным V. McLaughlin и соавт. [22], у 162 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ выживаемость при лечении эпипростенолом через 1 год составляет 87,8%, через 2 года — 76,3% и через 3 года — 62,8%. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля (при стандартной терапии, включая АК) и через 1 год составлявшая 58,9%, через 2 года — 46,3% и через 3 года — 35,4%. Сходные результаты были получены O. Sitbon и соавт. [23], которые в течение длительного времени лечили эпипростенолом 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III—IV ФК. Историческим контролем служили 135 больных с ЛАГ III—IV ФК, которые никогда не получали простациклина. Расчеты показали, что у больных с ЛАГ, получавших эпипростенол на фоне стандартной терапии, выживаемость через 1 год составляет 85%, через 3 года — 63% и через 5 лет — 55%. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных исторического контроля и через 1 год составлявшая 58%, через 3 года — 33% и через 5 лет — 28%. Улучшение ФК после 3 мес. непрерывной внутривенной инфузии эпипростенола сопровождается значительно лучшей выживаемостью по сравнению с больными, тяжесть состояния которых оставалась на исходном уровне (III—IV ФК); 3-летняя выживаемость — 88% и 33% соответственно.

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

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

Трепростинил (ремодулин) — бензиденовый аналог простациклина. Период полужизни трепростинила в плазме крови — около 3 часов, что значительно больше, чем у простациклина (эпипростенола). Поэтому при его внезапной отмене менее вероятно развитие рикошетной ЛГ. В отличие от простациклина (эпипростенола) он стабилен при комнатной температуре и может назначаться в виде подкожной инфузии, а потому не вызывает таких побочных эффектов непрерывной внутривенной терапии, как инфекция или тромбоз. К тому же терапия трепростенилом много дешевле терапии эпипростенолом. Для подкожного введения трепростинила используется миниатюрный инфузомат, подобный тому, какой

используется для инфузии инсулина больным сахарным диабетом 1-го типа.

Гемодинамические эффекты трепростинила и эпипростенола при внутривенном введении одинаковые. При подкожном введении трепростинил вызывает такое же уменьшение СрДЛА и ЛСС, как и при внутривенном введении [1, 10, 24]. По данным крупного 3-месячного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [25], включавшего 469 больных с III—IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ (58%) и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами (19%) или врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо (23%), непрерывная подкожная инфузия трепростинила увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику.

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

Ингаляционная терапия ЛАГ привлекает возможностью более избирательного воздействия на легочное русло, а именно расширять внутриацинарные артерии, непосредственно связанные с легочными альвеолами. При этом не происходит расширения легочных артерий, которые кровоснабжают неинфицируемые участки легких, а значит, к минимуму сводится вероятность возникновения несоответствия между вентиляцией и перфузией, которая существует, если вазодилататор вводится внутривенно [1, 10, 24].

У больных с первичной (идиопатической) ЛАГ ингаляция илопроста вызывает более выраженное и более длительное расширение легочного русла, чем ингаляция оксида азота. После ингаляции илопроста СрДЛА снижается на 10—20% по сравнению с исходным уровнем, причем эффект сохраняется в течение 30—90 мин. Из-за кратковременного действия для получения стойкого эффекта требуются частые ингаляции (от 6 до 12 в день), что является большим неудобством для больных [27, 28].

По данным 3-месячного исследования, включавшего 203 больных с III—IV ФК и первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами, или неоперабельной тромбоэмболической ЛГ, ингаляционная терапия илопростом (6—9 ингаляций в день; в среднем 100—150 мкг в день) увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику. ФК улучшился у 25% больных, получавших илопрост, но лишь у 13% больных, получавших плацебо. За 3 мес наблюдения расстояние, проходимое за 6 минут, увеличилось при лечении илопростом и уменьшилось при назначении плацебо. В результате к концу 3-го месяца лечения илопростом абсолютный прирост расстояния, проходимого за 6 минут, составил 36 м ($p=0,004$ по сравнению с плацебо) [29].

В открытом неконтролируемом исследовании 24 больных с ЛАГ получали илопрост в ингаляциях (100—150 мкг/сут) в течение не менее 1 года [30]. Отмечено увеличе-

ние расстояния, проходимого за 6 мин, в среднем на 85 м, снижение СрДЛА — в среднем на 7 мм рт. ст. и увеличение индекса сердечного выброса — на 0,6 л/мин/м².

Берапрост (дорнер) — первый стабильный аналог простагличина, который можно принимать внутрь. В Японии берапрост используется для лечения ЛАГ с 1995 г. Японские исследователи Ф. Оно и соавт. [31] сообщили об успешном использовании берапроста при лечении 18 больных с II—III ФК и тяжелой вторичной прекапиллярной ЛГ. В неконтролируемых исследованиях показано, что он улучшает показатели легочной гемодинамики первичной (идиопатической) ЛАГ. По данным ретроспективного анализа, берапрост улучшает выживаемость по сравнению со стандартной терапией. Так, 3-летняя выживаемость при его применении составляет 76% по сравнению с 44% при назначении стандартной терапии [32].

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

В 3-месячном плацебо-контролируемом Европейском исследовании ALPHABET (ArteriaL Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial) [33] наблюдалось значительное увеличение толерантности больных к физической нагрузке — достоверное увеличение расстояния, проходимого за 6 мин (в среднем на 25 сек). Под влиянием берапроста значительно уменьшилась одышка, однако ФК не улучшился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не отмечено.

В 12-месячном плацебо-контролируемом Американском исследовании [34] толерантность больных к физической нагрузке (по пробе с 6-минутной ходьбой) значительно увеличилась в первые 3—6 мес. терапии, а в дальнейшем не изменялась. Через 12 месяцев разница в проходимом за 6 минут расстоянии между сравниваемыми группами составляла всего 23 м. Одышка уменьшилась в первые 6 мес терапии берапростом, однако ФК у большинства больных не изменился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не наблюдалось.

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

Блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов

Учитывая важную роль эндотелина-1 в патогенезе ЛАГ, специфические блокаторы ЭТ-рецепторов стали использовать при лечении больных с первичной (идиопатической) ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями. Несомненным преимуществом блокаторов ЭТ-рецепторов перед простаноидами является возможность их перорального применения, которая значительно уменьшает общую стоимость лечения больных с ЛАГ.

С терапевтической целью и в частности при лечении ЛАГ могут использоваться либо неселективные блокаторы ЭТ-рецепторов (блокаторы ЭТА+В-рецепторов), либо селективных блокаторов ЭТА-рецепторов. К первым относятся бозентан, ко вторым — амбризентан и ситаксзентан.

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

Бозентан (траклир) отличается хорошей биодоступностью и назначается внутрь. В печени он метаболизируется при участии печеночных изоферментов CYP—2C9 и CYP—3A4. Поэтому требуется осторожность при совместном назначении бозентана с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии этих изоферментов. Бозентан, помимо прочего, является индуктором печеночного изофермента CYP—2C9 и потому ослабляет антикоагулянтное действие варфарина.

Бозентан может вызывать повреждение печени (до 10—15%) и анемию (3—6%). Частота поражения печени при лечении бозентаном не зависит от дозы, если она не превышает 500 мг/сут. Учитывая высокий риск гепатотоксичности, в США требуется ежемесячное определение печеночных трансаминаз у больных с ЛАГ, получающих бозентан [1, 10, 35, 36].

Бозентан противопоказан при серьезных заболеваниях печени, и его не рекомендуется назначать больным со значительным повышением печеночных ферментов, если только оно не связано с декомпенсацией правожелудочковой СН, которая устраняется диуретиками. Бозентан оказывает тератогенное действие и потому противопоказан при беременности [10].

Эффективность и безопасность бозентана изучались двойным слепым методом в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В одном было 32 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, которые наблюдались в течение 12 недель, во втором — 213 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией или системной красной волчанкой, которые наблюдались в течение 16 нед.

В пилотном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE [37, 38] показано, что бозентан в суточной дозе до 250 мг значительно увеличивает расстояние, проходимое за 6 мин., снижает ЛСС, увеличивает сердечный индекс и улучшает ФК.

Такие же результаты были получены в наиболее крупном исследовании BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THERapy) [39], в котором участвовали 213 больных с ЛАГ III—IV ФК. Больные основной группы получали бозентан в суточной дозе 250 мг и 500 мг. Обе дозы бозентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем более выраженное действие оказал препарат в дозе 500 мг/сут — в конце исследования +54 м и +35 м по сравнению с плацебо соответственно. Бозентан чаще улучшал ФК (42%) по сравнению с плацебо (30%) и значительно увеличивал время до клинического ухудшения.

Бозентан в дозе 250 мг/сут не увеличивал частоты побочных эффектов по сравнению с плацебо. Однако уве-

личение дозы препарата до 500 мг/сут сопровождалось значительным увеличением частоты повышения активности печеночных трансаминаз (с 4% до 14%). На основании полученных данных оптимальной дозой бозентана при ЛАГ была признана 250 мг в день в 2 приема.

Все больные, участвовавшие в обоих плацебо-контролируемых исследованиях BREATHE, в дальнейшем получали бозентан в течение более 1 года. Это позволило определить влияние препарата на выживаемость больных с ЛАГ III–IV ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости больных из Американского Регистра за 1987 г. Анализ показал, что 2-летняя выживаемость больных, леченных бозентаном в качестве препарата первого ряда, составляет 89%, что значительно больше, чем у больных из группы исторического контроля (57%) [40].

Другой анализ влияния бозентана на выживаемость ограничивался 139 больными с первичной (идиопатической) ЛАГ III ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости 346 больных, получавших непрерывную внутривенную инфузию эпипростенола [41]. Среди больных, получавших бозентан, выживаемость за 1 год составляла 97% и за 3 года — 87%. Среди больных, леченных эпипростенолом, выживаемость составляла 91% и 75% за 1 и 3 года соответственно.

Демографические, клинические и гемодинамические показатели больных, получавших бозентан и эпипростенол, значительно различались. Поэтому, чтобы исключить влияние на выживаемость других факторов, были сформированы две подгруппы, подобранные по демографическим и исходным гемодинамическим показателям. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для бозентана и эпипростенола были почти идентичными. Это позволило заключить, что бозентан так же, как и простагландин (эпипростенол), значительно улучшает выживаемость больных с первичной (идиопатической) ЛАГ III ФК. Недавно бозентан (траклир) стал доступным и в России.

В рефрактерных случаях ЛАГ добавление бозентана позволяет значительно повысить эффективность внутривенной терапии эпипростенолом [42]. С другой стороны, добавление трепростенила в форме ингаляций усиливает эффективность терапии бозентаном [43].

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

Как и бозентан, ситаксзентан метаболизируется печенью и может вызывать ее повреждение. Частота поражения печени при лечении ситаксзентаном зависит от дозы. Повышение печеночных трансаминаз обнаруживается у 10% больных, получавших ситаксзентан в суточной дозе 300 мг и ни у одного из больных, получавших препарат в дозе 100 мг/сут. Как ингибитор печеночных изоферментов CYP-2C9 ситаксзентан может оказывать существенное влияние на метаболизм варфарина, который часто используется при лечении больных с ЛАГ. В результате взаимодействия ситаксзентана и варфарина увеличивается МНО или протромбиновое время, что может потребовать уменьшения дозы антикоагулянта [1, 10, 35, 36, 44].

Ситаксзентан изучался в двух в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. В 12-неде-

льном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-1 (STRIDE — Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) [44] изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (100 мг и 300 мг в день) у 178 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ и ассоциированными формами ЛАГ.

Обе дозы ситаксзентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут, причем терапевтический эффект не зависел от дозы препарата — в конце исследования +35 м и +33 м для 100 мг и 300 мг в день по сравнению с плацебо соответственно. Ситаксзентан чаще улучшал ФК (30%) по сравнению с плацебо (15%) и значительно уменьшал частоту клинического ухудшения (1% против 5% на плацебо). Обе дозы ситаксзентана в одинаковой мере уменьшали ЛСС и увеличивали сердечный выброс.

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

В 18-недельном плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-2 [45] двойным слепым методом изучались эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (50 мг и 100 мг в день) у 247 больных с ЛАГ II–IV ФК. Влияние ситаксзентана в дозе 50 мг/сут на результаты пробы с 6-минутной ходьбой и ФК больных не отличалось от влияния плацебо.

В суточной дозе 100 мг вызывал значительное увеличение расстояния, проходимого за 6 минут (+31 м к концу исследования по сравнению с плацебо), причем этот эффект был сравним с эффектом бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день (+30 м). Ухудшение ФК больных при лечении ситаксзентаном (100 мг/сут) или бозентаном (250 мг/сут) наблюдалось реже, чем при назначении плацебо (2% и 9% соответственно против 13%).

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

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

Амбризентан (летайрис) — селективный блокатор ЭТА-рецепторов, но его селективность в отношении ЭТА-рецепторов значительно меньше, чем у ситаксзентана (77 : 1). Высокая биодоступность амбризентана и длительный период полужизни в плазме крови (9—15 часов) позволяют назначать его внутрь 1 раз в день. Достоинством амбризентана является также то, что он реже вызывает поражение печени, чем бозентан и ситаксзентан (3,1%), причем частота поражения печени не зависит от дозы препарата. Амбризентан также не имеет клинически значимых взаимодействий с варфарином и другими антикоагулянтами непрямого действия [1, 10, 46].

Эффективность и безопасность различных доз амбризентана двойным слепым изучались в рамках двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований — ARIES (Ambrisentan in pulmonary hypertension,

Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Studies)-1 и ARIES-2.

Результаты этих исследований указывают на перспективность использования амбризентана при лечении различных форм ЛАГ. Так, ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшились при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг. Степень снижения ЛСС зависела от дозы амбризентана и была наибольшей при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляла в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. ФК и показатели пробы с 6-минутной ходьбой в одинаковой мере улучшались при назначении амбризентана в суточной дозе от 2,5 до 10 мг.

Степень снижения ЛСС зависит от дозы амбризентана и наибольшая при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА не различалась при назначении амбризентана в суточной дозе от 1 до 5 мг (в среднем на 4,3 мм рт. ст.) и составляет в среднем 13,3 мм рт. ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут [46]. На основании проведенных исследований для лечения ЛАГ рекомендуется назначать амбризентан в дозе 5 или 10 мг в сутки.

В дальнейшем больные с ЛАГ наблюдались в течение 2 лет, причем больные, первоначально получавшие плацебо, были переведены на амбризентан [47]. Через 2 года расстояние, проходимое больным с ЛАГ за 6 мин, достоверно увеличилось у получавших амбризентан в дозе 5 и 10 мг/сут. Расчетная выживаемость за 1 год составляла 94% и за 2 года — 88%. Следовательно, амбризентан, как и бозентан, может увеличивать продолжительность жизни больных с ЛАГ.

Таким образом, в настоящее время о двух блокаторах ЭТ-рецепторов бозентане и амбризентане можно сказать, что они могут улучшать выживаемость больных с тяжелой ЛАГ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

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

Силденафил (виагра) был первым селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа и предназначался для лечения эректильной дисфункции. В дальнейшем область клинического применения силденафил расширилась, и в настоящее время он под названием ревацио разрешен в США также для лечения ЛАГ, поскольку еще в 90-е годы прошлого века было обнаружено, что силденафил способен значительно уменьшать ЛСС и СрДЛА у больных с ЛАГ. В дальнейшем стали предприниматься попытки использовать силденафил при лечении не только первичной (идиопатической) ЛАГ, но и вторичных форм заболевания [1, 9, 48].

Длительные эффекты силденафила изучались в единичных рандомизированных исследованиях. Так, В.

Sastry и соавт. [48] изучили клиническую эффективность силденафила двойным слепым методом в рандомизированном перекрестном исследовании в сравнении с плацебо. В исследование были включены 22 больных с первичной (идиопатической) ЛАГ II или III ФК. После рандомизации больные получали силденафил в дозе 25—100 мг 3 раза в день или плацебо. Через 6 нед. терапию меняли на альтернативную. Время выполнения физической нагрузки на тредмиле при лечении силденафилом увеличилось на 44% ($p<0,0001$). Одышка и слабость по данным опросника значительно уменьшались при лечении силденафилом. При лечении силденафилом значительно увеличился сердечный индекс (в среднем на 23%; $p<0,0001$), тогда как СрДЛА снизилось недостоверно.

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

На первом этапе исследования больные в течение 12 нед. получали плацебо или одну из доз силденафила (20 мг, 40 мг или 80 мг 3 раза в день). После 12 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин., увеличилось по сравнению с исходным значением во всех трех группах больных, получавших силденафил, — в среднем на 45 м, 46 м и 50 м при назначении силденафила в суточной дозе 60 мг, 120 мг и 240 мг соответственно ($p<0,001$ для всех сравнений). При назначении силденафила во всех изучавшихся дозах достоверно снизилось СрДЛА, улучшился ФК. Например, при лечении силденафилом ФК улучшился у 41% больных и ухудшился у 3%. У получавших плацебо ФК улучшился у 10% и ухудшился у 13%. У 222 больных с ЛАГ, которые продолжали получать монотерапию силденафилом в течение 1 года, расстояние, проходимое больным за 6 мин., увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем на 51 м. У больных, первоначально получавших плацебо, после его замены на силденафил расстояние, проходимое больным за 6 мин, увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем 42 м. На втором этапе исследования 259 больных наблюдались в течение до 1 года. К концу года в живых оставались 94% больных, получавших силденафил.

Силденафил рекомендуется назначать в дозе 20 мг 3 раза в день, хотя в исследованиях иногда использовались дозы 40—80 мг 3 раза в день.

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

После 16 недель терапии расстояние, проходимое больным за 6 мин., увеличилось в одинаковой мере у получавших силденафил и бозентан. Время выполнения нагрузки на тредмиле у получавших силденафил увели-

чилося в большей степени, чем у получавших бозентан. Качество жизни улучшалось на фоне терапии силденафилом и не изменялось на фоне терапии бозентаном. В отличие от бозентана, терапия силденафилом сопровождалась увеличением сердечного выброса и уменьшением массы миокарда ПЖ, а также содержания мозгового натрийуретического пептида.

Учитывая результаты исследования SERAPH, а также то, что силденафил не обладает гепатотоксичностью, он может считаться более полезным и безопасным, чем бозентан, препаратом для длительного лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Хотя следует иметь в виду, что в исследовании SERAPH силденафил назначался в более высокой дозе (до 150 мг/сут), чем официально рекомендуемая (20 мг 3 раза в день) для лечения ЛАГ.

В настоящее время наряду с силденафилом доступны два селективных ингибитора ФДЭ 5-го типа — тадалафил и варденафил. **Тадалафил** оказывает значительно более продолжительное действие, чем силденафил и варденафил. Так, период полужизни тадалафила в плазме крови составляет 18—22 часов, а действие у большинства мужчин продолжается до 36 часов. Биодоступность тадалафила составляет более 80%, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя. **Варденафил** является более сильным и более селективным ингибитором ФДЭ 5-го типа, чем силденафил и тадалафил.

Таким образом, новые селективные ингибиторы ФДЭ 5-го типа тадалафил (сиалис) и варденафил (левитра) имеют определенные преимущества перед силденафилом.

Недавно завершено 16-недельное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование PHIRST (Pulmonary arterial Hypertension and ReSponse to Tadalafil), в котором у 405 больных с идиопатической или ассоциированными формами ЛАГ сравнивались четыре дозы тадалафила [51]. Примерно половина больных находилась на терапии бозентаном. Лишь в дозе 40 мг/сут тадалафил достоверно увеличивал расстояние, проходимое больным за 6 минут, и удлинял время до клинического ухудшения и уменьшал частоту клинического ухудшения на 68%. Изменения ФК под влиянием тадалафила не были существенными. Следовательно, 40 мг, по-видимому, можно считать оптимальной дозой тадалафила для лечения больных с ЛАГ. Преимуществами тадалафила перед силденафилом являются способность уменьшать частоту клинического ухудшения, а также более длительное действие, которое позволяет принимать препарат 1 раз в день.

Таким образом, теперь уже два ингибитора ФДЭ 5-го типа силденафил и тадалафил доступны для лечения ЛАГ, в том числе и в России. Варденафил в рандомизированных исследованиях при ЛАГ, насколько известно, не изучался.

Выбор лекарственных препаратов новых классов для длительной терапии ЛАГ зависит от ФК больного. Так, на основании результатов рандомизированных исследований у больных с ЛАГ II ФК, которые не подходят для лечения АК, рекомендуется использовать амбризентан, бозентан, ситаксентан, силденафил и тадалафил.

У больных с ЛАГ III ФК следует использовать амбризентан, бозентан, ситаксентан, силденафил и тадалафил внутрь, а также илопрост в ингаляциях или трепростинил подкожно. У больных с ЛАГ IV ФК используют эпопростенол внутривенно или илопрост в ингаляциях [11].

Итак, в последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении ЛАГ, который связан с тем, что в рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена высокая эффективность новых классов лекарственных препаратов, таких, например, как простаноиды, блокаторы ЭТ-рецепторов и ингибиторы ФДЭ 5-го типа. Эти лекарственные препараты являются более селективными легочными вазодилататорами, чем АК, которые традиционно использовались при лечении ЛАГ. К тому же в отличие от АК простаноиды, блокаторы ЭТ-эндотелиновых рецепторов и ингибиторы ФДЭ 5-го типа не оказывают кардиодепрессивного действия, а потому значительно безопаснее при длительной терапии у больных с ЛАГ, у которых часто имеется дисфункция ПЖ и снижено системное артериальное давление.

Несмотря на появление более селективных легочных вазодилататоров, традиционная терапия сохраняет свое значение при ЛАГ. Значительная часть больных с тяжелой ЛАГ, принимавших участие в рандомизированных контролируемых исследованиях по изучению эффективности и безопасности простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов или ингибиторов ФДЭ 5-го типа, в качестве базисной терапии получали АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапию. Это обстоятельство следует учитывать особенно в России, где недоступны простаноиды, а из ЭТ-блокаторов относительно доступны лишь бозентан.

Литература

1. The Task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. — *Europ. Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (24). — P. 2243—2278.
 2. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. — *JACC.* — 2004. — Vol. 43. — P. 40S—47S.
 3. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. — London and New York, 2005.
 4. Gabbay E., Reed A., Williams T. J. Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension: an Australian perspective in 2006. — *Intern. Med. J.* — 2007. — Vol. 37. — P. 38—48.
 5. Simonneau G., Gali N., Rubin L. J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. — *JACC.* — 2004. — Vol. 43. — P. 5S—12S.
 6. Rich S. (ed.). Primary pulmonary hypertension. Executive summary from World symposium — Primary pulmonary hypertension 1998. Evian, France, WHO, 1998.
 7. Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. — *JACC.* — 2009. — Vol. 54. — P. S43—S54.
 8. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with in primary pulmonary hypertension. Results from a National Prospective Registry. — *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115. — P. 343—349.
 9. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L. et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. — *Chest.* — 2004. — Vol. 126. — P. 78S—92S.
- И др. авторы.