

Современная медикаментозная терапия легочной артериальной гипертензии

Т.А. Батыралиев¹, Э. Экинси¹, З.А. Ниязова-Карбен¹, Д.В. Преображенский², С.А. Патарая²

¹Медицинский центр имени Сани Конукоглы и Университет. г. Газиантеп, Турция; ²Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. Москва, Россия

Modern pharmaceutical treatment of pulmonary arterial hypertension

T.A. Batyraliev¹, E. Ekinsi¹, Z.A. Niyazova-Karben¹, D.V. Preobrazhensky², S.A. Pataraya²

¹Sani Konukogly Medical Center. Gaziantep, Turkey; ²Educational and Research Medical Center, RF President Administration. Moscow, Russia

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

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

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

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

По современным представлениям, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) диагностируют в том случае, если при катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) > 25 мм рт.ст. в покое или 30 мм рт.ст. при нагрузке с условием, что давление заклинивания легочных капилляров или конечное диастолическое давление в левом желудочке (ЛЖ) составляет

≤ 15 мм рт.ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ед. Вуда (240 дин • см/с⁵) [1–4].

ЛАГ представляет собой неоднородную по этиологии и патогенезу группу клинических синдромов, которые характеризуются прогрессирующим повышением ЛСС, приводящим в итоге к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. В настоящее время к ЛАГ относят как

первичную (идиопатическую) ЛАГ (ИЛАГ), 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 (таблица 1).

Объединение различных по этиологии, патогенезу и клиническим симптомам в одну категорию ЛАГ в Венецианской “клинической” классификации 2003 обосновано тем, что все эти формы ЛАГ 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 (ВОБЛ) и гемангиоматоза легочных капилляров (ГЛК), при которых первично поражаются не легочные артерии (ЛА), а вены и капилляры

соответственно. Более того, синтетический простагландин эпопростенол, который успешно используется при лечении ИЛАГ и ассоциированных форм ЛАГ, противопоказан при ВОБЛ и ГЛК, у больных, у которых он может вызывать опасный для жизни отек легких. Таким образом, не понятно, на каком основании ВОБЛ и ГЛК в Венецианской классификации отнесены к категории ЛАГ, к которой их не относили в Эвианской классификации 1998 [6].

На конференции по ЛАГ в г. Эвиане (Франция) экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization; WHO) было предложено несколько изменить функциональную классификацию сердечной недостаточности (СН) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), чтобы использовать ее для оценки клинического состояния больных ЛАГ. В Эвианской классификации в качестве дополнительного критерия функционального состояния больного использует предобморок (обморок), нехарактерный для больных с СН. Эвианская классификация функциональных классов (ФК) ЛАГ получила сокращенное название NYHA – WHO (таблица 2).

ЛАГ – прогрессирующее заболевание с плохим прогнозом, если больные не получают необходимой медикаментозной терапии. В 80-е годы прошлого века, до внедрения в клиническую практику простагландинов и блокаторов эндотелиновых (ЭТ) рецепторов, выживаемость после диагностики ИЛАГ 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 ФК (по классификации NYHA / WHO), результаты теста с 6-минутной ходьбой (Т6мх), наличие правожелудочковой недостаточности или синдрома Рейно, гиперурикемия и концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНУП), норадреналина и ЭТ-1. Прогноз у больных ЛАГ IV ФК много хуже, чем у больных с II и III ФК. У больных ЛАГ IV ФК без современной терапии средняя выживаемость составляет 6 мес., у больных ЛАГ III ФК – 2,5 лет и у больных ЛАГ I или II ФК – 5 лет. Отдаленный прогноз жизни при ИЛАГ значительно хуже, чем при ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, однако лучше, чем при ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами: 3-летняя выживаемость составляет 59 % у первых, 77 % у вторых и 37 % у третьих [1,7,8].

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

Таблица 1

Клиническая классификация ЛАГ (Венеция, 2003) [1]

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

Классификация функционального статуса у больных ЛАГ (NYHA – WHO, 1998) [6]

ФК	Характеристика
I	Пациенты с ЛАГ, у которых нет ограничений ФА; обычная ФН не вызывает одышки, слабости, болей в грудной клетке или полуобморочных состояний
II	Пациенты с ЛАГ, у которых имеются небольшие ограничения ФА. В условиях покоя пациенты чувствуют себя хорошо, однако обычная ФН вызывает одышку, слабость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния
III	Пациенты с ЛАГ, у которых имеются значительные ограничения ФА. В условиях покоя пациенты чувствуют себя хорошо, однако небольшая (меньшая, чем обычная) ФН вызывает одышку, слабость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния
IV	Пациенты с ЛАГ, которые неспособны выполнить какую бы то ни было ФН, и которые могут иметь в покое симптомы правожелудочковой недостаточности. Одышка и (или) слабость могут наблюдаться в условиях покоя и усиливаются почти при любой ФА

Применение: ФА – физическая активность.

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

Современное лечение ЛАГ включает общие мероприятия, медикаментозную терапию и хирургические вмешательства. Медикаментозную терапию обычно подразделяют на традиционную (стандартную, обычную) и современную. К первой относят АК, дигоксин, диуретики и антикоагулянты, ко второй – простаноиды (эпопростенон, треппростенил, илопрост), блокаторы ЭТ-рецепторов (бозентан, амбризентан, ситаксензан) и ингибиторы ФДЭ 5 типа (силденафил, варденафил, тадалафил).

До недавнего времени наиболее эффективными для лечения ЛАГ считали АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапию, хотя эффективность таких методов не была подтверждена в рандомизированных, контролируемых исследованиях.

Традиционная терапия ЛАГ

АК были первыми вазодилататорами, которые продемонстрировали свою эффективность у больных ЛАГ. В неконтролируемых и нерандомизированных исследованиях обнаружено, что АК не только снижают ДЛА, но и улучшают клиническую картину, а также увеличивают продолжительность жизни больных ИЛАГ. Дальнейшие исследования, правда, показали, что АК эффективны лишь в высоких дозах и у небольшой части больных ИЛАГ. Применение АК противопоказано у больных ЛАГ при наличии явной недостаточности правого желудочка (ПЖ).

Для отбора больных, чувствительных к АК, используют острые пробы с вазодилататорами. Эмпирическая терапия АК без предварительного проведения острой пробы с вазодилататорами экспертами ВОЗ, Европейского общества кардиологов (ЕОК) и другими специалистами в настоящее время не рекомендуется [1,6,9].

В прошлом для оценки реактивности ЛА при ЛАГ применялись пробы с АК – нифедипином или (и) дилтиаземом, которые оказались опасными у больных с систолической дисфункцией ПЖ и особенно с явной правожелудочковой недостаточностью. В настоящее время острые пробы проводят лишь с вазодилататорами короткого действия, такими, как эпопростенон, аденозин или оксид азота (NO).

Острые пробы с вазодилататорами проводят в условиях катетеризации ЛА и правых отделов сердца. При катетеризации правых отделов сердца необходимо определение сердечного выброса (СВ) методом термодилуции или методом Фика. Величина СВ требуется для расчета ЛСС. Острая проба с вазодилататором считается положительной, если СрДЛА снижается на ≥ 10 мм рт.ст. и достигает уровня ≤ 40 мм рт.ст. при условии, что СВ увеличивается или не изменяется [1,6,9].

Расчеты показывают, что таким строгим критериям удовлетворяют всего ~ 10–15 % больных ИЛАГ. И только такие больные, по мнению экспертов специалистов [1,9], должны получать длительную терапию высокими дозами АК.

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

Дигоксин или другие сердечные гликозиды получают от 18 % до 53 % больных ЛАГ, включенных

в рандомизированные, контролируемые исследования. Считают, что он ослабляет отрицательное инотропное действие АК, которые в высоких дозах используются при лечении ЛАГ. Дигоксин часто назначают для лечения рефрактерной правожелудочковой недостаточности у больных ИЛАГ. Учитывая, что у больных тяжелой ЛАГ СВ часто снижен и имеется тахикардия в покое, можно предположить, что у таких рода больных дигоксин может быть столь же полезен, как и у больных с левожелудочковой недостаточностью [1,9,10].

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

Доказательства благоприятного влияния непрямых антикоагулянтов на течение ИЛАГ или ЛАГ, связанной с приемом анорексигенов, были получены при ретроспективном анализе одноцентровых исследований, которые к тому же не были рандомизированными [11–13]. Антикоагулянтная терапия (АКТ) увеличивает 3-летнюю выживаемость больных ИЛАГ с 21 % до 49 % [11]. Антикоагулянты увеличивают 3-летнюю выживаемость с 31 % до 47 % [12]. Хотя эти исследования не были рандомизированными, и нельзя исключить, что более низкая выживаемость больных в контрольной группе (ГК) связана с сопутствующими заболеваниями, которые не позволяли использовать антикоагулянты, тем не менее, их результаты послужили основанием для широкого применения непрямых антикоагулянтов при лечении ЛАГ.

При АКТ у больных ИЛАГ целевые значения международного нормализационного индекса (МНИ) варьировали от 1,5–2,5 в большинстве центров Северной Америки до 2,0–3,0 в европейских центрах [1,9].

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

Современная терапия ЛАГ

В 90-е годы прошлого века была 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 типа силденафила на течение ЛАГ [1,3,9].

Основанием для использования простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов и ингибиторов ФДЭ при ЛАГ послужили результаты исследований, в которых показана ключевая роль дисбаланса между простаглицлином и NO с одной стороны, и ЭТ и тромбоксаном A_2 с другой, в патогенезе ЛАГ различного происхождения.

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

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

Известны результаты длительного лечения эпопростенолом 69 больных ИЛАГ III–IV ФК. Больные наблюдались в течение периода 330–770 дней. Эпопростенол не только улучшал легочную гемодинамику и ФК больного, но и увеличивал продолжительность жизни пациентов. По сравнению с “историческим контролем”* (группой больных, не получавших простаноидов) выживаемость больных при непрерывной в/в инфузии эпопростенола, значительно улучшилась. Выживаемость у леченых эпопростенолом через 1 год составила 80 % и через 3 года — 49 %. В ГК выживаемость через 10 мес. составила 88 % и через 30 мес. — 47 % [19].

Недавно опубликованы два сообщения об опыте длительного применения эпопростенола для лечения больших групп больных ИЛАГ. Расчеты показали, что у больных, получавших эпопростенол на фоне стандартной терапии, 3-летняя выживаемость составляет ~ 65 % [20,21].

У 162 больных ИЛАГ выживаемость при лечении эпопростенолом через 1 год составила 87,8 %, через 2 — 76,3 % и через 3 — 62,8 %. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на дан-

* Термин “исторический контроль” широко используется в зарубежной литературе при изучении эффективности и безопасности лекарственных препаратов (или вмешательств) в тех случаях, когда по этическим соображениям нельзя не назначить больным в группе сравнения плацебо или лечение с доказанной в прошлом эффективностью. В таких случаях изучается эффективность новой терапии в основной группе больных. А затем к основной группе из архивных данных подбирается сходная по полу, возрасту и другим значимым показателям группа сравнения, которая используется в качестве исторического контроля.

ных “исторического контроля” при стандартной терапии, включая АК, и через 1 год составлявшая 58,9 %, через 2 — 46,3 % и через 3 — 35,4 % [20]. Сходные результаты были получены в работе, в которой в течение длительного времени лечили эпопростенолом 178 больных ИЛАГ III-IV ФК. “Историческим контролем” служили 135 больных ЛАГ III-IV ФК, которые никогда не получали простациклина. Расчеты показали, что у больных ЛАГ, лечившихся эпопростенолом на фоне стандартной терапии, выживаемость через 1 год составляет 85 %, через 3 — 63 % и через 5 — 55 %. Это значительно больше, чем ожидаемая выживаемость, рассчитанная на данных “исторического контроля” и через 1 год составлявшая 58 %, через 3 — 33 % и через 5 — 28 %. Улучшение ФК после 3 мес. непрерывной в/в инфузии эпопростенола, 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 [21].

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

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

Непрерывная в/в инфузия эпопростенола осуществляется с помощью автоматического портативного дозатора (инфузомата) и предполагает катетеризацию центральной вены. Необходимость непрерывной инфузии эпопростенола с помощью автоматического портативного дозатора объясняет высокую стоимость терапии, которая достигает \$60—100 тыс. в год. Постоянный катетер в центральной вене служит источником инфекционных осложнений. Поэтому эпопростенолом не получил широкого распространения и в последнее время вытесняется другими протаноидами, которые не требуют непрерывного в/в введения.

В последние годы синтезированы более стабильные аналоги простациклина, чем эпопростенол, которые можно вводить больным ЛАГ менее травматичными способами, например, в виде непрерывной подкожной (п/к) инфузии (трепростинил), ингаляции (илопрост) или даже per os (берапрост, илопрост).

Трепростинил — бензиденовый аналог простациклина. Период полужизни трепростинила в плазме крови ~ 3 час, что значительно больше, чем у простациклина (эпопростенола). Поэтому при его внезапной отмене менее вероятно развитие рико-

шетной ЛАГ. В отличие от простациклина (эпопростенола) он стабилен при комнатной температуре и может назначаться в виде п/к инфузии, а потому не вызывает таких побочных эффектов непрерывной в/в терапии, как инфекция или тромбоз; к тому же терапия трепростенилом много дешевле терапии эпопростенолом. Для п/к введения трепростинила используется миниатюрный инфузомат, подобный тому, какой применяют для инфузии инсулина больным сахарным диабетом 1 типа.

Гемодинамические эффекты трепростинила и эпопростенола при в/в введении одинаковые. При п/к введении трепростинил вызывает такое же уменьшение СрДЛА и ЛСС, как и при в/в введении [1,9,22].

По данным крупного, 3-месячного, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, включавшего 469 больных III-IV ФК и ИЛАГ (58 %) и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами (19 %) или врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо (23 %), непрерывная п/к инфузия трепростинила увеличивает ТФН, улучшает гемодинамику, а также ослабляет клиническую симптоматику [23].

Четыре фактора определяли разницу в Тбмх между сравниваемыми группами при лечении трепростинилом — доза препарата, исходное состояние, пройденное за 6 мин, исходный ФК больного и этиология ЛАГ. В частности, трепростинил был особенно полезен у больных ЛАГ IV ФК; у больных ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами, однако, по-видимому, бесполезен при ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо.

В 2002г трепростинил (Ремодулин®, Миоген®) в виде непрерывной п/к или в/в инфузии разрешен в США, Канаде и Австралии для лечения ЛАГ у больных с II, III и IV ФК. В странах Европейского Союза он разрешен для лечения ИЛАГ у больных с III ФК.

Илопрост — стабильный аналог простациклина. Период полужизни илопроста в плазме крови — 20—25 мин. В отличие от простациклина он стабилен при комнатной температуре, и его можно назначать не только в/в, но и в виде п/к инфузии, а потому не вызывает таких побочных эффектов непрерывной в/в терапии, как инфекция или тромбоз. Кроме в/в и п/к инфузии, илопрост можно использовать в виде аэрозоля, а также per os.

Ингаляционная терапия ЛАГ привлекает возможностью более избирательного воздействия на легочное русло, а именно расширять внутриартериальные артерии, непосредственно связанные с легочными альвеолами. При этом не происходит расширения ЛА, которые кровоснабжают неветилируемые участки легких, а значит, к минимуму сводится вероятность возникновения несоответствия между вентилацией и перфузией, которое

может возникнуть, если вазодилататор вводить в/в [1,9,22].

У больных ИЛАГ ингаляция илопроста вызывает более выраженное и более длительное расширение легочного русла, чем ингаляция NO. 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 (6–12 в сутки), что является большим неудобством для больных [25–26].

По данным 3-месячного исследования с участием 203 больных III–IV ФК ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или неоперабельной ТЭ ЛАГ, ингаляционная терапия илопростом (6–9 ингаляций в сутки; в среднем 100–150 мкг/сут.) увеличивает ТФН, улучшает гемодинамику, а также клиническую симптоматику. ФК уменьшился у 25 % больных, лечившихся илопростом, но только у 13 % больных из группы плацебо. За 3 мес. наблюдения расстояние при Тбмх увеличилось при лечении илопростом и уменьшилось при назначении плацебо. В результате к концу 3-го месяца лечения илопростом абсолютный прирост расстояния при Тбмх составил 36 м ($p=0,004$ по сравнению с плацебо). В подгруппе больных ИЛАГ прирост расстояния в среднем составил 59 м [27].

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

Илопрост в ингаляциях (Иломедин®, Вентавис®) разрешен в США, странах Европейского Союза и некоторых других странах для лечения ИЛАГ и ЛАГ, связанной с коллагенозами, у больных с III–IV ФК. В Австралии он разрешен также для лечения хронической ТЭ ЛАГ.

Берапрост — первый стабильный аналог простациклина, который можно принимать per os.

В Японии берапрост используется для лечения ЛАГ с 1995г. Японские исследователи сообщили об успешном применении берапроста при лечении 18 больных со II–III ФК и тяжелой вторичной прекапиллярной ЛАГ. У 8 больных ЛАГ была следствием хронической ТЭ, у 7 — связана с коллагенозами и у 3 — резидуальная ЛАГ после оперативного закрытия дефекта межпредсердной перегородки. В течение 1–2 нед. дозу берапроста повышали на 60 мкг/сут. до максимально переносимой дозы. Достигнутая доза берапроста колебалась от 60 до 360 мкг/сут. Средняя длительность терапии — 2,3 мес. ФК снизился у 10 (56 %) больных. СрДЛА уменьшилось под влиянием берапроста в среднем на 10 %, ЛСС — на 17 %; СВ при этом увеличился на 11 % [29].

В неконтролируемых исследованиях показано, что он улучшает показатели легочной гемодинами-

ки при ИЛАГ. По данным ретроспективного анализа, берапрост улучшает выживаемость по сравнению со стандартной терапией. Трехлетняя выживаемость при его применении составляет 76 % vs с 44 % при назначении стандартной терапии [30].

Берапрост изучали у больных ЛАГ 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 ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами, или врожденными пороками сердца, или другими заболеваниями.

В 3-месячном, плацебо-контролируемом Европейском исследовании ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial [31] наблюдали значительное увеличение ТФН — достоверное увеличение расстояния при пробе бмх, в среднем на 25 м, в т.ч. на 46 м в подгруппе больных ИЛАГ и только на 5 м среди больных с первичной ЛАГ. Под влиянием берапроста значительно уменьшилась одышка, однако ФК не понизился. Значительного улучшения гемодинамики при лечении берапростом также не отмечено.

В 12-месячном, плацебо-контролируемом Американском исследовании ТФН (по Тбмх) значительно увеличилась в первые 3–6 мес. терапии, а в дальнейшем не изменялась. Через 12 мес. разница в проходимом расстоянии при Тбмх 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 [32].

На основании результатов рандомизированных исследований было сделано заключение, что в начале терапии берапрост при приеме per os оказывает позитивное влияние преимущественно при ИЛАГ II–III ФК; со временем, через 6 мес., терапевтические эффекты значительно ослабевают.

В Японии и Южной Корее берапрост (Дорнер®) разрешен для лечения ИЛАГ у больных со II–IV ФК, однако в США и Европе его дальнейшие испытания приостановлены.

Блокаторы ЭТ-рецепторов. Учитывая важную роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ, специфические блокаторы ЭТ-рецепторов стали использовать при лечении больных ИЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями. Несомненным преимуществом блокаторов ЭТ-рецепторов перед простаидами является возможность их применения per os, которая значительно уменьшает общую стоимость лечения больных ЛАГ. С терапевтической целью и в частности при лечении ЛАГ могут использоваться либо неселективные блокаторы ЭТ-рецепторов (блокаторы ЭТ_{A+B}), либо селективных блокаторов ЭТ_A. К первым относятся бозентан и тезозентан, ко вторым — амбризентан, дарузентан и ситаксентан.

При лечении ЛАГ наиболее широко используется неселективный блокатор ЭТ-рецепторов бозентан, хотя результаты небольших применения указывают на перспективность применения двух других препаратов – ситаксзентана и амбризентана.

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

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

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

Бозентан противопоказан при серьезных заболеваниях печени, и его не рекомендуется назначать больным со значительным повышением печеночных ферментов, если только оно не связано с декомпенсацией правожелудочковой недостаточности, которая устраняется диуретиками.

Бозентан оказывает тератогенное действие и потому противопоказан при беременности. Есть основания предполагать, что блокаторы ЭТ-рецепторов как класс лекарственных средств могут вызывать атрофию яичек и бесплодие у мужчин. Поэтому мужчин молодого и среднего возраста необходимо предупредить о такой опасности до назначения этих препаратов [9].

Эффективность и безопасность бозентана изучались двойным слепым методом в двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. В одном участвовали 32 больных ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с СС, которые наблюдались в течение 12 нед., во втором – 213 больных ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с СС или системной красной волчанкой, которых наблюдали в течение 16 нед.

В пилотном, плацебо-контролируемом исследовании BREATHE (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy) [35,36] 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 [37], в котором участвовали 213 больных ЛАГ III-IV ФК. Больные основной группы получали бозентан в дозе 250 мг/сут. и 500 мг/сут. Обе дозы бозентана вызывали значительное увеличение расстояния, проходимого при Т6мх, 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 наступления клинического ухудшения.

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

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

Другой анализ влияния бозентана на выживаемость ограничивался 139 больными ИЛАГ III ФК. Для сравнения использовались данные о выживаемости 346 больных, получавших непрерывную в/в инфузию эпопростенола [39]. Среди больных, лечившихся бозентаном, выживаемость за 1 год составила 97 % и за 3 года – 87 %. Среди больных, леченных эпопростенолом, она была 91 % и 75 % за 1 и 3 года, соответственно.

Демографические, клинические и гемодинамические показатели больных, получавших бозентан и эпопростенол, значительно различались. Поэтому, чтобы исключить влияние на выживаемость других факторов, были сформированы две подгруппы, подобранные по демографическим и исходным гемодинамическим показателям. Кривые выживаемости Каплана-Мейера для бозентана и эпопростенола были почти идентичными. Это позволило заключить, что бозентан так же, как и простагландин (эпопростенол), значительно улучшает выживаемость больных ИЛАГ III ФК.

Бозентан (Траклер®) разрешен в США, Канаде и Японии для лечения ИЛАГ и ЛАГ, связанной

с коллагенозами, у больных с III-IV ФК. В странах Европейского Союза бозентан разрешен для лечения лишь ИЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с СС у больных с III ФК.

Ситаксзентан (sitaxsentan) является селективным блокатором ЭТА. Его селективность в отношении ЭТА более чем в 6500 раз выше, чем в отношении ЭТВ. Ситаксзентан отличается высокой биодоступностью (>90 %) и длительным действием (период полужизни ~ 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 обнаруживают у 10 % больных, получавших ситаксзентан в дозе 300 мг/сут. и ни у одного из больных – в дозе 100 мг/сут. [1,9,33,34,40].

Как ингибитор печеночных изоферментов CYP-2C9 ситаксзентан может оказывать существенное влияние на метаболизм варфарина, который часто используется при лечении больных ЛАГ. В результате взаимодействия этих препаратов увеличивается МНИ или протромбиновое время, что может потребовать уменьшения дозы антикоагулянта. Клиническое значение взаимодействия ситаксзентана с другими лекарственными препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента CYP-2C9, исследовано недостаточно.

Ситаксзентан изучали в двух в рандомизированных, контролируемых, клинических исследованиях. В 12-недельном, плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-1 (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) [40] оценивали эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (100 мг/сут. и 300 мг/сут.) у 178 больных ИЛАГ и ассоциированными формами ЛАГ.

Обе дозы ситаксзентана вызывали значительное увеличение расстояния, при Т6мх, причем терапевтический эффект не зависел от дозы препарата: в конце исследования +35 м и +33 м для 100 мг/сут. и 300 мг/сут. по сравнению с плацебо, соответственно. Ситаксзентан чаще понижал ФК (30 %) по сравнению с плацебо (15 %) и значительно уменьшал частоту клинического ухудшения – 1 % vs 5 % на плацебо. Обе дозы ситаксзентана в одинаковой мере уменьшали ЛСС и увеличивали СВ. На фоне плацебо ЛСС росло, а СВ не менялся.

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

В 18-недельном, плацебо-контролируемом исследовании STRIDE-2 [41] двойным слепым методом изучали эффективность и безопасность двух доз ситаксзентана (50 мг/сут. и 100 мг/сут.) у 247 больных ЛАГ II-IV ФК. Одна группа больных получала плацебо, вторая – ситаксзентан в дозе 50 мг/сут., третья – ситаксзентан в дозе 100 мг/сут.

и четвертая – бозентан в дозе 250 мг/сут. (по открытому протоколу).

Влияние ситаксзентана в дозе 50 мг/сут. на результаты Т6мх и ФК больных не отличалось от влияния плацебо. В дозе 100 мг/сут. препарат вызывал значительное увеличение расстояния (+31 м к концу исследования по сравнению с плацебо), причем этот эффект был сравним с эффектом бозентана в дозе 125 мг 2 раза в сутки (+30 м). Повышение ФК больных при лечении ситаксзентаном (100 мг/сут.) или бозентаном (250 мг/сут.) наблюдалось реже, чем при назначении плацебо (2 % и 9 % соответственно vs 13 %).

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

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

Амбризентан (ambrisentan) – селективный блокатор ЭТА, но его селективность в отношении ЭТА значительно меньше, чем у ситаксзентана (77: 1). Высокая биодоступность амбризентана и длительный период полужизни в плазме крови (9–15 час) позволяют назначать его per os 1 раз в сутки. Достоинством амбризентана является то, что он реже вызывает поражение печени, чем бозентан и ситаксзентан (3,1 %), причем частота поражения печени не зависит от дозы препарата. Амбризентан также клинически значимо не взаимодействует с варфарином и другими антикоагулянтами прямого действия [1,9,42].

Эффективность и безопасность различных доз амбризентана двойным слепым методом изучались в одном рандомизированном исследовании. Результаты этого исследования указывают на перспективность использования амбризентана при лечении различных форм ЛАГ. ФК и показатели Т6мх в одинаковой мере улучшились при назначении амбризентана в дозе от 2,5 мг/сут. до 10 мг/сут. Степень снижения ЛСС зависела от дозы амбризентана и была наибольшей при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. Степень снижения СрДЛА (в среднем на 4,3 мм рт.ст.) не различалась при назначении амбризентана в дозе от 1 мг/сут. до 5 мг/сут. и составляла в среднем 13,3 мм рт.ст. при назначении препарата в дозе 10 мг/сут. ФК и показатели пробы 6мх в одинаковой мере улучшались при назначении амбризентана в дозе 2,5–10 мг/сут [42].

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

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

Ингибиторы ФДЭ 5 типа. Учитывая данные о недостаточном образовании NO эндотелием ЛА при ЛАГ, предпринимались попытки восполнить его дефицит, вводя его извне или назначая его донаторы. Но более перспективным оказалось назначение высокоселективных ингибиторов ФДЭ 5 типа, которые тормозят инактивацию циклического гуанозинмонофосфата и тем самым усиливают расслабляющее действие эндогенного NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

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

В 90-е годы прошлого века появились первые сообщения о том, что ингибитор ФДЭ 5 типа силденафил способен значительно уменьшать ЛСС и СрДЛА у больных ЛАГ. В дальнейшем предприняты попытки использовать силденафил при лечении не только ИЛАГ, но и вторичных форм заболевания. По данным различных исследователей, силденафил эффективно снижает повышенное ДЛА у больных ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами и ВИЧ-инфекцией, а также у больных ХОБЛ, интерстициальной болезнью легких, повторными ТЭ ЛА или приемом анорексигенов ЛАГ [1,9,45].

Длительные эффекты силденафила изучались в единичных, рандомизированных исследованиях. Для изучения клинической эффективности силденафила двойным слепым методом в рандомизированном, перекрестном исследовании в сравнении с плацебо в исследование были включены 22 больных первичной (идиопатической) ЛАГ II или III ФК. После рандомизации больные получали силденафил в дозе 25–100 мг 3 раза в сутки или плацебо. Через 6 нед. терапию меняли на альтернативную [45].

Время выполнения ФН на тредмиле при лечении силденафилом увеличилось на 44 % ($p < 0,0001$); одышка и слабость по данным опросника значительно уменьшались; 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 ЛАГ II или III ФК (средний возраст 49 ± 15 лет). В исследовании участвовали больные как ИЛАГ, так и ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами или коррегированными врожденными пороками сердца со сбросом слева направо [46].

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 сутки). После 12 нед. терапии расстояние в Т6мх увеличилось по сравнению с исходным значением во всех трех группах больных, лечившихся силденафилом, — в среднем на 45 м, 46 м и 50 м при назначении его в дозе 60 мг/сут., 120 мг/сут. и 240 мг/сут., соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений). При назначении силденафила во всех изучавшихся дозах достоверно снизилось СрДЛА, понизился ФК. Например, при лечении силденафилом ФК снизился у 41 % больных и повысился у 3 %; у получавших плацебо ФК снизился у 10 % и увеличился у 13 %.

У 222 больных ЛАГ, которые продолжали получать монотерапию силденафилом в течение 1 года, расстояние, преодолеваемое больным в Т6мх увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем на 51 м. У больных, первоначально получавших плацебо, после его замены на силденафил, это расстояние увеличилось по сравнению с исходным значением в среднем на 42 м.

На втором этапе исследования 259 больных наблюдались в течение до 1 года. К концу года в живых оставались 94 % больных, лечившихся силденафилом.

Учитывая одинаковую клиническую эффективность трех различных доз силденафила, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration) разрешило использовать силденафил при лечении ЛАГ в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Силденафил (Ревацио®) рекомендуется для лечения ЛАГ у больных II или III ФК. Клинический эффект силденафила у больных ЛАГ IV не изучался. Тем не менее, отдельные наблюдения дают основание использовать его в комбинации с простаноидами (эпопростенолом или илопростом) для лечения тяжелой ЛАГ.

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

Недавно были опубликованы результаты 16-недельного исследования SERAPH (Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary hypertension), в котором сравнивали эффекты силденафила и бозентана у 26 больных ИЛАГ или ЛАГ, ассоцииро-

ванной с коллагенозами. Силденафил назначали в дозе 50 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед., а затем его дозу повышали до 50 мг 3 раза в сутки. Бозентан назначали в дозе 62,5–125 мг 2 раза в сутки [47].

После 16 нед терапии расстояние при Т6мх увеличилось в одинаковой степени у лечившихся силденафилом и бозентаном. Время выполнения ФН на тредмиле в группе силденафила увеличилось в большей степени, чем в группе бозентана. Качество жизни (КЖ) улучшалось на фоне терапии силденафилом и не изменялось на фоне лечения бозентаном. В отличие от бозентана терапия силденафилом сопровождалась увеличением СВ и уменьшением массы миокарда ПЖ, а также содержания мозгового МНУП.

Учитывая результаты исследования SERAPH, а также то, что силденафил не лишен гепатотоксичности, его можно рассматривать как более полезный и безопасный, чем бозентан, препарат для длительного лечения ЛАГ у больных с II или III ФК.

В настоящее время наряду с силденафилом доступны два селективных ингибитора ФДЭ 5 типа — тадалафил и варденафил. Тадалафил (Сиалис®) оказывает значительно более продолжительное действие, чем силденафил и варденафил. Период полужизни тадалафила в плазме крови составляет 18–22 ч, а действие у большинства мужчин продолжается до 36 ч. Биодоступность тадалафила составляет > 80 %, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя. Варденафил (Левитра®) является более сильным и более селективным ингибитором ФДЭ 5 типа, чем силденафил и тадалафил. По силе торможения активности ФДЭ 5 типа он примерно в 10 раз превосходит силденафил и тадалафил. Благодаря большей селективности варденафил не вызывает совсем (или редко) нарушения цветоощущения и угнетения сперматогенеза, которые связаны с подавлением активности ФДЭ 6 типа

и ФДЭ 11 типа соответственно. Длительность действия варденафила и силденафила одинаковые. Биодоступность варденафила составляет ~ 20 %, причем его всасывание (в отличие от силденафила) не зависит от приема пищи и алкоголя.

Таким образом, новые селективные ингибиторы ФДЭ 5 типа тадалафил и варденафил имеют определенные преимущества перед силденафилом. Тем не менее, первые попытки использовать селективные ингибиторы ФДЭ 5 типа в лечении больных ЛАГ в конце прошлого столетия были связаны с силденафилом. Тадалафил и варденафил в рандомизированных исследованиях при ЛАГ, насколько известно не изучались.

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 как простаноиды, блокаторы ЭТ-рецепторов и ингибиторы ФДЭ 5 типа. Эти лекарственные препараты являются более селективными легочными вазодилататорами, чем АК, которые традиционно используются при лечении ЛАГ. В отличие от АК простаноиды, блокаторы ЭТ-рецепторов и ингибиторы ФДЭ 5 типа не оказывают кардиодепрессивного действия, а потому значительно безопаснее при длительной терапии у больных ЛАГ, у которых часто имеется дисфункция ПЖ и снижено системное артериальное давление.

Несмотря на появление более селективных легочных вазодилататоров, традиционная терапия сохраняет свои позиции при ЛАГ. Большая часть больных тяжелой ЛАГ, принимавших участие в рандомизированных, контролируемых исследованиях по изучению эффективности и безопасности простаноидов, блокаторов ЭТ-рецепторов или ингибиторов ФДЭ 5 типа, в качестве базисной терапии получали АК, непрямые антикоагулянты, дигоксин и оксигенотерапию.

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. Eur Heart J 2004; 25(24): 2243–78.
2. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. JACC 2004; 12: 40S–7.
3. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. London and New York 2005.
4. Gabbay E, Reed A, Williams TJ. Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension: an Australian perspective in 2006. Intern Med J 2007; 37: 38–48.
5. Simonneau G, Gali N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. JACC 2004; 12: 5S–12.
6. Rich S. (ed.). Primary pulmonary hypertension. Executive summary from World symposium. Primary pulmonary hypertension 1998. Evian, France, WHO, 1998.
7. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with in primary pulmonary hypertension. Results from a National Prospective Registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343–9.
8. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 78S–92.
9. Badesch DB, Ahman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary artery hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 35S–62.
10. Rich S, Seiditz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest 1998; 114: 787–92.
11. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70: 580–7.
12. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high dosed of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 76–81.
13. Frank H, Mlczech J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. Chest 1997; 112: 714–21.
14. Fortin TA, Tapson VF. Intravenous prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. In: Pulmonary circulation. Diseases

- and their treatment. Peacock A.J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London "Arnold" 2004; 255–67.
15. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485–91.
 16. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301.
 17. Badesch D, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–34.
 18. McLaughlin VV, Genther DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273–7.
 19. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, et al. Primary pulmonary hypertension: Improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *JACC* 1997; 30: 343–9.
 20. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–82.
 21. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival. *JACC* 2002; 40: 780–8.
 22. McLaughlin VV. Oral and subcutaneous prostacyclin analogs. In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment*. Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London "Arnold" 2004; 278–82.
 23. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–4.
 24. Leuchte HH, Behr J. Iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 215–23.
 25. Hsu HH, Rubin ZLJ. Iloprost inhalation solution for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 6: 1921–30.
 26. Olschewski H, Seeger W. Inhaled iloprost. In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment*. Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London "Arnold" 2004; 268–77.
 27. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. for the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
 28. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866–70.
 29. Ono F, Nagaya N, Kyotani S, et al. Hemodynamic and hormonal effect of beraprost sodium, an oral active prostacyclin analogue, in patients with secondary precapillary pulmonary hypertension. *Circulat J* 2003; 67: 375–8.
 30. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JACC* 1999; 34: 1188–92.
 31. Galie N, Humbert M, Vachiary J-L, et al., for the Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JACC* 2002; 39: 1496–502.
 32. Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin V, et al., for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2003; 41: 2119–25.
 33. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary artery hypertension. *JACC* 2004; 43(Suppl.S): 62S–7.
 34. Helmersen D, Channick RN, Rubin L. Endothelin receptor antagonists. In: *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment*. Peacock A. J., Rubin L. J. (eds). Second edition. London "Arnold" 2004; 294–301.
 35. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
 36. Badesch DB, Bodin F, Channick RN, et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary artery hypertension. *Curr Ther Res* 2002; 63: 227–46.
 37. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary artery hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
 38. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with pulmonary artery hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–9.
 39. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary artery hypertension treated with first-line oral bosentan compared with historic cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025–30.
 40. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary artery hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–7.
 41. Barst RJ, Langleben D, Langleben D, et al. Treatment of pulmonary artery hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *JACC* 2006; 47: 2049–56.
 42. Galia N, Badesch DB, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary artery hypertension. *JACC* 2005; 46: 529–35.
 43. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Heart J* 2004; 24: 353–9.
 44. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, et al. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2006; 48: 1433–7.
 45. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *JACC* 2004; 43: 1149–53.
 46. Galia N, Ghofrani HA, Torbicki A. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–57.
 47. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1292–7.

Поступила 14/02–2008