

## В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова ИЛОПРОСТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины»

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это синдром, который может иметь как идиопатический характер, так и являться следствием целого ряда заболеваний. ЛАГ характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности.

В 2008 году Американским обществом кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, AHA) принято соглашение по ведению больных с ЛАГ [1], основные положения которого соответствуют рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [2].

Согласно соглашению экспертов, диагноз ЛАГ правомерен, если среднее давление в легочной артерии превышает 25 мм рт. ст. в покое при давлении заклинивания в легочных капиллярах  $\leq 15$  мм рт. ст., измеренных с помощью катетеризации легочной артерии, и легочном сосудистом сопротивлении  $>3$  мм рт. ст./л/мин (или единиц Вуда).

Авторы соглашения рекомендуют ориентироваться на классификацию легочной гипертензии, предложенную экспертами ВОЗ в 1998 г. и пересмотренную в 2003 г. [3, 4]. Согласно этой классификации выделяют пять групп вариантов легочной гипертензии (таблица).

Таким образом, варианты «классической» легочной гипертензии, подразумевающие первичное вовлечение легочного артериального русла и правых отделов сердца, объединены в I группу под названием «легочная артериальная гипертензия» (ЛАГ). Авторы обращают внимание врачей на то, что этот термин не является синонимом термина «легочная гипертензия» вообще, а рассматривается как одна из разновидностей легочной гипертензии.

У большинства пациентов с ЛАГ причиной увеличения давления в малом круге кровообращения является ремоделирование сосудистой стенки (избыточная пролиферация клеток, гиперплазия интимы, гипертрофия мышечного слоя стенки, нарушения механизмов апоптоза, воспалительные и фибротические изменения, тромбоз *in situ*). Важным звеном в патогенезе ЛГ является дисфункция эндотелия, которая проявляется нарушением баланса между концентрацией простагландинов (PG) с уменьшением продукции  $PGI_2$  (простациклина), оказывающего вазодилатирующий, антипролиферативный, цитопротективный и антиагрегационный эффекты, и увеличением синтеза тромбксана и эндотелина-1, обладающих противоположными свойствами. Это приводит к вазоконстрикции, увеличению легочно-артериального сопротивления и ухудшению кровотока в легочных сосу-

дах. В связи с этим применение простагландинов, а также антагонистов эндотелиновых рецепторов, рассматривается как новое направление в терапии легочной гипертензии. Не меньшее значение имеет и перегрузка мышечных клеток легочных артерий кальцием. Учитывая это, блокаторы кальциевых каналов считаются препаратами первого ряда для пациентов с ЛАГ.

Базисная терапия ЛАГ включает препараты, снижающие давление в малом круге кровообращения: антагонисты кальция, простагландины, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы.

Благодаря действию на ключевые патогенетические факторы, центральное место в лечении больных с ЛАГ заняли простагландины и их аналоги.

Первая специфическая терапия легочной гипертензии была проведена длительным внутривенным введением простаглицина (эпопростенола) в США, которая разбила предшествующий терапевтический нигилизм и вновь привлекла научный интерес к проблеме легочной гипертензии.

Простаглицин является одним из продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, которая входит в структуру мембран клеток различных тканей. Вместе с тем, установлено, что значительная часть простаглицина образуется непосредственно эндотелиальными клетками сосудистой стенки и взаимодействует с парными протеиновыми рецепторами G на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к активации аденилатциклазного механизма и в конечном итоге через увеличение внутриклеточной цАМФ — к дилатации сосудов. Кроме вазодилатирующего эффекта простаглицин и  $PGE_1$  обладают антипролиферативными, цитопротективными, антиагрегационными свойствами. Эти вещества не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвращают (замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них.

В настоящее время для лечения ЛГ используются эпопростенол, трепростинил, илопрост. На украинском рынке препараты данной группы представлены алпростадиллом и илопростом.

Эпопростенол (синтетический аналог  $PGI_2$ ) и алпростадил ( $PGE_1$ ) — это первые препараты, которые в 80-х годах начали использовать для лечения больных ЛАГ. Эпопростенол является предпочтительным препаратом для лечения больных с IV классом ФК NYHA [5]. На сегодняшний день, благоприятное влияние применения эпопростенола на качество жизни и выживаемость больных было подтверждено в одном из рандомизированных исследований [6]. Вместе с тем, применение эпопростенола и алпростадилла имеет ряд ограничений, что в первую очередь связано с их фармакокинетическими характеристиками: короткий период полужизни (эпопростенол — 12–15 мин, алпростадил — 3 мин),

## Современная классификация легочной гипертензии

**Группа 1: ЛАГ**

Идиопатическая

Семейная

Ассоциированная с:

склерозирующим васкулитом

врожденным системно-легочным шунтом

портальной гипертензией

ВИЧ-инфекцией

лекарственными средствами и токсинами, другими состояниями – заболеваниями щитовидной железы, гликогенозом, болезнью Гоше, наследственной геморрагической телеангиэктазией, гемоглобинопатиями, миелопролиферативными нарушениями, спленэктомией

Ассоциированная с выраженным вовлечением в патологический процесс вен и капилляров

Легочная вено-окклюзионная болезнь

Легочный капиллярный гемангиоматоз

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

**Группа 2: Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца**

Заболевание левого предсердия или желудочка

Заболевание клапанов левых отделов сердца

**Группа 3: ЛАГ, ассоциированная с заболеванием легких и/или гипоксемией**

Хроническое обструктивное заболевание легких

Интерстициальная болезнь легких

Нарушения дыхания во сне

Нарушения вследствие альвеолярной гиповентиляции

Хроническое пребывание в условиях больших высот

Аномалии развития

**Группа 4: ЛАГ вследствие хронического тромботического и/или эмболического заболевания**

Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий

Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий

**Группа 5: Прочее**

Саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфоангиомиоматоз, сдавление легочных сосудов (аденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастинит)

инактивирование в кислой желудочной среде. Поэтому введение этих препаратов осуществляется только в виде внутривенной инфузии. Возможность введения препарата только при помощи центрального венозного катетера связана с развитием серьезных осложнений: тромбозы, катетер-связанное инфицирование. Кроме того, при использовании эпопростенола могут развиваться такие побочные эффекты, как боль, диарея, системная гипотензия, тахифилаксия. Поэтому, учитывая путь введения эпопростенола, индивидуальный подбор доз препарата эксперты АСС/АНА рекомендуют ограничить его применение и использовать препарат только в специализированных центрах с достаточным опытом по его применению с постоянным наблюдением за пациентами.

Трепростинил — это первый аналог простаглицина, предназначенный не только для внутривенного, но и подкожного введения. Это более стабильный препарат — период полувыведения составляет 4,5 часа. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была доказана его эффективность на функциональные возможности пациентов у больных ЛАГ [7]. В 2002 г. был одобрен в виде подкожных инъекций FDA для лечения легочной артериальной гипертензии с СН II–IV ФК, а в 2004 г. — и в виде внутривенных инфузий (при СН II–III ФК, а также в случае непереносимости подкожных инъекций).

Илопрост (**Ventavis®** компании **Bayer-Schering**) — аналог простаглицина — первый простаглицин, который выпускается в ингаляционной форме. Кроме того, возможно внутривенное введение препарата. Илопрост связывается с рецепторами на оболочке гладкомышечных клеток и активирует протеинкиназу А через аденилмонофосфатный путь. Активирование протеинкиназы А приводит к уменьшению свободного внутриклеточного кальция и, как следствие, вазодилатации. По сравнению с эпопростенолом илопрост является более сильным вазодилататором. При ингаляции препарата давление в легочной артерии снижается на 10–20 % уже с первых минут. Длительность действия илопроста составляет 60–120 мин [8], поэтому в течение суток необходимо провести 6–9 ингаляций. Ингаляция осуществляется при помощи портативных ультразвуковых небулайзеров.

Илопрост обладает не только вазодилатирующим, но антипролиферативным, противовоспалительным действием, снижает агрегацию тромбоцитов.

Ингаляционная форма илопроста может использоваться не только как лечебная процедура, но и как диагностическая — при проведении острой пробы [9].

Эффективность илопроста была доказана в исследовании М. М. Ноерер (2000): при назначении препарата в течение 1 года больным с идиопатической легочной гипертензией отмечали улучшение переносимости физической нагрузки и снижение давления в легочной

артерии [10]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании проведенном в 2002 году Н. Olschewski и соавт. было показано значительное и достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке на фоне приема илопроста по сравнению с плацебо [11]. В исследовании участвовали больные с легочной гипертензией различной этиологии (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, с приемом анорексигенных веществ, с неоперабельной хронической тромбоэмболией легочных артерий). Препарат применялся ингаляционно. Через три месяца в группе больных, применявших илопрост, было отмечено снижение ФК на 1 уровень и улучшение теста 6-минутной ходьбы, как минимум, на 10 % при отсутствии признаков клинического ухудшения, а влияние препарата на результаты теста 6-минутной ходьбы выразились в их увеличении в среднем на 36 м ( $p=0,007$ ). В исследовании Н. Olschewski и соавт. было показано, что применение илопроста в виде ингаляции в суточной дозе 50–200 мг приводит к повышению качества жизни пациентов, улучшению клинической картины заболевания у больных ПЛГ уже через 3 месяца лечения [12].

С сентября 2003 илопрост был одобрен для лечения ЛАГ в Европе, а в 2004 году препарат одобрен FDA (США) для лечения тяжелой легочной гипертензии (при СН III–IV ФК).

В Австралии илопрост рекомендован в 2004 году для лечения умеренной и тяжелой идиопатической легочной гипертензии, а также ЛГ ассоциированной с хронической неоперабельной тромбоэмболией легочных артерий.

С. F. Opitz et al. (2005) провели исследование по влиянию илопроста на выживаемость больных с идиопатической легочной гипертензией: согласно полученным данным, выживаемость пациентов без клинически значимых событий (т.е. без необходимости в трансплантации, начале постоянной внутривенной терапии или добавления в схему лечения пероральных препаратов) на терапии илопростом составила 53 %, 29 % и 20 % в течение 1, 2 и 3 лет лечения, соответственно, а выживаемость в целом (вне зависимости от наличия значимых событий) — 79 %, 70 % и 59 % в течение 1, 2 и 3 лет лечения, соответственно, что превышало цифры прогнозируемой экспертами выживаемости в эти сроки (68 %, 55 % и 46 %, соответственно, согласно расчетам) [13].

Недавно было проведено многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (V. V. McLaughlin et al., 2006), в котором к лечению бозентаном был добавлен илопрост. Такая комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия бозентаном, и хорошо переносилась больными [14].

В исследовании Alisa Limsuwan и соавт. (2009) было показано, что илопрост можно использовать для проведения вазореактивного теста детям с тяжелой легочной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Определяли степень риска проведения оперативного лечения этих пороков [15].

В Германии применили илопрост для снижения легочной гипертензии больным после операции на митраль-

ном клапане [16]. При этом сравнивали ингаляционную терапию илопростом и стандартную для кардиохирургических больных внутривенную терапию нитроглицерином. В ходе исследования оценивали показатели системной и легочной гемодинамики с помощью транспищеводной эхокардиографии и катетеризации легочной артерии. В группе больных, получавших илопрост, отключение от аппарата искусственного кровообращения (АИК) прошло успешно и с первой попытки. В контрольной группе троих человек пришлось повторно подключать к АИК, а затем повторно отключать с помощью реанимационных препаратов. У больных, принимавших ингаляционный илопрост после отключения от АИК, снизился показатель легочно-артериального сопротивления ( $208\pm 108$  по сравнению с  $422\pm 62$  дин.с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>,  $p<0,05$  в контрольной группе), увеличилась фракция выброса правого желудочка ( $29\pm 3$  % по сравнению с  $22\pm 5$  %,  $p<0,05$ ), улучшился систолический показатель ( $27\pm 7$  по сравнению с  $18\pm 6$  мл/м<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ) и снизился транспульмонарный градиент ( $10\pm 4$  по сравнению с  $16\pm 3$  мм рт. ст.,  $p<0,05$ ).

За последние 2 года было проведено три неконтролируемых исследования на небольших группах больных с тяжелой легочной гипертензией, которым назначали ингаляционный илопрост. Легочная гипертензия у этих больных была ассоциирована или с CREST-синдромом, или с заболеваниями легких. В результате, кроме улучшения гемодинамических показателей (уменьшение давления в легочной артерии), отмечали увеличение сатурации кислорода в крови [17]. Данный эффект связывают с тем, что при использовании илопроста, в отличие от других простаноидов, не отмечается ухудшение вентиляционно-перфузионного соотношения, так как происходит селективное расширение легочных артерий в хорошо вентилируемых участках легких. Кроме того, несмотря на достаточно длительную терапию илопростом (два года), не было зафиксировано ни одного случая тахифилаксии.

Различными исследованиями была подтверждена хорошая переносимость илопроста. Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами терапии был кашель, покраснение лица, тризмы. Головокружение и снижение артериального давления при использовании илопроста встречаются значительно реже, чем при использовании других простагландинов. Препарат не обладает канцерогенным и тератогенным действием.

Таким образом, доказана необходимость назначения простаноидов больным с легочной артериальной гипертензией. Илопрост имеет ряд преимуществ перед другими препаратами данной группы. В первую очередь, это возможность ингаляционного пути введения и более длительный терапевтический эффект, что позволяет использовать его 6–9 раз в сутки. Илопрост вызывает селективную вазодилатацию сосудов легких, улучшает вентиляционно-перфузионное соотношение, что приводит к повышению сатурации кислорода. Кроме того, при использовании илопроста не было зарегистрировано ни одного случая тахифилаксии. За счет воздействия на ключевые факторы патогенеза ЛАГ применение илопроста существенно увеличивает сроки выживаемости больных.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension* [Текст] / Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension ACC и АНА (2009) A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53, № 17. — P. 1573–1619.
2. *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.* — Vol. 25. — P. 2243–2278.
3. *Simonneau, G.* Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension [Text] / Simonneau G. et al. // *JACC.* — 2009. — Vol. 54, № 1. — P. 43–54.
4. *Официальный сайт Третьего всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Third World Symposium on Pulmonary Hypertension)* — Венеция, Италия, 2003 г.: [http://www.phassociation.org/Medical/Advances\\_in\\_PH/Autumn\\_2003/recap.asp](http://www.phassociation.org/Medical/Advances_in_PH/Autumn_2003/recap.asp).
5. *Матвиенко, О. О.* Современные представления о роли простагландинов в лечении больных легочной гипертензией [Текст] / О. О. Матвиенко, Т. В. Мартынюк, И. Е. Чазова // *Consilium medicum : журнал доказательной медицины для практикующих врачей.* — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 43–54.
6. *McLaughlin, V. V.* Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of eprostenol therapy [Text] / V. V. McLaughlin et al. // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 1477–1482
7. *Simonneau, G.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Text] / G. Simonneau et al. // *Am. J. Respir. Crit.* — 2002. — Vol. 165. — P. 800–804.
8. *Olschewski, H.* Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension [Text] / H. Olschewski et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 124. — P. 820–824.
9. *Marius, M.* A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension [Text] / M. Marius et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 1. — P. 176–182.
10. *Hoepfer, M. M.* Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue [Text] / M. Hoepfer et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 1866–1870.
11. *Olschewski, H.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. [Text] / H. Olschewski et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 322–329.
12. *Olschewski, H.* Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group [Text] / H. Olschewski et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 435–443.
13. *Opitz, C. F.* Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [Text] / C. F. Opitz et al. // *Eur Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1895–1902.
14. *McLaughlin, V. V.* Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension [Text] / V. V. McLaughlin et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 174, № 11. — P. 1257–1263.
15. *Limsuwan, A.* Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease [Text] / A. Limsuwan et al. // *Catheterization and Cardiovasc. Intervent.* — 2009. — Vol. 73, № 1. — P. 98–104.
16. *Rex, S.* Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial [Text] / S. Rex et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2008. — Vol. 52. — P. 65–72.
17. *Olschewski, H.* Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension [Text] / H. Olschewski // *Eur. Respir. Rev.* — 2009. — Vol. 111, № 18. — P. 29–34.