

В. К. Гаврисюк, Е. А. Меренкова, А. И. Ячник
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИЛОПРОСТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ III И IV СТАДИИ

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

В августе 2009 года экспертами Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества было рекомендовано Руководство по диагностике и лечению легочной гипертензии (Eur. Heart J., 2009, Aug. 27).

В руководстве изложена классификация легочной гипертензии (ЛГ), предложенная на 4-м Всемирном симпозиуме по ЛГ в 2008 году в Dana Point (Калифорния). Группировка ЛГ содержит незначительные изменения, внесенные в классификацию, принятую на 3-м Всемирном симпозиуме по ЛГ в Венеции в 2003 г. В частности, ЛГ вследствие легочной вено-окклюзионной болезни и гемангиоматозе выделена из группы больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в отдельную подгруппу.

Особое место в классификации занимает 3-я группа больных с ЛГ, ассоциированной с болезнями легких и/или гипоксемией. Это единственная группа заболеваний, при которых ЛГ развивается не в связи с непосредственным поражением сосудов легких, а вследствие компенсаторной и биологически целесообразной реакции — гипоксической вазоконстрикции.

Сохранение оптимального вентиляционно-перфузионного баланса — важнейшее условие обеспечения эффективного газообмена. В тех участках легких, где наблюдается гиповентиляция, необходимо ограничить объем кровотока. Эту функцию выполняет гипоксическая вазоконстрикция — рефлекс Эйлера-Лильебранда.

Необходимо отметить, что гипоксическая вазоконстрикция — это физиологическая реакция, она непрерывно функционирует в здоровом организме. В зависимости от положения тела в тех или иных участках легких возникает физиологическая гиповентиляция (в вертикальном положении — в базальных сегментах, в положении лежа на спине — в задних сегментах и т.д.). При заболеваниях легких, сопряженных с нарушениями вентиляционной функции легких, уровень гиповентиляции многократно превышает физиологический. В связи с этим и гипоксическая вазоконстрикция выражена в значительно большей степени, что приводит к небольшому (на 5–7 мм рт. ст.) повышению давления в легочной артерии.

Кроме того, и сама ЛГ выполняет компенсаторные функции. Малый круг кровообращения — это система низкого давления — систолическое давление, как правило, не превышает 25 мм рт. ст. Расстояние от базальных отделов легких до вершины у здорового человека — в среднем 30 см. Это означает, что давление в сосудах

базальных отделов в диастолу равно гравитационному давлению столбика крови высотой 30 см вод. ст., что составляет примерно 22 мм рт. ст. А систолическое давление — 25 мм. Это означает, что кровяное давление на вершине близко к нулю.

При недостаточной функции легких в вентиляцию включаются так называемые резервные зоны, которые в норме не функционируют (J.B. West). Для того чтобы в этих зонах газообмен был эффективным, нужен достаточный объем кровотока. А мы только что убедились, что малый круг — это система низкого давления. Для функционирования резервных зон необходим прирост давления, который как раз и обеспечивает ЛГ.

Таким образом, гипоксическая вазоконстрикция в ответ на альвеолярную гиповентиляцию при заболеваниях легких вызывает невысокую ЛГ, но вместе с тем является биологически целесообразной реакцией. В связи с этим любые медикаментозные вмешательства, направленные на снижение давления в легочной артерии вазоактивными средствами, приводят к увеличению степени гипоксемии.

В международном соглашении GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2008) вазодилататорам посвящено 15 строк [4]. Ниже приведен их дословный перевод.

«Вазодилататоры. Мнение о том, что легочная гипертензия при ХОЗЛ связана с неблагоприятным течением заболевания, обусловило попытки уменьшить посленагрузку на правый желудочек, увеличить сердечный выброс и за счет этого улучшить доставку тканям кислорода. Проведена оценка применения многих препаратов, включая ингаляцию оксида азота, однако результаты вызвали разочарование. Применение вазодилататоров сопровождается ухудшением газового состава крови вследствие повреждения гипоксической регуляции вентиляционно-перфузионного баланса, в связи с чем эти препараты *противопоказаны* при ХОЗЛ».

Вместе с тем, в поздних стадиях ХОЗЛ гипоксическая вазоконстрикция принимает генерализованный характер, обуславливает значительное увеличение давления в легочной артерии и развитие правожелудочковой сердечной недостаточности вследствие перегрузки сопротивлением, что существенно ухудшает прогноз заболевания. Таким образом, проблема легочной гипертензии приобретает актуальность у больных ХОЗЛ III–IV стадии.

В последние годы в лечении больных с ЛАГ все шире применяются препараты так называемой специфической терапии — простаноиды, антагонисты эндотелиновых рецепторов и фосфодиэстеразы 5 типа. Благодаря действию на ключевые патогенетические факторы, цен-

тральное 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.

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.

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 функциональным классом по классификации NYHA [1]. На сегодняшний день благоприятное влияние применения эпопростенола на качество жизни и выживаемость больных было подтверждено в одном из рандомизированных исследований [10]. Вместе с тем, применение эпопростенола и алпростадил имеет ряд ограничений, что в первую очередь связано с их фармакокинетическими характеристиками: короткий период полужизни (эпопростенол — 12–15 мин, алпростадил — 3 мин), 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 только в специализированных центрах 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 в отношении функциональных возможностей больных с ЛАГ [18]. 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 содержания 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 [12], поэтому в течение суток необходимо провести 6–9 ингаляций. Ингаляция осуществляется при помощи портативных ультразвуковых небулайзеров.

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

Эффективность илопроста была неоднократно доказана в многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [9, 11–17].

Вазодилатация в условиях альвеолярной гипоксии без нарушений вентиляционно-перфузионного баланса возможна лишь при параллельном улучшении вентиляции, диффузионной способности легких или легочного кровотока, что предупреждает возможное увеличение степени гипоксемии и гиперкапнии. Необходимо учесть, что вазоконстрикция и бронхообструкция во многом характеризуются общностью механизмов развития. Кроме того, можно ожидать, что улучшение микроциркуляции вследствие антиагрегационного эффекта простаглицина будет вызывать повышение диффузионной способности легких. Все это может нивелировать ухудшение вентиляционно-перфузионных отношений, обусловленное вазодилатацией.

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы было изучение влияния илопроста на степень гипоксемии и гиперкапнии с комплексной оценкой гемодинамики малого круга, вентиляционной и диффузионной способности легких у больных ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения.

Материал и методы исследования

Обследовано 25 больных с легочной гипертензией: мужчин — 16, женщин — 9; возраст — от 23 до 70 лет). У 15 пациентов диагностировано ХОЗЛ: III стадии — у 9, IV — у 6. Легочная недостаточность II степени наблюдалась у 12 больных, III степени — у 3. Признаки хронического легочного сердца в виде периферических отеков отмечались в 4 случаях. Группу сравнения составили 10 пациентов с ЛАГ (идиопатическая легочная гипертензия — 8, системная склеродермия — 1, смешанное диффузное заболевание соединительной ткани — 1). Уровень физической активности у всех больных с ЛАГ соответствовал III ФК по классификации NYHA.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате Xario Toshiba (2008) в двухмерном 2D режиме и в непрерывно-волновом доплере.

ровском режиме с использованием кардиологического датчика PST-375BT.

Пациентам измеряли конечно-диастолический размер правого (КДР пж) и левого (КДР лж) желудочков в 2D-режиме в апикальной четырехкамерной позиции. При исследовании в этой позиции диаметр правого желудочка в диастолу в норме не превышает 36 мм. Для получения количественной оценки дилатации ПЖ вычисляли отношение конечно-диастолической площади ПЖ к конечно-диастолической площади ЛЖ ($S_{пж} / S_{лж}$), тем самым исключая индивидуальные различия в размерах сердца. По данным A.Vieillard-Baron и соавт. [19], у здоровых добровольцев этот показатель составляет в среднем $0,48 \pm 0,12$. О значительной дилатации ПЖ свидетельствует увеличение этого показателя более 0,6, о резко выраженной дилатации ПЖ — если этот показатель равен или больше 1,0 [7].

С целью количественной оценки степени легочной гипертензии у больных с ЛАГ применяли метод Допплер-эхокардиографической оценки трикуспидальной регургитации, предложенный Yock P.G. и Popp R.L. в 1984 году [20]. При расчете величины систолического давления в легочной артерии (ЛАД сист.) используется уравнение Bernoulli: $[\text{скорость потока трикуспидальной регургитации} (V)^2 \times 4] + \text{давление в правом предсердии} (Д \text{ пп})$. Если нижняя полая вена меньше 20 мм в диаметре и коллабирует во время вдоха, величина Д пп принимается равной 5 мм рт. ст.; если диаметр нижней полой вены превышает 20 мм, но при этом наблюдается ее инспираторный коллапс, Д пп = 10 мм рт. ст.; при увеличении нижней полой вены более 20 мм без изменений ее диаметра во время вдоха Д пп = 15 мм рт. ст. [8]. У больных ХОЗЛ этот метод не использовали по следующим причинам.

У большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями легких определение величины ЛАД сист. с помощью Допплер-эхокардиографии невозможно вследствие отсутствия трикуспидальной регургитации [3, 6].

Необходимо отметить, что существенной составляющей расчетной величины ЛАД сист. является Дпп, которое определяется по приведенной выше методике. У здорового человека во время вдоха внутригрудное давление принимает отрицательное значение, что обуславливает присасывающий эффект на экстраторакальные венозные коллекторы. В связи с этим во время вдоха наблюдается частичный коллапс нижней полой вены. При повышении Дпп отмечается возрастание венозного давления, что приводит к увеличению диаметра нижней полой вены и исчезновению дыхательных колебаний ее диаметра.

У больных ХОЗЛ вследствие бронхиальной обструкции и эмфиземы наблюдается существенное повышение внутригрудного давления, которое почти никогда не принимает отрицательное значение во время вдоха, а следовательно отсутствует присасывающий эффект грудной клетки, и инспираторный коллапс нижней полой вены в большинстве случаев не регистрируется. Более того, повышение внутригрудного давления затрудняет венозный возврат крови к сердцу, что обус-

ловливает экстраторакальное депонирование крови и увеличение диаметра нижней полой вены [2].

В связи с этим, используя указанную выше методику у больных ХОЗЛ, мы в большинстве случаев получим максимальное значение Д пп (15 мм рт. ст.), что в итоге приведет к гипердиагностике ЛГ.

Показатели газового состава и кислотно-основного состояния капиллярной крови оценивали микрометодом с помощью анализатора «ABL5» фирмы «Radiometer». Анализировали следующие показатели: pH, напряжение углекислого газа (P_{aCO_2} , мм рт. ст.), напряжение кислорода (P_{aO_2} , мм рт. ст.), насыщение гемоглобина кислородом (SO_2 , %).

Состояние функции внешнего дыхания оценивали на основе анализа кривой поток-объем форсированного выдоха, бодиплетизмографии, исследования диффузионной способности легких с использованием спирометрической системы «VIASIS Healthcare GmbH» с соответствующими модулями.

По данным кривой поток-объем форсированного выдоха рассчитывали показатели форсированной жизненной емкости легких (FVC, % к должн.), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1 , % к должн.), соотношения FEV_1 / FVC (%).

Изучение структуры общей емкости легких (TLC, % к должн.) по результатам бодиплетизмографии проводили на основе анализа жизненной емкости легких (VC, % к должн.), функциональной остаточной емкости легких (ITGV, % к должн.), остаточного объема (RV, % к должн.).

Диффузионная способность легких оценивалась с использованием метода одиночного вдоха с расчетом показателя диффузии (DLCO, % к должн.) и трансферкоэффициента (KCO — отношения DLCO к величине альвеолярной вентиляции в % к должн.).

До проведения пробы пациент не принимал лекарственных препаратов. Перед тестом измеряли АД (в случае, если АД меньше 90/60 мм рт. ст., проба не проводится). Пациент в течение 10 минут отдыхал, сидя на стуле, после чего проводилось исследование газового состава крови. Затем проводили бодиплетизмографию и через 5 минут отдыха — определение диффузионной способности легких. Завершающим исследованием была эхокардиография.

Для введения илопроста использовался ультразвуковой небулайзер (фирма Gamma, модель Compact). После получения инструкций по использованию небулайзера пациент в течение 6 мин вдыхал 1 мл препарата (10 мг илопроста).

Через 20 мин после окончания введения лекарства пациента направляли на исследование газового состава крови, которое проводилось через 10 минут отдыха, то есть через 30 мин после окончания введения препарата. Затем все исследования повторялись в том же порядке: бодиплетизмография, после 5-минутного отдыха — определение диффузионной способности легких и эхокардиография. После завершения всех исследований больным было предложено совершить прогулку по коридору и попытаться дать субъективную оценку степени дыхательного дискомфорта после ингаляции препарата.

Результаты и их обсуждение

В группе больных с ЛАГ после ингаляции илопроста 1 пациент отметил значительное уменьшение степени одышки при ходьбе по коридору, у 4 больных одышка уменьшилась незначительно, у 1 пациентки после завершения исследований отмечалось головокружение и неприятные ощущения в области сердца, в 4 случаях изменений субъективного состояния больных после ингаляции не наблюдалось. В группе больных ХОЗЛ значительное уменьшение одышки после ингаляции отмечали 3 пациента, незначительное уменьшение — 7, в 5 случаях изменений степени одышки не наблюдалось.

В табл. 1 приведены показатели эхокардиографии до и после ингаляции илопроста. У больных с ЛАГ наблюдалось существенное (в среднем на 29 %) снижение уровня систолического давления в легочной артерии. Соответственно отмечалось достоверное уменьшение КДР пж, за счет увеличения венозного возврата крови к левому желудочку — увеличение КДР лж и уменьшение показателя S пж/ S лж. У больных ХОЗЛ наблюдалась аналогичная динамика показателей КДР пж, КДР лж и S пж/ S лж, что косвенно указывало на снижение уровня давления в легочной артерии за счет вазодилатирующего эффекта илопроста.

Таблица 1

Динамика показателей эхокардиографии после ингаляции илопроста ($M \pm m$)

Показатель	Исходн.	После ингаляции	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 10)					
КДР лж (см)	3,6 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,2	1,77	+0,5 $\pm$ 0,1	5,00*
КДР пж (см)	4,9 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,2	1,41	-0,4 $\pm$ 0,1	4,00*
S пж/ S лж (усл. ед.)	1,50 $\pm$ 0,16	1,18 $\pm$ 0,15	1,50	-0,32 $\pm$ 0,07	4,57*
ЛАД сист. (мм рт. ст.)	93,6 $\pm$ 8,8	65,7 $\pm$ 6,9	2,49*	-27,2 $\pm$ 3,6	7,55*
Больные ХОЗЛ (n = 15)					
КДР лж (см)	4,4 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,1	2,83*	+0,4 $\pm$ 0,1	4,00*
КДР пж (см)	4,1 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,1	2,83*	-0,4 $\pm$ 0,1	4,00*
S пж/ S лж (усл. ед.)	0,92 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,02	3,58*	-0,16 $\pm$ 0,02	8,00*

Примечание здесь и в табл. 3: * — различия статистически достоверны

Можно предположить, что уменьшение степени гипоксической вазоконстрикции у больных с альвеолярной гипоксией, характерной для ХОЗЛ, приведет к нарушению соотношения уровней вентиляции и кровотока и увеличению степени гипоксемии. Однако динамика газового состава крови, представленная в табл. 2, не подтверждает это предположение. Более того, после ингаляции илопроста наблюдалась тенденция к некоторому увеличению PaO_2 и SaO_2 . Таким образом, можно

заключить, что ингаляция илопроста в дозе 10 мкг не вызывает нарушений вентиляционно-перфузионного баланса в легких у больных ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения.

В табл. 3 представлены изменения показателей вентиляции и диффузионной функции легких, которые потенциально могут нивелировать возможное отрицательное влияние илопроста на соотношение вентиляции и кровотока.

После ингаляции илопроста наблюдалась тенденция к уменьшению общей емкости легких за счет снижения RV и ITGV, что предположительно связано с сокращением динамической гиперинфляции легких вследствие уменьшения экспираторного закрытия дыхательных путей. При этом существенных изменений показателей FVC, FEV₁ и FEV₁/FVC, указывающих на улучшение бронхиальной проходимости, не отмечалось.

Показатель DLCO после пробы с илопростом также оставался неизменным. Вместе с тем, наблюдалось достоверное увеличение трансфер-коэффициента (КСО). Поскольку КСО отражает отношение DLCO к объему альвеолярной вентиляции, его увеличение после ингаляции несомненно указывает на уменьшение степени динамической гиперинфляции легких, что в свою очередь снижает уровень альвеолярной гипоксии. Возможно, это один из факторов, который нивелирует возможное отрицательное действие илопроста на вентиляционно-перфузионный баланс. С наибольшей вероятностью, уменьшение экспираторного закрытия дыхательных путей обусловлено улучшением вентиляции на уровне мелких бронхиол, которое не регистрируется при анализе кривой форсированного выдоха.

Суммируя результаты проведенного исследования, можно заключить, что ингаляция илопроста в дозе 10 мкг уменьшает степень гипоксической вазоконстрик-

Таблица 2

pH и показатели газового состава крови до и после ингаляции илопроста ($M \pm m$)

Показатель	Исходн.	После ингаляции	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 10)					
pH	7,433 $\pm$ 0,013	7,440 $\pm$ 0,009	0,44	+0,006 $\pm$ 0,007	0,86
PaO_2 (мм рт. ст.)	61,0 $\pm$ 2,9	60,2 $\pm$ 2,5	0,21	-0,8 $\pm$ 2,4	0,33
SaO_2 (%)	91,2 $\pm$ 0,8	90,8 $\pm$ 0,9	0,33	-0,3 $\pm$ 0,7	0,43
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	37,2 $\pm$ 2,6	37,5 $\pm$ 3,1	0,07	+0,3 $\pm$ 0,9	0,33
Больные ХОЗЛ (n = 15)					
pH	7,428 $\pm$ 0,009	7,423 $\pm$ 0,007	0,44	-0,006 $\pm$ 0,004	1,50
PaO_2 (мм рт. ст.)	63,1 $\pm$ 1,5	64,3 $\pm$ 1,3	0,60	+1,2 $\pm$ 0,7	1,71
SaO_2 (%)	91,4 $\pm$ 0,6	91,8 $\pm$ 0,4	0,55	+0,4 $\pm$ 0,4	1,00
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	44,7 $\pm$ 2,7	44,9 $\pm$ 2,7	0,05	+0,3 $\pm$ 0,4	0,75

Таблиця 3

Показатели вентиляции и диффузионной способности легких до и после ингаляции илопроста ($M \pm m$)

Показатель	Исходн.	После ингаляции	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 10)					
TLC (% к должн.)	96,2±9,4	93,5±8,8	0,21	-2,68±2,68	1,00
VC (% к должн.)	89,1±7,4	88,6±7,8	0,05	-0,47±2,12	0,22
RV (% к должн.)	115,2±15,2	108,9±13,9	0,31	-6,35±13,36	0,48
ITGV (% к должн.)	102,4±11,3	101,1±12,5	0,08	-1,31±8,53	0,15
FVC (% к должн.)	86,8±7,6	86,1±7,1	0,07	-0,68±2,17	0,31
FEV ₁ (% к должн.)	82,3±6,3	79,5±6,4	0,31	-2,80±2,90	0,97
FVC/ FEV ₁ (%)	80,8±2,1	78,4±1,7	0,89	-2,48±2,13	1,16
DLCO (% к должн.)	56,0±10,7	55,5±9,8	0,03	-0,44±0,94	0,47
KCO (% к должн.)	61,2±8,2	64,1±8,4	0,25	3,25±1,92	1,69
Больные ХОЗЛ (n = 15)					
TLC (% к должн.)	115,5±5,0	113,2±5,2	0,32	-2,21±1,95	1,13
VC (% к должн.)	67,3±3,1	68,5±3,4	0,26	1,08±1,24	0,87
RV (% к должн.)	210,8±15,6	205,2±15,6	0,25	-5,58±3,98	1,40
ITGV (% к должн.)	168,1±10,3	164,0±9,9	0,29	-4,11±3,22	1,28
FVC (% к должн.)	62,9±3,5	62,0±4,2	0,17	-0,95±2,23	0,43
FEV ₁ (% к должн.)	31,5±2,3	30,5±2,6	0,29	-0,97±1,78	0,55
FVC/ FEV ₁ (%)	40,6±2,4	41,4±2,6	0,23	0,78±1,21	0,64
DLCO (% к должн.)	50,1±6,0	50,0±5,6	0,01	-0,09±1,88	0,05
KCO (% к должн.)	58,5±6,9	64,6±6,8	0,63	6,10±2,58	2,36*

ции, но при этом не вызывает нарушений вентиляционно-перфузионного баланса в легких у больных ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. Одним из факторов, который нивелирует возможное отрицательное действие илопроста на вентиляционно-перфузионный баланс, может быть уменьшение динамической гиперинфляции легких и снижение уровня альвеолярной гипоксии. Вместе с тем, механизмы влияния илопроста на функции газообмена у больных ХОЗЛ требуют более детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвиенко, О. О. Современные представления о роли простагландин в лечении больных легочной гипертензией [Текст] / О. О. Матвиенко, Т. В. Мартынюк, И. Е. Чазова // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 43–54.
2. Путов, Н. В. Легочное кровообращение в норме и патологии [Текст] / Н. В. Путов, Н. И. Егурнов // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей: В 4 т. под ред. Н.П. Палеева. Т. 1. — Москва: Медицина, 1989. — С. 177–192.
3. Bach, D.S. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung volume reduction surgery [Text] / D. S. Bach et al. // Chest. — 1998. — Vol. 114. — P. 972–980.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2008) // Electronic Resources: www.goldcopd.com
5. Hoeper, M. M. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue [Text] / M. Hoeper et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1866–1870.
6. Homma, A. Pulmonary pulmonary arterial systolic pressure estimated by echocardiogram vs. cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation [Text] / A. Homma et al. // J. Heart Lung Transplant. — 2001. — Vol. 20. — P. 833–839.
7. Jardin, F. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale [Text] / F. Jardin et al. // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 209–217.
8. Kircher B.J., Himelman R.B., Schiller N.B. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava // Am. J. Cardiol. — 1990. — Vol. 66. — P. 493–496.
9. 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. // Catheterisation and Cardiovasc. Intervent. — 2009. — Vol. 73, № 1. — P. 98–104.
10. McLaughlin, V. V. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy [Text] / V. V. McLaughlin et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 1477–1482.
11. McLaughlin, V. V. Randomised 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.
12. Olchewski, H. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension [Text] / H. Olchewski et al. // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 820–824.
13. Olchewski, H. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group [Text] / H. Olchewski et al. // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132. — P. 435–443.
14. Olchewski, H. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension [Text] / H. Olchewski et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 322–329.
15. Olchewski, H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension [Text] / H. Olchewski et al. // Eur. Resp. Rev. — 2009. — Vol. 111, № 18. — P. 29–34.
16. 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.
17. Rex, S. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomised-controlled trial [Text] / S. Rex et al. // Acta Anaesthesiol Scand. — 2008. — Vol. 52. — P. 65–72.
18. 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. Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 800–804.
19. Vieillard-Baron, A. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate [Text] / A. Vieillard-Baron et al. // Intensive Care Med. — 2001. — Vol. 27. — P. 1481–1486.
20. Yock, P.G. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation [Text] / P. G. York, R. L. Popp // Circulation. — 1984. — Vol. 70. — P. 657–662.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ІЛОПРОСТУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ III І IV СТАДІЇ

В. К. Гаврисюк, Є. О. Меренкова, А. І. Ячник

Резюме

Проведено вивчення впливу ілопросту на ступінь гіпоксемії і гіперкапнії із комплексною оцінкою гемодинаміки малого кола кровообігу, вентиляційної і дифузійної здатності легень у хворих ХОЗЛ тяжкого і вкрай тяжкого перебігу. Обстежено 25 хворих із легеневою гіпертензією: у 15 пацієнтів діагностовано ХОЗЛ III (9) і IV (6) стадії. Групу порівняння склали 10 осіб із ЛАГ (ідіопатична легенева гіпертензія — 8, системна склеродермія — 1, зміщане дифузне захворювання сполучної тканини — 1). Встановлено, що інгаляція ілопросту в дозі 10 мкг зменшує ступінь гіпоксичної вазоконстрикції, але при цьому не викликає порушення вентиляційно-перфузійного балансу в легенях у хворих на ХОЗЛ тяжкого і вкрай тяжкого перебігу. Одним із факторів, який нівелює можливий негативний вплив ілопросту на вентиляційно-перфузійний баланс, може бути зменшення динамічної гіперінфляції легень і зниження рівня альвеолярної гіпоксії. Разом із тим, механізми впливу ілопросту на функції газообміну у хворих на ХОЗЛ потребують більш детального вивчення.

ILOPROST IN TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE 3 AND 4 CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V. K. Gavrysyuk, E. O. Merenkova, A. I. Yachnik

Summary

We studied the influence of iloprost on a grade of hypoxemia and hypercapnia along with complex evaluation of pulmonary circulation, ventilation and diffusion lung capacity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. 25 patients with pulmonary hypertension were examined. 15 patients with COPD (stage 3 — 9 and stage 4 — 6) were included into the main group. 4 patients of main group presented with signs of cor pulmonale, such as peripheral edema. A control group consisted of 10 patients with pulmonary artery hypertension (idiopathic pulmonary hypertension — 8, systemic sclerodermia — 1, mixt connective tissue disease — 1). It was established that 10 mg inhaled iloprost decreased the grade of hypoxic vasoconstriction without impairment of ventilation-perfusion ratio in severe COPD patients. One of the factors which can possibly compensate a negative influence of iloprost on ventilation-perfusion ratio is a reduction of a dynamic hyperinflation of lungs and a decrease of alveolar hypoxia level. In the same time the mechanisms of the effect of iloprost on gas exchange in lungs of COPD patients require further investigation.