

Е. А. Меренкова**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИЛОПРОСТА И СИЛДЕНАФИЛА У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ***ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины"*

В 2009 году было опубликовано Руководство по диагностике и лечению легочной гипертензии, разработанное экспертами Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества [8].

Согласно положениям нового руководства, лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) включает в себя поддерживающую и специфическую терапию. Поддерживающая терапия направлена, в первую очередь, для устранения осложнений, вызванных длительным повышением давления в малом круге кровообращения. К ней относятся непрямые антикоагулянты, диуретики, кислородотерапия. Назначение пероральных антикоагулянтов показано пациентам с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ, и ЛАГ, связанной с анорексигенами; при хронической тромбоэмболической ЛАГ. Диуретики применяют при декомпенсированной недостаточности правых отделов сердца. Кислородотерапия может рассматриваться при наличии свидетельств симптоматической пользы и коррекции десаaturации. В качестве поддерживающей терапии возможно применение и других препаратов для лечения сердечной недостаточности.

Специфическая терапия представлена следующими группами препаратов: блокаторы кальциевых каналов, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, антагонисты эндотелиновых рецепторов.

Блокаторы кальциевых каналов являются наиболее простым и дешевым средством терапии ЛАГ. Однако только у 10–15 % больных наблюдается снижение давления в малом круге кровообращения после их приема. Поэтому, перед назначением блокаторов кальциевых каналов необходимо проведение вазореактивного теста, и только при его положительном результате возможно назначение данной группы препаратов. Для лечения легочной гипертензии используют длительно действующие препараты этого ряда — ретардные формы нифедипина, дилтиазема, амлодипин.

Следующей группой препаратов специфической терапии ЛАГ являются простаноиды. Простагландин (ПГ) — вещества, продуцируемые эндотелиальными клетками сосудистой стенки и взаимодействующие 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 некоторые ПГ обладают антипролиферативными, цитопротективными, антиагрегационными свойствами. Благодаря этому простагландины не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвра-

щают (замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них [1].

В настоящее время для лечения ЛГ используются алпростадил, эпопростенол, трепростинил, илопрост. Первые три препарата имеют ограниченный спектр применения, что связано с их фармакокинетическими характеристиками: инактивирование в кислой желудочной среде, в связи с чем введение ПГ осуществляется только в виде внутривенной или подкожной (трепростинил) инфузии; короткий период полужизни.

Илопрост — аналог простаглицина — первый простагландин, который выпускается в ингаляционной форме, возможно также внутривенное введение препарата. По сравнению с эпопростенолом илопрост является более сильным вазодилататором. При ингаляции препарата давление в легочной артерии снижается на 10–20 %. Длительность действия илопроста составляет 60–120 мин [20], поэтому в течение суток необходимо провести 6–12 ингаляций. Ингаляция осуществляется при помощи небулайзеров.

Следующей группой препаратов специфической терапии являются антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР). Это пероральные препараты, которые уменьшают воспалительные реакции, предотвращают развитие фиброза и ремоделирование легочных сосудов. Механизм действия этих препаратов основывается на блокировании рецепторов эндотелина1 (ЭТ1) типа А или типа А и В одновременно. Рецепторы типа А (ЭТА) расположены на гладкомышечных клетках (ГМК), типа В (ЭТВ) — на эндотелиальных клетках и ГМК. При связывании эндотелина 1 с рецепторами ГМК развивается вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция рецепторов ЭТВ эндотелия способствует увеличению продукции NO и освобождению простаглицина. Исследования экспрессии эндотелина1 в легочной ткани подтвердили его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ1 причиной или следствием заболевания. Активация системы ЭТ1 у больных с ЛАГ является основанием для применения антагонистов эндотелиновых рецепторов, блокирующих рецепторы ЭТА или одновременно оба типа рецепторов (ЭТА и ЭТВ) [3].

В настоящее время наиболее изученным препаратом этой группы является бозентан. Проведенные многоцентровые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования [5, 9, 22] подтвердили замедление прогрессирования заболевания, улучшение гемодинамики и функциональных возможностей пациентов с легочной артериальной гипертензией (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани). Имеются данные об эффективности бозентана и при легочной гипертензии, обусловленной

ВИЧ, неоперабельной хронической тромбоэмболией легочных артерий.

Изучаются и другие представители антагонистов эндотелиновых рецепторов, такие как ситаксентан и амбрисентан.

Недостатком АЭР является их высокая токсичность, поэтому необходимо контролировать состояние функции печени (ежемесячно проверять уровни печеночных ферментов) и гематокрит (каждые 3 месяца). У женщин детородного возраста, принимающих препараты этого ряда, рекомендовано также ежемесячно выполнять тест на беременность, так как антагонисты эндотелиновых рецепторов оказывают тератогенный эффект. АЭР могут стать причиной атрофии яичка и мужского бесплодия.

Одной из групп специфической терапии являются ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Фармакологический эффект этих препаратов основывается на повышении внутриклеточной концентрации цГМФ (сGMP). Увеличение количества этого нуклеотида обуславливает релаксацию и антипролиферативный эффект для гладкого миоцита.

В настоящее время наиболее перспективными из этой группы препаратов могут рассматриваться силденафил и тадалафил [11].

В 2005 г. были опубликованы результаты крупного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования [10], в котором силденафил продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении легочной артериальной гипертензии (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, а также ассоциированной с оперированными врожденными пороками сердца) — препарат заметно улучшил функциональные показатели и уменьшал уровень давления в легочной артерии по сравнению с плацебо. На данный момент FDA США одобрено применение силденафила в дозе 20 мг 3 раза в день перорально у больных с легочной артериальной гипертензией. Тадалафил продолжает изучаться в клинических исследованиях и пока не одобрен FDA США для применения при легочной гипертензии.

При выборе средств специфической терапии для лечения больных с легочной гипертензией необходимо учитывать не только наличие эффективной вазодилатации, но и влияние на вентиляционно-перфузионный баланс. В норме соотношение между вентиляцией и перфузией в легких обеспечивает эффективный газообмен. При первичной легочной гипертензии за счет утолщения стенки сосудов (пролиферация гладкомышечных клеток, склероз) развивается гипоперфузия, что приводит к гипоксемии. Применение вазодилаторов улучшает кровоток и, соответственно, уменьшает гипоксемию. Противоположная картина наблюдается при легочной гипертензии ассоциированной с заболеваниями легких. 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 (рефлекс Эйлера-Лильебранда). При заболеваниях легких, сопряженных с нарушениями вентиляционной функции легких, уровень гиповентиля-

ции 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. При недостаточной функции легких в вентиляцию включаются так называемые резервные зоны, которые в норме не функционируют (J. V. West). Для того, чтобы в этих зонах газообмен был эффективным, нужен достаточный объем кровотока. 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 руководстве GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010) указано, что применение вазодилаторов сопровождается ухудшением газового состава крови вследствие повреждения гипоксической регуляции вентиляционно-перфузионного баланса, в связи с чем эти препараты *противопоказаны* при ХОЗЛ [12].

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. По данным M. Oswald-Mammosser и соавт. [21], уровень 5-летней выживаемости достигают 36 % больных ХОЗЛ с ЛГ, аналогичный показатель у больных ХОЗЛ без ЛГ составляет 62 %.

Проблема легочной гипертензии приобретает актуальность у больных ХОЗЛ III–IV стадии. ЛГ, преимущественно легкой степени (среднее давление в легочной артерии — ЛАД ср. < 35 мм рт. ст.), отмечается у 50 % больных ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения [24]. При этом частота и степень ЛГ обнаруживает прямую зависимость от тяжести гипоксемии и степени нарушения легочной вентиляции и диффузии. Вместе с тем, у части пациентов наблюдается тяжелая ЛГ: по данным катетеризации правых отделов сердца 998 больных ХОЗЛ, тяжелая ЛГ (ЛАД ср. > 40 мм рт. ст.) была выявлена у 27 пациентов [6]. В общей популяции больных ХОЗЛ — это менее 3 %, однако учитывая высокую распространенность ХОЗЛ, абсолютное число больных ХОЗЛ с высокой ЛГ представляется весьма существенным.

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 микроцирку-

ляции вследствие антиагрегационного эффекта простациклина будет вызывать повышение диффузионной способности легких. Все это может нивелировать ухудшение вентиляционно-перфузионных отношений, обусловленное вазодилатацией. Эти предположения частично подтверждены сведениями литературы о положительном влиянии илопроста на состояние гемодинамики малого круга у больных ХОЗЛ с ЛГ, при этом не было зафиксировано ухудшения вентиляционно-перфузионного баланса и увеличения степени гипоксемии [7, 13, 17].

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы было изучение влияния илопроста, в сравнении с другим препаратом специфической терапии — силденафилом, на степень гипоксемии и гиперкапнии с комплексной оценкой гемодинамики малого круга, вентиляционной и диффузионной способности легких у больных с легочной гипертензией, ассоциированной с ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения.

Материал и методы исследования

Обследовано 28 больных с легочной гипертензией: мужчин — 19, женщин — 9; возраст — от 25 до 70 лет). У 16 пациентов диагностировано ХОЗЛ: III стадии — у 10, IV — у 6. У всех больных ХОЗЛ наблюдалась II степень легочной недостаточности. Признаки хронического легочного сердца в виде периферических отеков отмечались в 4 случаях. Группу сравнения составили 12 пациентов с ЛАГ (идиопатическая легочная гипертензия — 6, системное диффузное заболевание соединительной ткани — 5, состояние после коррекции врожденного порока сердца — 1). Уровень физической активности у 10 больных с ЛАГ соответствовал III ФК по классификации NYHA, у 2 пациентов — II ФК.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате Xario Toshiba (2008) в двухмерном 2D режиме и в непрерывно-волновом доплеровском 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. [25], 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 [15].

С целью количественной оценки степени легочной гипертензии у больных с ЛАГ применяли метод Допплер-эхокардиографической оценки трикуспидальной регургитации, предложенный P. G. Yock и R. L. Rupp в 1984 году [26]. При расчете величины систолического давления в легочной артерии (ЛАД сист.) используется уравнение Bernoulli: [скорость потока

трикуспидальной регургитации (V)²/ 4] + давление в правом предсердии (Д 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. [16]. 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 [4, 14]. Необходимо отметить, что существенной составляющей расчетной величины ЛАД сист. является Д пп, 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 Д пп 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 обуславливает 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 (КСО — отношения DLCO к величине альвеолярного объема в % к должн.).

Для сравнения влияния препаратов из разных групп специфической терапии ЛГ на вентиляционно-перфузионный баланс всем больным проводился вазореактивный тест с силденафилом и илопростом. Между двумя острыми пробами интервал был не менее двух дней.

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 исследовали газовый состав 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 мкг илопроста). Через 20 мин после окончания введения илопроста, пациента направляли на исследование газового состава крови, которое проводилось после 10-минутного 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.

Проба с силденафилом проводилась при тех же условиях: перед тестом пациент не принимал лекарственных препаратов, АД должно было быть выше 90/60 мм рт. ст. После 10-минутного отдыха проводилось исследование газового состава крови. Затем проводили бодиплетизмографию и через 5 минут отдыха — определение диффузионной способности легких. Завершающим исследованием была эхокардиография. Силденафил пациенты принимали перорально в дозе 20 мг. Через 60 мин после приема препарата повторно проводилось исследование газового состава крови, предварительно пациент отдыхал в течение 10 минут. 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 приема препарата.

Результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента, а также методом оценки различий сопряженных вариантов.

Результаты и их обсуждение

В группе больных с ЛАГ после ингаляции илопроста 2 пациента отметили значительное уменьшение степени одышки при ходьбе по коридору, у 5 больных одышка уменьшилась незначительно, у 1 пациентки после завершения исследований отмечалось головокружение, першение в горле, сухой кашель, 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 6 случаях изменений степени одышки не наблюдалось.

После приема силденафила в группе больных с ЛАГ значительное уменьшение одышки и головокружения отметили 2 пациента, незначительное уменьшение одышки — 9 пациентов, 1 пациент изменений в самочувствии не заметил. У одного больного после приема силденафила было значительное снижение артериального давления, появились жалобы на сильную общую слабость, головокружение.

В группе больных ХОЗЛ незначительное уменьшение одышки после приема силденафила отмечали 6 пациентов, в 9 случаях изменений в степени одышки не наблюдалось, у одного больного появилась общая слабость, головокружение на фоне резкого снижения АД.

В таблице 1 приведены показатели эхокардиографии до и после ингаляции илопроста. У больных с ЛАГ наблюдалось существенное (в среднем на 26 %) 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.

Показатели эхокардиографии после приема силденафила приведены в таблице 2. Снижение уровня систолического

Таблица 1

Динамика показателей эхокардиографии до и после ингаляции илопроста (M±m)

Показатель	Исходн.	После ингаляции	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 12)					
КДР лж (см)	3,9±0,3	4,3±0,2	1,11	+0,4±0,1	4,00*
КДР пж (см)	4,9±0,2	4,6±0,2	1,06	-0,4±0,1	4,00*
S пж/S лж (усл. ед.)	1,4±0,1	1,1±0,1	2,12*	-0,3±0,1	3,30*
ЛАД сист. (мм. рт. ст.)	87,5±8,2	64,3±6,7	2,19*	-22,7±3,1	7,32*
Больные ХОЗЛ (n = 16)					
КДР лж (см)	4,5±0,1	4,8±0,1	2,12*	+0,3±0,1	3,00*
КДР пж (см)	4,1±0,1	3,7±0,1	2,83*	-0,4±0,1	4,00*
S пж/S лж (усл. ед.)	0,9±0,1	0,8±0,1	0,71	-0,10±0,02	5,00*

Примечание здесь и далее: * – различия статистически достоверны.

Таблиця 2

Динамика показателів ехокардіографії до і після приєму силденафіла (M±m)

Показатель	Исходн.	После силденафіла	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 12)					
КДР лж (см)	4,0±0,3	4,5±0,3	1,18	+0,7±0,1	7,00*
КДР пж (см)	5,0±0,2	4,5±0,3	1,39	-0,5±0,1	5,00*
S пж/S лж (усл. ед.)	1,3±0,2	1,0±0,1	1,34	-0,3±0,1	3,00*
ЛАД сист. (мм. рт. ст.)	87,6±7,9	57,6±6,8	2,88*	-30,0±3,5	8,57*
Больные ХОЗЛ (n = 16)					
КДР лж (см)	4,5±0,1	4,8±0,1	2,12*	+0,3±0,1	3,00*
КДР пж (см)	4,2±0,2	3,7±0,1	2,24*	-0,5±0,1	5,00*
S пж/S лж (усл. ед.)	0,90±0,06	0,80±0,03	1,49	-0,10±0,03	3,33*

Таблиця 3

pH и показатели газового состава крови до и после ингаляции илопроста (M±m)

Показатель	Исход	После ингаляции	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 12)					
pH	7,43±0,01	7,44±0,01	0,71	+0,004±0,007	0,57
PaO ₂ (мм рт. ст.)	61,1±2,5	62,2±2,3	0,32	+1,1±1,9	0,58
SaO ₂ (%)	91,2±0,8	91,5±0,8	0,12	+0,3±0,6	0,50
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	36,3±1,9	37,0±2,3	0,23	+0,7±0,5	1,40
Больные ХОЗЛ (n = 16)					
pH	7,43±0,01	7,42±0,01	0,71	-0,004±0,004	1,00
PaO ₂ (мм рт. ст.)	62,6±1,7	63,5±1,4	0,41	+0,9±0,9	1,00
SaO ₂ (%)	91,6±0,6	91,9±0,5	0,38	+0,4±0,4	1,00
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	44,6±2,5	44,8±2,6	0,06	+0,2±0,46	0,4

кого давления в легочной артерии у больных ЛАГ было в среднем на 34 %, что превышало аналогичный показатель в пробах с илопростом. Кроме того наблюдалось уменьшение

Таблиця 4

pH и показатели газового состава крови до и после приєму силденафіла (M±m)

Показатель	Исход	После силденафіла	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 12)					
pH	7,44±0,01	7,43±0,01	0,01	-0,002±0,007	0,29
PaO ₂ (мм рт. ст.)	62,0±2,9	61,2±2,8	0,20	-0,8±2,0	0,40
SaO ₂ (%)	91,5±2,0	91,1±1,2	0,17	-0,4±0,9	0,44
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	36,1±2,3	37,2±2,4	0,33	1,1±0,6	1,83
Больные ХОЗЛ (n = 16)					
pH	7,44±0,01	7,43±0,01	0,01	-0,003±0,003	1,00
PaO ₂ (мм рт. ст.)	63,8±1,6	59,4±1,8	1,83	-4,4±1,8	2,44*
SaO ₂ (%)	91,9±0,5	90,5±0,5	1,98	-1,4±0,7	2,00
PaCO ₂ (мм рт. ст.)	42,7±1,6	42,5±1,7	0,09	-0,2±0,5	0,40

показателя КДР пж, увеличение КДР лж и уменьшение соотношения площади правого желудочка к левому. При этом изменения эхокардиографических показателей после приема силденафила были выражены в большей степени, чем в пробах с илопростом. Таким образом, можно заключить, что силденафил в дозе 20 мг превосходит илопрост в дозе 10 мкг по степени выраженности вазодилатирующего эффекта.

У больных ХОЗЛ наблюдалось уменьшение КДР пж на 11 %, увеличение КДР лж на 6,7 %, S пж/S лж снизилось на 16 %. Все это свидетельствовало о снижении легочно-артериального сопротивления и увеличении венозного притока крови к левому желудочку.

При исследовании влияния препаратов на газовый состав крови выяснилось, что оно разнонаправленное (табл. 3 и 4). После ингаляции илопроста у больных ХОЗЛ отмечалась тенденция к снижению степени гипоксемии и увеличению сатурации крови кислородом. В то же время, после приема силденафила наблюдалось достоверное сни-

Таблиця 5

Показатели вентиляции и диффузионной способности легких до и после ингаляции илопроста (M±m)

Показатель	Исход	После ингаляции	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 12)					
TLC (% к должн.)	100,6±8,2	97,7±7,4	0,26	-2,8±2,2	1,27
VC (% к должн.)	89,9±5,4	89,5±5,6	0,05	-0,5±1,3	0,38
RV (% к должн.)	123,0±14,3	117,0±12,0	0,32	-6,0±10,0	0,60
ITGV (% к должн.)	112,1±11,0	107,7±10,1	0,29	-4,3±6,8	0,63
FVC (% к должн.)	88,6±5,4	87,9±4,9	0,10	-0,6±1,4	0,43
FEV ₁ (% к должн.)	83,9±4,6	81,9±4,6	0,31	-2,0±1,9	1,05
FEV ₁ /FVC (%)	80,2±1,5	78,5±1,4	0,83	-1,7±1,4	1,21
DLCO (% к должн.)	60,3±6,9	59,9±6,5	0,04	-0,3±0,7	0,43
KCO (% к должн.)	68,6±6,0	73,1±5,9	0,53	+4,5±1,2	3,75*
Больные ХОЗЛ (n = 16)					
TLC (% к должн.)	115,7±4,7	113,6±4,9	0,31	-2,1±1,8	1,17
VC (% к должн.)	66,9±3,0	68,3±3,2	0,32	+1,4±1,2	1,17
RV (% к должн.)	212,5±14,7	206,5±14,7	0,29	-6,0±3,7	1,62
ITGV (% к должн.)	168,4±9,7	164,5±9,3	0,29	-3,9±3,0	1,30
FVC (% к должн.)	61,9±3,4	61,4±4,1	0,09	-0,6±2,1	0,29
FEV ₁ (% к должн.)	31,5±2,2	30,3±2,5	0,36	-1,2±0,5	2,40*
FEV ₁ /FVC (%)	41,3±2,3	41,5±2,6	0,06	-0,2±1,1	0,18
DLCO (% к должн.)	49,9±5,6	49,7±5,3	0,03	-0,2±1,8	0,11
KCO (% к должн.)	59,2±6,5	64,0±6,4	0,53	+4,8±2,4	2,00

Таблиця 6

Показатели вентиляции и диффузионной способности легких до и после приема силденафила (M±m)

Показатель	Исход	После силденафила	t	Δ показателя	t
Больные с ЛАГ (n = 12)					
TLC (% к должн.)	93,9±5,5	100,2±7,9	0,68	+6,5±3,9	1,67
VC (% к должн.)	89,2±5,6	90,6±6,2	0,17	+1,4±0,9	1,55
RV (% к должн.)	105,4±6,7	123,1±12,8	1,23	+17,6±11,0	1,60
ITGV (% к должн.)	100,1±6,0	113,6±11,1	1,07	+13,5±8,5	1,59
FVC (% к должн.)	87,7±5,7	88,7±6,1	0,12	+1,0±1,7	0,59
FEV ₁ (% к должн.)	83,4±5,1	85,4±5,6	0,26	+1,9±1,2	1,58
FEV ₁ /FVC (%)	79,9±1,5	81,2±1,7	0,57	+1,3±0,8	1,63
DLCO (% к должн.)	61,9±7,1	59,3±8,1	0,24	-2,6±1,1	2,36*
KCO (% к должн.)	71,9±6,6	75,1±6,5	0,35	+3,2±1,5	2,13
Больные ХОЗЛ (n = 16)					
TLC (% к должн.)	118,2±5,1	117,4±6,1	0,10	-0,8±3,5	0,23
VC (% к должн.)	65,6±2,9	72,7±3,5	1,56	+7,1±1,5	4,73*
RV (% к должн.)	222,5±16,7	209,6±16,7	0,55	-12,9±7,7	1,68
ITGV (% к должн.)	172,4±11,7	166,2±12,0	0,37	-6,3±5,6	1,13
FVC (% к должн.)	58,8±3,5	61,6±3,6	0,56	+2,9±1,5	1,93
FEV ₁ (% к должн.)	29,4±1,7	31,9±2,1	0,93	+2,4±0,9	2,67*
FEV ₁ /FVC (%)	40,5±2,5	41,5±2,3	0,29	+1,0±0,8	1,25
DLCO (% к должн.)	45,6±5,5	49,6±5,1	0,53	+4,0±1,3	3,08*
KCO (% к должн.)	56,7±6,7	64,4±6,5	0,82	+7,7±2,1	3,77*

жение PaO₂ и тенденция к уменьшению SaO₂. У больных с ЛАГ газовый состав крови достоверно не изменялся.

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. Применение силденафила у больных ХОЗЛ может привести к нарушению соотношения вентиляции и перфузии и увеличению степени гипоксемии.

В таблице 5 представлены изменения показателей вентиляции и диффузионной функции легких, которые потенциально могут нивелировать возможное отрицательное влияние илопроста на соотношение вентиляции и кровотока.

После ингаляции илопроста у больных ХОЗЛ 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 бронхиальной проходимости не отмечалось. Более того, после ингаляции илопроста наблюдалось небольшое уменьшение FEV₁.

Показатель DLCO после пробы с илопростом также оставался неизменным. Вместе с тем, наблюдалась тенденция к увеличению трансфер-коэффициента (КСО). Поскольку КСО отражает отношение DLCO к альвеолярному объему, 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 бронхов, которое не регистрируется при анализе кривой форсированного выдоха.

Динамика показателей вентиляции и диффузионной способности легких после приема силденафила представлена в таблице 6. Изменения структуры TLC (увеличение VC за счет снижения RV) были выражены еще в большей степени, чем в пробах с илопростом. Более того, после приема силденафила отмечено достоверное увеличение FEV₁ и DLCO. Вместе с тем, несмотря на улучшение показателей легочной вентиляции и диффузии, результирующий показатель газообмена — PaO₂ — указывал на увеличение степени гипоксемии. С наибольшей вероятностью, это связано с тем, что мощный вазодилатирующий эффект силденафила в зонах гиповентиляции все же обуславливает сдвиг вентиляционно-перфузионного баланса в сторону преобладания перфузии, что в свою очередь вызывает увеличение степени гипоксемии.

Заключение

Силденафил (20 мг), по сравнению с илопростом (10 мкг), оказывает более выраженный дилатирующий эффект на сосуды малого круга.

Применение силденафила у больных ХОЗЛ тяжелого и крайне тяжелого течения может привести к увеличению степени гипоксемии, несмотря на улучшение показателей легочной вентиляции и диффузии. С наибольшей вероятностью, это связано с тем, что мощный вазодилатирующий эффект силденафила в зонах гиповентиляции все же обуславливает сдвиг вентиляционно-перфузионного баланса в сторону преобладания перфузии, что в свою очередь вызывает увеличение степени гипоксемии.

Ингаляция илопроста в дозе 10 мкг 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, является уменьшение степени динамической гиперинфляции легких, что в свою очередь снижает уровень альвеолярной гипоксии.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение илопроста в лечении больных ХОЗЛ с высокой легочной гипертензией.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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. — 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. Палева. Т. 1. — Москва: Медицина, 1989. — С. 177–192.
3. Чазова, И. Е. Возможности патогенетической терапии больных с легочной гипертензией: реалии и перспективы [Текст] / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк // Кардиологический вестник. — 2009. — № 2. — С. 43–54.
4. 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.
5. Channick, R. N. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. [Text] / R. N. Channick [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1119–1123.
6. Chaouat, A. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Chaouat, A. S. Bugnet, N. Kadaoui // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172. — P. 189–194.
7. Demaika, T. A. Iloprost improves gas exchange in COPD patients with pulmonary arterial hypertension (abstract) [Text] / T. A. Demaika, M. L. Beavin, G. T. Kinasewitz // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 177. — A443.
8. Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension [Text] / Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension ACC и AHA (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
9. Galie, N. for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled study. [Text] / N. Galie [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 48–54.
10. Galie, N. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. [Text] / N. Galie [et al.] // N Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2148–2157.
11. Ghofrani, H. A. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension [Text] / H. A. Ghofrani [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44. — P. 1488–1496.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2010) // Electronic Resources: www.goldcopd.com
13. Hegewald, M. J. Sustained Improvement With Iloprost in a COPD Patient With Severe Pulmonary Hypertension [Text] / M. J. Hegewald, C. G. Elliott // Chest. — 2009. — Vol. 135. — P. 536–537.
14. 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.
15. Jardin, F. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale [Text] / F. Jardin et al. // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 209–217.
16. Kircher B. J., Himmelman 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.
17. Marino, W. D. The effect of iloprost inhalation on gas exchange in patients with COPD (abstract) [Text] / W. D. Marino, P. Granville // Chest. — 2006. — Vol. 130. — P. 178S.
18. 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.
19. 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
20. Olschewski, H. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension [Text] / H. Olschewski [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 124. — P. 820–824.
21. Oswald-Mammoser, M. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure [Text] / M. Oswald-Mammoser, E. Weitzenblum, E. Quoix // Chest. — 1995. — Vol. 107. — P. 1193–1198.
22. Rubin, L. J. Bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized placebo controlled multicenter study. [Text] / L. J. Rubin [et al.] // N Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 896–903.
23. 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.
24. Thabut, G. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation [Text] / G. Thabut, G. Dauriat, J. B. Stern // Chest. — 2005. — Vol. 127. — P. 1531–1536.
25. 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.
26. 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.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОДИНАМІЧНИХ ЕФЕКТІВ ІЛОПРОСТУ ТА СИЛДЕНАФІЛУ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ІЗ ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Є. О. Меренкова

Резюме

Проведено послідовне вивчення впливу ілопросту й силденафілу на ступінь гіпоксемії і гіперкапнії з комплексною оцінкою гемодинаміки малого кола, вентиляційної і дифузійної здатності легень у 16 хворих із легеневою гіпертензією, асоційованою з ХОЗЛ тяжкого та дуже тяжкого перебігу. Групу порівняння склали 12 пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (діагностична легенева гіпертензія — 6, системне дифузне захворювання сполучної тканини — 5, стан після корекції вродженої вади серця — 1). Інтервал між пробами був не менше двох днів.

В результаті встановлено, що силденафіл (20 мг), порівняно з ілопростом (10 мкг), надає більш виражений дилатуючий ефект на судини малого кола. Застосування силденафілу у хворих на ХОЗЛ тяжкого та дуже тяжкого перебігу може привести до збільшення ступеня гіпоксемії, незважаючи на покращання показників легеневої вентиляції і дифузії. З найбільшою ймовірністю, це пов'язано з тим, що потужний вазодилатуючий ефект силденафілу в зонах гіповентиляції все ж обумовлює зсув вентиляційно-перфузійного балансу в бік переважання перфузії, що в свою чергу викликає збільшення ступеня гіпоксемії.

Інгаляція ілопросту в дозі 10 мкг не викликає порушень вентиляційно-перфузійного балансу в легенях у хворих на ХОЗЛ тяжкого та дуже тяжкого перебігу. Одним із факторів, який нівелиює можливу негативну дію ілопросту на вентиляційно-перфузійний баланс, є зменшення ступеня динамічної гіперінфляції легень, що в свою чергу знижує рівень альвеолярної гіпоксії. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування ілопросту в лікуванні хворих на ХОЗЛ із високою легеневою гіпертензією.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF ILOPROST AND SILDENAFIL IN PATIENTS WITH COPD AND PULMONARY HYPERTENSION

Е. А. Merenkova

Summary

We have studied the influence of iloprost and sildenafil on hypoxemia and hypercapnia grades and evaluated pulmonary circulation, ventilation and diffusion lung capacity in 16 patients with pulmonary hypertension and severe COPD. The comparative group consisted of 12 patients with pulmonary arterial hypertension (idiopathic pulmonary hypertension — 6, systemic connective tissue diseases — 5, congenital heart defects -1). An interval between tests was not less than 2 days.

It was established that sildenafil (20 mg) in comparison with iloprost (10 mcg) possessed stronger vasodilative effect on pulmonary vessels. Use of sildenafil in patients with severe and very severe COPD could lead to an increase of hypoxia despite improvement of pulmonary ventilation and diffusion. This phenomenon could possibly be explained by the shift of ventilation-perfusion balance in zones with reduced ventilation due to pronounced vasodilative effect of sildenafil.

Inhaled iloprost in 10 mcg dose causes no disturbances of ventilation-perfusion balance in patients with severe and very severe COPD. One of the factors that could reduce possible negative influence of iloprost on ventilation-perfusion balance was a decrease of dynamic hyperinflation of lungs, which, in turn, reduced alveolar hypoxia. These results allow us to recommend an administration of iloprost in treatment of patients with COPD and severe pulmonary hypertension.