

С.Н.Авдеев

Перспективы терапии легочной артериальной гипертензии ингаляционным илопростом

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.N.Avdeev

Future development of therapy with inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension

Key words: pulmonary arterial hypertension, prostacyclines, inhaled iloprost.**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, простациклины, ингаляционный илопрост.

Легочная гипертензия (ЛГ) — относительно частое патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (Рра) в условиях покоя > 25 мм рт. ст. [1, 2]. Таким образом, ЛГ является синдромом и может встречаться при многих клинических ситуациях, включающих заболевания легких и сердца. В то же время легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определяется как группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что ведет к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти больных [1–3].

Современная терапия, специально созданная для терапии ЛАГ, включает простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина-1 (ЭТ-1) и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 [1, 2]. В последние годы в ведущих центрах мира для терапии больных ЛАГ используют длительное постоянное внутривенное введение простаглицина, что позволяет значительно улучшить легочную гемодинамику и прогноз пациентов [4, 5].

Простаглицин (эпопростенол) обладает мощным сосудорасширяющим действием, вазодилатация легочных сосудов достигается за счет повышения концентрации циклического 3',5'-аденозинмонофосфата в гладкомышечных клетках, взаимодействия препарата с рецепторами простаглицина, открытия калиевых каналов и, возможно, антагонизма с эндотелином [6]. Простаглицин также обладает свойствами блокировать агрегацию тромбоцитов [7], противовоспалительными и противоопролиферативными эффектами: уменьшает способность активированных гранулоцитов и макрофагов к адгезии, ограничивает выработку цитокинов и молекул оксидативного стресса [8], восстанавливает поврежденные эндотелиальные клетки, тормозит миграцию и пролиферацию сосудистых клеток и улучшает легочный клиренс ЭТ-1 [6].

По данным исследований, показавших снижение уровней экскретируемых метаболитов простаглицина

на и экспрессии простаглицин-синтазы в легких, можно сделать заключение, что синтез простаглицина у больных ЛАГ снижен, по сравнению со здоровыми людьми [9, 10], что дает основание для заместительной терапии ЛАГ простаглицлином и его аналогами.

Развитие резистентности к внутривенной терапии эпопростенолом и возникновение серьезных побочных эффектов диктуют необходимость поиска других возможных путей введения подобных препаратов.

Ингаляционный илопрост: основные свойства

Альтернативным внутривенному способом назначения простаглицина может быть ингаляционный путь введения, для чего используется стабильный аналог простаглицина — илопрост (Вентавис) [6, 11]. Илопрост сохраняет стабильность при комнатной температуре, обычном освещении и нейтральной среде (рН = 7,4) и обладает более длительным, по сравнению с эндогенным простаглицлином, периодом полужизни (20–30 мин vs 2–3 мин) [12]. Илопрост, по сравнению с простаглицлином, обладает более выраженным вазодилатирующим эффектом и в 10 раз более эффективно подавляет агрегацию тромбоцитов [6].

В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что, как легочный вазодилататор, по своему воздействию ингаляционный илопрост также превосходит оксид азота (NO) [11, 13]. Ингалируемый илопрост также имеет более длительный период полувыведения, по сравнению с NO [14] и эпопростенолом, что дает возможность его применения для дробного ингаляционного введения. В сравнительном исследовании было показано, что эквивалентные вазодилатирующие дозы ингаляционных илопроста и эпопростенола соотносятся как 1 : 5 (аэрозольная доза 9–21 мкг илопроста была равна дозе 52–112 мкг эпопростенола) [11].

При небулизации илопроста образуются мелкие аэрозольные частицы (средний диаметр — 0,5–3 мкм), которые во время спокойного дыхания пациента оседают в дистальных отделах дыхательных путей [15, 16]. Внутриацинарные легочные артерии находятся в очень тесном контакте с альвеолярной поверхностью и поэтому способны к дилатации при депозиции илопроста в альвеолах. Однако через период от 6,5 до 9,4 мин после ингаляции илопроста эффект препарата уменьшается вследствие его β -оксидации, приводящей к образованию неактивного метаболита [17, 18]. Поэтому для достижения стабильного постоянного эффекта терапии необходимо вводить илопрост от 6 до 12 раз в сутки с помощью специального небулайзера [19]. Для практических целей обычно рекомендуют проводить ингаляции илопроста от 6 до 9 раз в сутки. При помощи современных высокоэффективных небулайзеров возможно сократить время ингаляции препарата с 15 мин (при использовании обычного струйного небулайзера) до 3–4 мин (при использовании ультразвукового или мембранного (*mesh*) небулайзера) [15, 20]. Обычно для одной ингаляции выбирают дозу илопроста 2,5 мкг, при хорошей переносимости терапии его 1-кратная доза может быть увеличена до 5 мкг [21].

Поскольку препарат используется в виде раствора для ингаляций и доставляется непосредственно к месту его действия в легких, он лишен системных эффектов и оказывает селективный вазодилатирующий эффект на легочное сосудистое русло без клинически значимого снижения системного артериального давления. Кроме того, ингаляционный илопрост обладает свойствами и внутрилегочной селективности: он в первую очередь попадает в участки легких с хорошей вентиляцией и вызывает усиленное расширение сосудов в этих регионах с хорошо вентилируемыми альвеолами, в результате чего исключается шунтирование крови по внутрилегочным анастомозам и улучшается оксигенация крови [22].

Системные побочные эффекты при использовании ингаляционного илопроста выражены намного меньше, по сравнению с внутривенным эпопростенолом или аналогами простагличина, назначаемыми подкожно [23]. С учетом важной роли рецепторов простагличина в патогенезе ЛАГ и его эффектов *in vivo* ингаляционный илопрост занимает заметное место в терапии ЛАГ и некоторых других форм прекапиллярной ЛГ.

Неконтролируемые исследования по изучению илопроста у больных ЛАГ

В одном из первых пилотных исследований при сравнении ингаляционного илопроста и внутривенного эпопростенола у 6 больных с тяжелой ЛАГ было показано, что оба препарата приводили к значительному снижению легочного сосудистого сопротивления (PVR), однако благодаря легочной селективности илопрост имел преимущество перед внутривенным простагличеном, улучшая насыще-

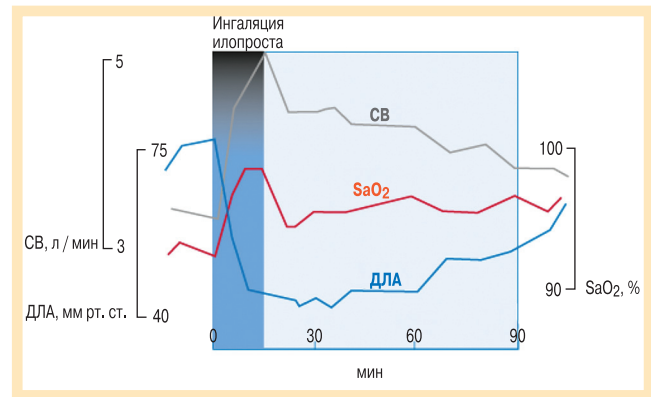


Рис. 1. Влияние ингаляционного илопроста на параметры гемодинамики и насыщение крови кислородом у больных ЛАГ [11]

ние артериальной крови кислородом (SaO₂) (рис. 1). Несмотря на сходные положительные влияние на легочную гемодинамику 2 сравниваемых препаратов, длительность вазодилатирующего эффекта у илопроста была > 60–120 мин vs 10–30 мин у эпопростенола [11].

В исследовании *German Primary Pulmonary Hypertension Study Group* проведено изучение клинических эффектов терапии ингаляционным илопростом у 19 больных ЛАГ с прогрессирующей правожелудочковой (ПЖ) недостаточностью [24]. Пациентам назначали илопрост в дозе 50–200 мкг в сутки за 6–12 ингаляций в течение 12 нед. Несмотря на то, что летальность в этом исследовании была довольно высокой (21 %), было отмечено улучшение функционального класса ЛАГ согласно *New York Heart Association* (NYHA), от IV до III класса у 8 пациентов (42 %) и прирост дистанции в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ) на 148 м от исходного уровня ($p = 0,048$), что указывало на достижение компенсации недостаточности ПЖ. Также к концу исследования было отмечено значительное улучшение параметров гемодинамики: снижение Ppa на 16 мм ($p < 0,05$) и повышение сердечного индекса (CI) на 0,77 л / мин / кг² ($p < 0,05$).

Долгосрочное улучшение параметров легочной гемодинамики и физической работоспособности на фоне терапии ингаляционного илопроста было также продемонстрировано в другом исследовании, включавшем 24 больных с идиопатической ЛАГ [16]. Терапия илопростом в течение 1 года в суточных дозах 100–150 мкг привела к повышению дистанции в 6-МШТ на 80 м от исходного уровня ($p < 0,001$). Среднее Ppa и PVR снизились соответственно на 7 мм рт. ст. ($p = 0,006$) и 280 дин × с × см⁵ ($p < 0,001$), а CI повысился на 0,8 л / мин ($p = 0,02$) [16].

Заслуживают упоминания случаи клинических наблюдений, в которых была показана возможность использования ингаляционного илопроста у больных ЛАГ с циркуляторным шоком. Эти больные не переносят внутривенную терапию простагличеном, однако ингаляционный илопрост в данной ситуации не только хорошо переносится, но и приводит к значительному улучшению показателей гемодинамики, газообмена и клинической картины [25].

Использование илопроста при ЛАГ в качестве монотерапии: исследование AIR I

Исследование AIR (*Aerosolised Iloprost Randomised*) имело двойной слепой, рандомизированный, контролируемый дизайн и включало в себя 203 больных с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) с III и IV функциональным классом (ФК) по NYHA [19]. Исследование продолжалось 12 нед., и первичной конечной точкой исследования являлись прирост дистанции в 6-МШТ $\geq 10\%$ от исходных значений и улучшение ФК по NYHA (при отсутствии клинического ухудшения или смерти пациента). Клиническое ухудшение определяли как ≥ 2 таких событий, как: рефрактерная систолическая артериальная гипотензия, прогрессирование ПЖ недостаточности, быстро прогрессирующие сердечная, печеночная или почечная недостаточность, снижение дистанции в 6-МШТ на $\geq 30\%$, ухудшение параметров легочной гемодинамики. Первичная конечная точка была достигнута у 16,8 % пациентов, получавших илопрост, по сравнению с 4,9 % больных группы плацебо ($p = 0,007$) (рис. 2).

У большинства больных были отмечены другие положительные изменения клинического и функционального статуса. Приблизительно у 40 % пациентов группы илопроста наблюдался прирост дистанции в 6-МШТ на $\geq 10\%$, и у 24,8 % больных было отмечено снижение ФК по NYHA. Средний прирост дистанции в 6-МШТ на фоне терапии илопростом, по сравнению с плацебо, составил 36,4 м ($p = 0,004$) (рис. 3). Параметры легочной гемодинамики ухудшились практически у всех больных группы плацебо, в то время как у пациентов, принимавших илопрост, постингаляционные гемодинамические показатели улучшились (рис. 4). Одышка (оцененная по шкале *Mahler*) также значительно уменьшилась у пациентов группы илопроста: по сравнению с группой плацебо, прирост составил $+1,42 \pm 2,59$ vs $+0,30 \pm 2,45$ балла; $p = 0,015$. Качество жизни, связанное со здоровьем (измерялось с помощью шкалы EuroQol), также значительно улучшилось на фоне терапии илопростом (прирост от $46,9 \pm 15,9$ до $52,8 \pm$

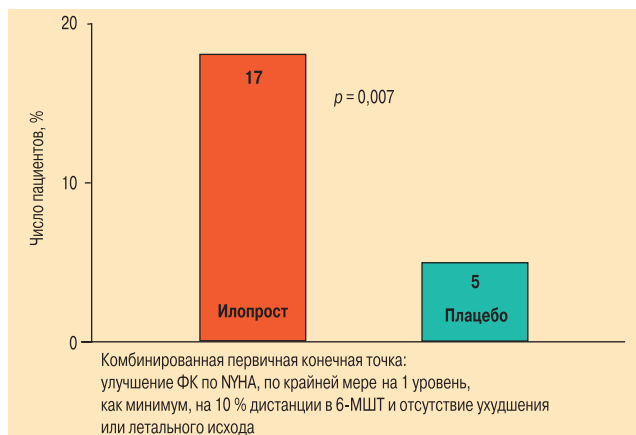


Рис. 2. Влияние ингаляционного илопроста на комбинированную первичную конечную точку (улучшение ФК по NYHA и увеличение дистанции в 6-МШТ) [19]

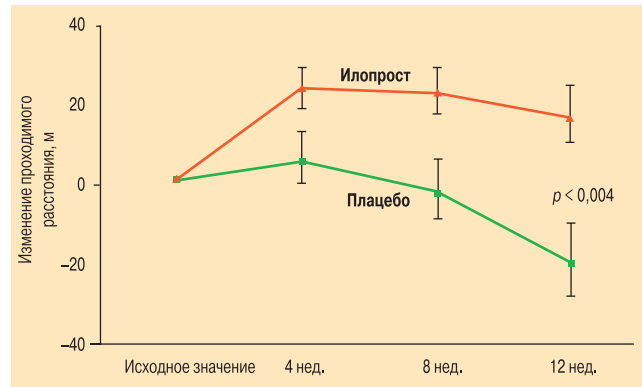


Рис. 3. Влияние ингаляционного илопроста на дистанцию в 6-МШТ [19]

19,1 балла) и оставалось практически неизменным в группе плацебо (снижение с $48,6 \pm 16,9$ до $47,4 \pm 21,1$ балла). В основной группе реже регистрировались такие события, как клиническое ухудшение или смерть (4,9 %), по сравнению с группой плацебо (11,8 %), однако различие не было статистически достоверным ($p = 0,09$).

Наблюдаемые побочные эффекты терапии были в основном легкими и типичными для терапии простагличинами (приливы и боли в челюстях). У некоторых больных группы илопроста появлялся кашель. Число синкопальных событий было приблизительно одинаковым в обеих группах сравнения, но серьезные синкопы чаще наблюдались у больных, принимавших илопрост (5 vs 0 в группе плацебо). Тип ЛАГ не оказывал никакого эффекта на исходы терапии, такие как изменение дистанции в 6-МШТ, ФК по NYHA, выраженность одышки по шкале *Mahler*, клиническое ухудшение и смерть пациентов.

Использование илопроста при ЛАГ в виде комбинированной терапии

Исследование STEP

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование STEP (*Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for evaluation in Pulmonary*

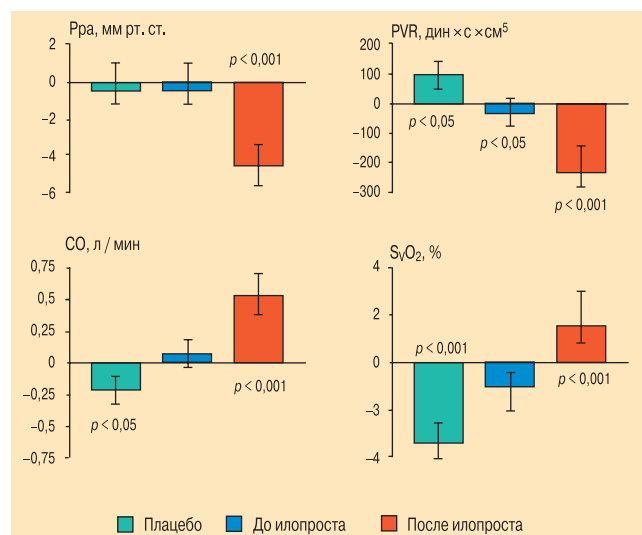


Рис. 4. Гемодинамические эффекты ингаляционного илопроста [19]

arterial hypertension) продолжалось 12 нед. В нем проводилось сравнение комбинированной терапии илопростом и антагонистом рецепторов эндотелина бозентаном с монотерапией бозентаном у 67 пациентов ЛАГ (из них 55 % — с идиопатической ЛАГ) [26]. Первичной конечной точкой исследования была безопасность терапии, кроме того, в исследовании изучалось влияние терапии на изменение дистанции в 6-МШТ, ФК по NYHA, параметров гемодинамики, времени до клинического ухудшения и др. Исследование STER показало, что комбинированная терапия илопростом и бозентаном обладает благоприятным профилем безопасности. Зарегистрированные побочные эффекты были типичны для терапии простагличинами, чаще всего был отмечен кашель (40 % у больных, получавших илопрост, и 19 % — в группе сравнения), по оценкам пациентов, кашель был легким / умеренным и не требовал отмены препаратов. Синкопальные состояния были отмечены только у 1 больного, принимавшего илопрост, и классифицировались как нетяжелое осложнение. Кроме того, исследование STER продемонстрировало значительное улучшение физической работоспособности у пациентов группы комбинированной терапии (прирост на 26 м в 6-МШТ; $p = 0,051$), достоверное улучшение ФК по NYHA (снижение ФК на 1 класс у 34 % больных при приеме илопроста vs 6 % в группе контроля; $p = 0,002$) и увеличение времени до клинического ухудшения ($p = 0,022$).

Исследование COMBI

В исследовании COMBI (*Combination therapy of Bosentan and aerosolised Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension*) изучалась эффективность комбинированной терапии ингаляционным илопростом и бозентаном, по сравнению с монотерапией бозентаном у 40 пациентов с идиопатической ЛАГ [27]. Исследование продолжалось 12 нед. и было открытым, рандомизированным, контролируемым. Первичной конечной точкой являлось изменение дистанции в 6-МШТ в конце исследования, а вторичными конечными точками — изменение ФК по NYHA, качество жизни (оценка по опроснику *EuroQoL*) и клиническое ухудшение (определялось как смерть пациента, госпитализация по поводу ПЖ сердечной недостаточности, снижение ФК по NYHA или уменьшение дистанции в 6-МШТ 20 %, или < 150 м). К сожалению, в данном исследовании была неправильно рассчитана величина требуемой выборки больных (предполагалось получить различие в 6-МШТ > 45 м), и после промежуточного анализа исследование было остановлено. Тем не менее можно отметить, что увеличение дистанции в нагрузочном тесте чаще наблюдалось у пациентов, принимавших комбинированную терапию.

Долгосрочные исследования илопроста у пациентов с ЛАГ

В исследовании *C.F. Opitz et al.* [28] представлены результаты наблюдения за 76 пациентами, получавшими

Таблица
Выживаемость пациентов с ЛАГ, получавших терапию ингаляционным илопростом, по сравнению с ожидаемой выживаемостью

Период, годы	Кумулятивная выживаемость больных в исследовании, % (95%-ный ДИ)	Ожидаемая выживаемость больных согласно NHI, % (95%-ный ДИ)
1	79 (69–88)	68 (58–79)
2	70 (60–81)	55 (44–66)
3	59 (48–71)	46 (35–57)
4	59 (48–71)	38 (27–49)
5	49 (33–65)	32 (22–43)

Примечание: ожидаемая выживаемость больных ЛАГ рассчитывалась согласно формуле NHI [29]; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

ми терапию ингаляционным илопростом (100 мкг в сутки за 6 ингаляций) в течение длительного времени (до 5 лет). Выживаемость больных оказалось выше по сравнению с предсказанными данными: 5-летняя выживаемость составила 49 % vs 32 %, рассчитанной по формуле *National Institutes of Health* [29] (табл. 1). Однако "период, свободный от событий" (т. е. без смертей, трансплантации, перевода больных на внутривенную терапию) был относительно непродолжителен, и к 5-му году наблюдения регистрировался лишь у 13 % пациентов. Таким образом, было высказано мнение, что лишь у небольшой доли больных ЛАГ можно добиться стабилизации состояния с помощью монотерапии ингаляционным илопростом [28]. Однако следует отметить, что в исследовании были включены очень тяжелые пациенты ЛАГ, не получавшие никакой другой терапии, кроме илопроста, и что результаты этого исследования нельзя экстраполировать на всех больных ЛАГ. Кроме того, в исследовании не допускалась эскалация доз илопроста и не оценивалась приверженность пациентов режиму терапии. Также недостатком данной работы является тот факт, что представленный "период, свободный от событий" не отражает клиническую стабильность больных. В "период, свободный от событий" не включены пациенты, которые начали курс оральной терапии ЛАГ-специфичными препаратами во время исследования.

Данные, полученные после открытой продленной фазы упомянутого выше исследования AIR (71 пациент), свидетельствуют об улучшении ФК по NYHA у 41 % и 76 % больных, получавших терапию ингаляционным илопростом, в течение 1 и 3 лет соответственно. Выживаемость пациентов через 1 год терапии составила 83 %, через 2 года — 78 %, и через 5 лет — 58 % [30].

Исследование AIR II

Исследование AIR II было проспективным, открытым и не зависело от AIR I [31]. В AIR II были включены 63 пациента с идиопатической ЛАГ (63,5 %) и со вторичными формами ЛГ (в т. ч. с ХТЭЛГ — 36,5 %), которые в течение 2 лет принимали ингаляционный илопрост (24 мкг в сутки за 6 ингаляций).

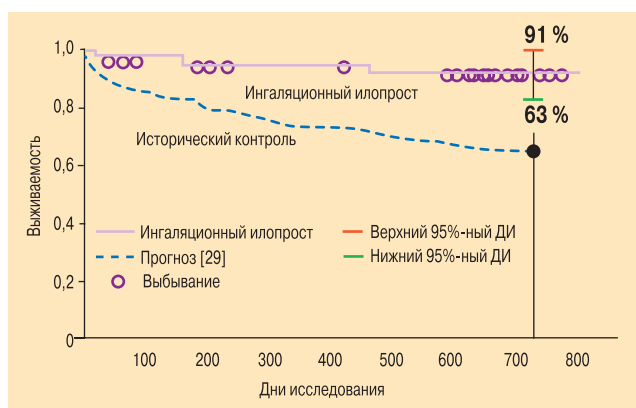


Рис. 5. Влияние терапии ингаляционным илопростом на выживаемость больных ЛАГ [31]

Длительная терапия илопростом в целом хорошо переносилась больными. Общая выживаемость пациентов к концу 2-го года составила 85 %, а среди пациентов с ИЛАГ ($n = 40$) – 91 %, что было значительно выше расчетной выживаемости по формуле *G.E.D'Alonzo et al.* – 63 % (рис. 5) [29]. Кроме того, длительная терапия ингаляционным илопростом привела к значительному улучшению клинической картины больных: наблюдались прирост дистанции в 6-МШТ (на 89 м), стабилизация одышки, улучшение параметров легочной гемодинамики и улучшение качества жизни. У 86 % пациентов ФК по NYHA улучшался, у 34 % больных – снижался или стабилизировался. Через 2 года постоянной терапии сохранялся ответ на ингаляции илопроста со стороны легочной гемодинамики. У больных ЛАГ дозу илопроста за 2 года увеличивали в среднем на 16 % – без заметных проявлений тахифилаксии. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данном исследовании были: усиление кашля (38 %), головная боль (37 %) и инфекции верхних дыхательных путей (33 %).

Илопрост при ЛГ у больных ХОБЛ

Ингаляционный илопрост является селективным легочным вазодилататором, т. е. он обладает способностью воздействовать на легочные сосуды, расположенные преимущественно в хорошо вентилируемых регионах легких, благодаря чему снижается давление в легочной артерии, и в то же время не усугубляется нарушение газообмена. В исследовании *T.A.Dernaika et al.* проводилось изучение влияния ингаляционного илопроста на вентиляционно-перфузионный (V/Q) баланс у больных ХОБЛ с ЛГ [33]. В исследовании участвовали 10 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (средний возраст – $72,2 \pm 7,3$ года, средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – $47,4 \pm 8,2$ %, $P_{ra} = 40,6 \pm 3,2$ мм рт. ст.). Протокол исследования включал в себя оценку легочной гемодинамики, параметров функции внешнего дыхания (ФВД), газов артериальной крови, 6-МШТ, вентиляционных эквивалентов для кислорода (VE/VO_2) и углекислого газа (VE/VCO_2) до и после 2 ингаляций

илопроста по 2,5 мкг (через 30 мин после каждой дозы и через 2 ч после 2-й дозы). В исследовании было показано, что ингаляционная терапия илопростом привела к снижению альвеоло-артериального градиента по кислороду $P(A-a)O_2$ на 3,7 мм рт. ст. (95%-ный ДИ – от –6,1 до –1,0 мм рт. ст.; $p = 0,01$), уменьшению VE/VCO_2 на 13,3 мм рт. ст. (95%-ный ДИ – от –36,5 до –2,7 мм рт. ст.; $p = 0,002$) и уменьшению VE/VO_2 на 15,0 мм рт. ст. (95%-ный ДИ – от –36,7 до –0,4 мм рт. ст.; $p = 0,02$). Кроме того, у больных был отмечен прирост дистанции в 6-МШТ на 49,8 м (95%-ный ДИ – 14,8–84,7 м; $p = 0,02$). Значения газов артериальной крови, венозного примешивания, альвеолярного мертвого пространства и ФВД практически не изменились. Эффекты илопроста оказались хорошо воспроизводимыми и после 2-й его ингаляции. Через 2 ч после 2-й ингаляции илопроста все изученные функциональные параметры вернулись к исходным значениям. Терапия илопростом не приводила к изменению системного артериального давления или SaO_2 . Таким образом, у больных ХОБЛ с ЛГ терапия ингаляционным илопростом приводила к улучшению V/Q баланса и повышению толерантности больных.

Возможность длительной терапии ингаляционным илопростом при ЛГ у больных ХОБЛ недавно продемонстрировали *M.J.Hegewald* и *C.G.Elliott* [34]. Авторы представили наблюдение, в котором терапия илопростом в дозе 5 мкг 6 раз в сутки в течение 2 лет у больного ХОБЛ с выраженной ЛГ (исходное $P_{ra} = 74$ мм рт. ст.) приводила к стойкому улучшению легочной гемодинамики (снижению PVR с 16,3 до 8,6 ед. Вуда и повышению сердечного выброса с 3,8 до 5,8 л / мин). Кроме того, у пациента уменьшилась одышка и его дистанция в 6-МШТ возросла до 300 м (до терапии больной не мог ходить). Препарат хорошо переносился пациентом, среди побочных эффектов был отмечен лишь легкий кашель.

Илопрост при ЛГ у больных с легочным фиброзом

Как и при ХОБЛ, использование вазодилататоров для лечения ЛГ у больных с легочным фиброзом не используется, поскольку данные препараты, как правило, ухудшают V/Q баланс и усугубляют гипоксемию. С учетом легочной селективности ингаляционного илопроста его использование при ЛГ у пациентов с легочным фиброзом может представлять большой интерес.

H.Olschewski et al. провели сравнение влияния внутривенного простагличина, ингаляционного илопроста, ингаляционного оксида азота (NO) и нифедипина у 8 пациентов с легочным фиброзом (средний возраст – 45,9 года, средняя жизненная емкость легких – 47,9 %, диффузионная емкость – 26,4 %) [35]. Ингаляционный илопрост привел к снижению P_{ra} с $44,1 \pm 4,2$ до $31,6 \pm 3,1$ мм рт. ст. и снижению PVR с 810 ± 226 до 386 ± 69 дин \times с \times см⁵ ($p < 0,05$) (рис. 6). При этом системное артериальное давление, SaO_2 и внутрилегочный шунт справа налево, которые измерялись с помощью метода

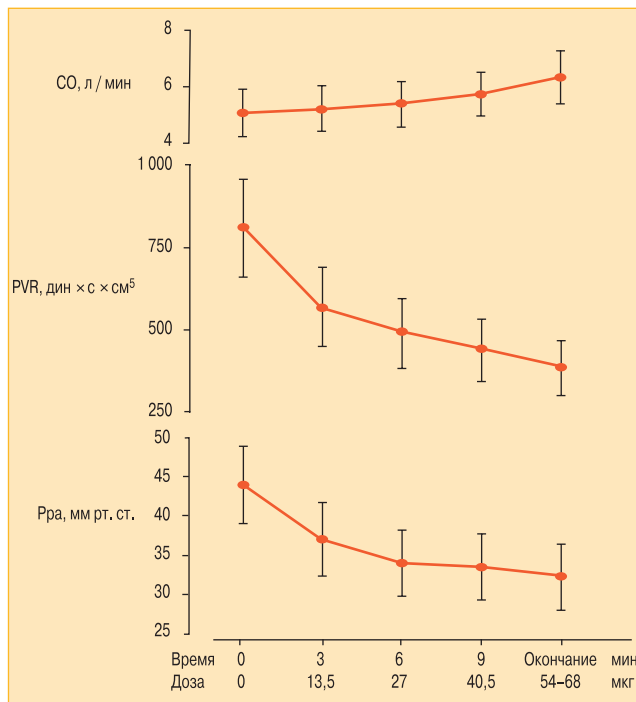


Рис. 6. Влияние терапии ингаляционным илопростом на гемодинамические параметры больных с легочным фиброзом [35]

множественных инертных газов, практически не изменились. Сходное улучшение параметров легочной гемодинамики наблюдалось и при ингаляции NO (снижение PVR — от 726 ± 217 до 458 ± 81 дин \times с \times см⁵; $p < 0,05$). По сравнению с илопростом и NO, нифедипин и внутривенный простаглицин, не обладающий свойством легочной селективности, привели к значительному снижению систолического артериального давления, кроме того, внутривенный простаглицин вызывал значительное повышение фракции внутрилегочного шунта (от 3,6 до 23,1 %). Кроме того, авторы продемонстрировали выраженный клинический эффект длительной терапии ингаляционным илопростом у больного с декомпенсированной ПЖ недостаточностью: у пациента значительно уменьшилась одышка и он стал способен к выполнению физической активности (от состояния почти полной иммобилизации до 314 м в 6-МШТ).

Таким образом, настоящее исследование показало, что терапия ингаляционным илопростом у больных ЛГ на фоне легочного фиброза приводит к выраженному улучшению легочной гемодинамики, не ухудшая газообмен и системное артериальное давление.

Илопрост при ЛГ у больных с саркоидозом

Открытое проспективное исследование *R.P. Baughman et al.* было посвящено изучению эффективности ингаляционного илопаста у больных с саркоидозом и ЛГ [36]. В исследовании участвовали 22 пациента с саркоидозом (средний возраст — 52 года, средняя форсированная жизненная емкость легких 50 %, среднее Ppa — 33 мм рт. ст.), терапия ингаляционным илопростом (в дозе 5 мкг каждые 2–3 ч в дневное

время) проводилась на протяжении 4 мес. Исследование завершили 15 больных, наиболее частой причиной выбывания из исследования были кашель, вызванный ингаляцией препарата (3 пациента) и низкий комплаенс к терапии (2 пациента). У 6 больных было отмечено снижение PVR на ≥ 20 %, и у 5 из этих пациентов также наблюдалось снижение Ppa на ≥ 5 мм рт.ст. Улучшение дистанции в 6-МШТ на ≥ 30 м было отмечено у 3 пациентов. Кроме того, ингаляционная терапия илопростом привела к достоверному улучшению качества жизни больных: отмечено снижение суммы баллов по домену "активность" шкалы SGRQ от 86 (95%-ный ДИ — 64–100) до 74 (95%-ный ДИ — 59–100) ($p = 0,027$), и у 7 пациентов изменение составило > 4 баллов (минимальное клинически значимое различие для шкалы SGRQ). Таким образом, монотерапия ингаляционным илопростом у больных саркоидозом и ЛГ приводит к улучшению легочной гемодинамики и улучшению качества жизни пациентов.

Заключение

Таким образом, 2 двойных слепых, рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали, что ингаляционная терапия илопростом обладает благоприятным профилем безопасности и является эффективной у пациентов ЛАГ с III и IV ФК по NYHA [19, 27]. Результаты небольшого неконтролируемого исследования свидетельствуют о том, что ингаляционный илопрост может использоваться у больных с прогрессирующей ПЖ сердечной недостаточностью, не поддающейся традиционной терапии [25]. В долгосрочных открытых исследованиях был показан хороший профиль безопасности терапии илопростом, а также улучшение выживаемости пациентов ЛАГ. Кроме того, уже получены обнадеживающие данные о возможности использования ингаляционного илопаста и при некоторых формах ЛГ у пациентов с заболеваниями легких (ХОБЛ, легочным фиброзом и саркоидозом) [33–36].

Литература

1. Galie N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur. Heart J. 2009; 30: 2493–2537.
2. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur. Respir. J. 2009; 34: 1219–1263.
3. Galie N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a clarification is needed. Eur. Respir. J. 2010; 36: 986–990.
4. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106: 1477–1482.
5. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 780–788.

Вентавис

Восстанавливает дыхание.
Продлевает жизнь.



Bayer HealthCare



- Первый и единственный в России ингаляционный простаглицлин для лечения легочной гипертензии¹
- Доказанная эффективность у тяжелых пациентов (ФК III-IV ВОЗ)²
- Селективное действие в легких^{3,4}
- Минимальный риск системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий^{3,4}

На правах рекламы. LRU5M.12.2010.0049

ВЕНТАВИС

Илопрост для ингаляций

ВЕНТАВИС / VENTAVIS® • Торговое название: Вентавис. Международное непатентованное название: илопрост. Лекарственная форма: раствор для ингаляций. Состав: в ампулах по 2 мл, 1 мл раствора содержит 10 мкг илопроста. **Показания к применению:** лечение среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях: идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия; артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. **Противопоказания:** беременность и период лактации; патологические состояния, при которых воздействие препарата на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние); тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля; тяжелые аритмии; подозрение на застой крови в легких; цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца; легочная гипертензия вследствие легочной вено-окклюзионной болезни; врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией; повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата; дети и подростки до 18 лет. **С осторожностью:** нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа; артериальная гипотензия; ХОБЛ; тяжелая бронхиальная астма. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные эффекты: вазодилатация, головная боль и усиливающийся кашель; менее частые: боли в спине, тошнота, рвота, диарея, головокружение и одышка. **Регистрационный номер:** ЛСР-005775/10. **Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия, произведено Берлимед С.А., Испания. **Дополнительную информацию можно получить по адресу:** 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2 • Тел.: +7 (495) 231 12 00 Факс: +7 (495) 231 12 02; www.bayerhealthcare.ru • Для получения более подробной информации по механизму действия, побочным эффектам и другим разделам вы можете обратиться к полной инструкции по медицинскому применению препарата Вентавис.

1) Регистрационное удостоверение №ЛСР-005775/10 от 23.06.2010 г.; 2) ESC-ERS guidelines, European Heart J 2009;30:2493-2537; 3) Olschewski H, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996 May 1; 124(9):820-4; 4) Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис.

6. Gombert-Maitland M., Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 891–901.
7. Hara S., Morishita R., Tone Y. et al. Overexpression of prostacyclin synthase inhibits growth of vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 216: 862–867.
8. Boxer L.A., Allen J.M., Schmidt M. et al. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte adherence by prostacyclin. *J. Lab. Clin. Med.* 1980; 95: 672–678.
9. Tuder R.M., Cool C.D., Geraci M.W. et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1925–1932.
10. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 70–75.
11. Olschewski H., Walrmath D., Schermuly R. et al. Aerosolized Prostacyclin and Iloprost in Severe Pulmonary Hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 820–824.
12. Krause W., Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 30: 61–68.
13. Sablotzki A., Hentschel T., Gruenig E. et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22: 746–752.
14. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999; 91: 1090–1121.
15. Gessler T., Schmehl T., Hoeper M.M. et al. Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 14–19.
16. Hoeper M.M., Schwarze M., Ehlerding S. et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1866–1870.
17. Ventavis (iloprost). South San Francisco, Calif: Actelion Pharmaceuticals US Inc.; 2006.
18. Schermuly R.T., Schulz A., Ghofrani H.A. et al. Pharmacokinetics and metabolism of infused versus inhaled iloprost in isolated rabbit lungs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303: 741–745.
19. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 322–329.
20. Van Dyke R.E., Nikander K. Delivery of iloprost inhalation solution with the halolite, prodose, and I-neb adaptive aerosol delivery systems: an in vitro study. *Respir. Care* 2007; 52: 184–190.
21. Krug S., Sablotzki A., Hammerschmidt S. et al. Inhaled iloprost for the control of pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 465–474.
22. Walrmath D., Olschewski H., Grimminger F., Seeger W. NO and alternative inhalational therapy approaches in pulmonary hypertension. *Internist (Berl)* 1997; 38: 453–460.
23. Ewert R., Opitz C., Wensel R. et al. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension. *Z. Kardiol.* 2000; 89: 987–999.
24. Olschewski H., Ghofrani H.A., Schmehl T. et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 435–443.
25. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrmath D. et al. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost. *Intens. Care Med.* 1998; 24: 631–634.
26. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 1257–1263.
27. Hoeper M.M., Leuchte H., Halank M. et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 691–694.
28. Opitz C.F., Wensel R., Winkler J. et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1895–1902.
29. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 343–349.
30. Bayer Schering Pharma AG. Open-label, uncontrolled, long-term surveillance study of iloprost aerosol inhalation therapy in the treatment of patients with primary or secondary pulmonary hypertension. Date last updated: May 2007.
31. Olschewski H., Hoeper M.M., Behr J. et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir. Med.* 2010; 104: 731–740.
32. Frost A.E., the STEP investigators. STEP-open label extension: long-term benefits of inhaled iloprost (ILO) addition to bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (Suppl.): A1001.
33. Dernaika T.A., Beavin M., Kinasewitz G.T. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 79: 377–382.
34. Hegewald M.J., Elliott C.G. Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135: 536–537.
35. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrmath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
36. Baughman R.P., Judson M.A., Lower E.E. et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26: 110–120.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 20.02.12

© Авдеев С.Н., 2012

УДК 616.131-008.331.1-085.22.032.23