

УДК 615.224

РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Иванов С.Н., Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А.,
Ефименко В.Г., Таркова А.Р.**

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Новосибирск, e-mail: ivanov7478@rambler.ru*

В аналитической статье представлен обзор литературы по использованию простагландинов в лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Обсуждаются аналоги простациклина, широко используемые в практике – это эпопростенол, трепростинил и илопрост. В настоящее время в России зарегистрирован только илопрост. Илопрост – это химически стабильный аналог простациклина для внутривенного, ингаляционного и перорального применения. Ингаляционная форма препарата обеспечивает высокую селективность по отношению к легочным сосудам. После ингаляции препарата наблюдается прямая вазодилатация легочного артериального русла с последующим значительным улучшением таких показателей как давление в легочных артериях, легочное сосудистое сопротивление, сердечный выброс, а также насыщение кислородом смешанной венозной крови. В статье приводятся основные клинические исследования по применению простагландинов. Также предлагается краткая информация по использованию простагландин E₁ – вазопростан, алпростан и первого перорального стабильного аналога простациклина – берапрост.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, илопрост, простагландины, хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия

THE ROLE OF PROSTAGLANDINS IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

**Ivanov S.N., Chernyavskiy A.M., Edemskiy A.G., Chernyavskiy M.A.,
Efimenko V.G., Tarkova A.R.**

*Federal State Institution «Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology
n.a. Academician E. N. Meshalkin» of Ministry of Health of the Russian Federation,
Novosibirsk, e-mail: ivanov7478@rambler.ru*

This analytical article provides a review of the literature for using the prostaglandins in the treatment of pulmonary arterial hypertension. We have observed three main drugs, widely used in practice – epoprostenol, treprostnil and iloprost. Now in Russia registered only iloprost. Iloprost – a chemically stable prostacyclin analogue for intravenous, inhalation and oral administration. Inhaled formulation of iloprost provides high selectivity to the pulmonary vessels. After inhalation of this drug observed direct vasodilation pulmonary arterial vascular with further significant improvement of such indicators as the pressure in the pulmonary arteries, lung vascular resistance, cardiac output, and oxygen saturation mixed venous blood. The article shows the main clinical studies on the use of prostaglandins. Also provides the information for the using of prostaglandin E₁ – vasaprostan, alprostan and the first oral stable analogue prostacyclin beraprost.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, iloprost, prostaglandins, chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Простаноиды являются перспективной группой препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), поскольку обладают не только вазодилатирующим, но также антиагрегантным и антипролиферативным действием. Поэтому вполне логичным представляется использовать простациклин и его аналоги для лечения больных с различными формами ЛАГ. Действие простациклина очень кратковременное. Период его полувыведения в плазме крови составляет около 1–2 минут. Инактивация препарата происходит в печени. При внутривенном введении простациклин расширяет не только легочные, но и системные артерии, поэтому возможна системная артериальная гипотония. В настоящее время широко используются три препарата: эпо-

простенол, трепростинил и илопрост [1]. В России эпопростенол и трепростинил в настоящее время не зарегистрированы. На территории нашей страны единственным препаратом из класса простаноидов, одобренным для лечения больных с ЛАГ, является ингаляционный илопрост под коммерческим названием «Вентавис». Данный препарат подавляет агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов; вызывает дилатацию артериол и венул, снижает повышенную сосудистую проницаемость, активизирует фибринолиз, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшает образование свободных радикалов кислорода. Показан взрослым больным облитерирующим эндартериитом, синдром Рейно.

Эпопростенол – первый синтетический простаглицлин, который был разрешен для лечения больных с идиопатической ЛАГ. Препарат по составу представляет собой натуральный простаглицлин I₂–простаглицлин. Применяют эпопростенол в виде непрерывной внутривенной инфузии. Этот препарат улучшал выживаемость, переносимость нагрузки и гемодинамические показатели у больных идиопатической ЛАГ, но не влиял на прогноз пациентов с ЛАГ, связанной с системной склеродермией. Применение эпопростенола ограничено, учитывая сложность терапии (необходимость постоянного центрального катетера, растворения препарата, использования инфузионного насоса), а также выраженные побочные эффекты и осложнения (инфицирование внутривенного катетера). Его обычно назначают больным тяжелой ЛАГ [20].

Как показали рандомизированные исследования, эпопростенол увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и улучшает качество жизни у пациентов с идиопатической ЛАГ [4] и при ЛАГ на фоне склеродермии [2]. Улучшение гемодинамических показателей в течение первых 12 недель терапии было продемонстрировано и в мета-анализе 11 рандомизированных исследований [16]. В отдельных исследованиях было показано положительное влияние эпопростенола на прогноз при идиопатической ЛАГ [11, 21], хотя улучшение выживаемости пациентов с тяжелой ЛАГ на фоне склеродермии не было выявлено [2]. У пациентов с идиопатической ЛАГ, получавших эпопростенол, 1-, 2-, 3-летняя выживаемость составила 87,8, 76,3 и 62,8% соответственно, в то время как выживаемость пациентов, использующих в качестве лечения стандартную терапию – 58,9, 46,3, 35,4%. Терапию эпопростенолом рекомендовано начинать в условиях стационара со стартовой дозы 2-4 нг/кг/мин и постепенно увеличивать ее под контролем самочувствия до максимально переносимой (целевые дозировки для постоянной терапии: 20-40 нг/кг/мин). Побочными явлениями являются приливы, головная боль, тошнота, рвота, диарея, боли в мышцах и челюстях, артериальная гипотония. Резкое прекращение терапии может угрожать жизни пациента, опасность также представляют гнойно-воспалительные осложнения в местах пункции вен. Учитывая технические сложности, терапия эпопростенолом возможна только в условиях медицинских центров, специализирующихся на лечении легочной гипертензии.

Трепростинил – бензидиновый аналог простаглицлина, который можно применять

как внутривенно, так и подкожно. Период полужизни трепростинила в плазме крови около 3-4 часов, что значительно больше, чем у эпопростенола [10]. В 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании было установлено положительное влияние терапии подкожными инъекциями трепростинила на толерантность к нагрузкам у 470 пациентов с ЛАГ различной этиологии (идиопатическая, ассоциированная со склеродермией и возникшая на фоне левожелудочковой ХСН) [19]. Установлено, что непрерывная подкожная инфузия трепростинила в дозе 22,5 нг/кг/мин увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает гемодинамику, а также уменьшает клиническую симптоматику. Эффективность вводимого внутривенно трепростинила была продемонстрирована в двух открытых нерандомизированных исследованиях [7, 22]. Применение трепростинила наиболее перспективно у больных с тяжелой ЛАГ IV ФК с идиопатической ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с коллагенозами и бесполезен при врожденных пороках сердца. Основным побочным эффектом подкожных инъекций трепростинила являются головная боль, сыпь, тошнота, гиперемия и болезненность в месте инъекции, при внутривенном введении препарата возможные неблагоприятные последствия аналогичны наблюдаемым на фоне эпопростенола.

Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA, США) одобрен препарат Tyvaso (трепростинил) – раствор для ингаляций для лечения ЛАГ с помощью системы для ингаляций Tyvaso, которая включает себя специальное устройство для проведения ингаляций. Препарат Tyvaso рекомендован для лечения пациентов с симптомами сердечной недостаточности III класса по классификации NYHA, связанными с ЛАГ различной этиологии: как с идиопатической и семейной ЛАГ, так и с вторичной ЛАГ на фоне склеродермы и врожденных пороков сердца. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TRIUMPH-1 показали, что пациенты, проводившие ингаляции с препаратом Tyvaso в течение 4 дней, могли проходить в течение 6-минутной прогулки на 20 метров больше, чем те, которые принимали плацебо. Эффективность препарата у пациентов с основным сопутствующим заболеванием легких не доказана. К основным побочным эффектам препарата относятся кашель, головная боль, тошнота, головокружение, приливы, раздражение и боль в горле и диарея.

Илопрост (вентавис) – стабильный аналог простаглицина применяется ингаляционно (при помощи небулайзера). С 2010 г в России был зарегистрирован Вентавис для лечения взрослых больных с идиопатической ЛАГ, семейной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированных заболеваниями соединительной ткани или токминов, и ЛАГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. При таком способе введения эффект препарата реализуется в основном в легких, и лишь незначительная часть его попадает в системный кровоток (причем время полувыведения метаболита из плазмы крови составляет примерно 6-9 минут) [13, 15], благодаря чему уменьшается количество неблагоприятных эффектов. Эффективность ингаляционного илопроста (увеличение толерантности к нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы) уменьшение функционального класса недостаточности кровообращения была подтверждена в относительно крупном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании AIR, в которое были включены 203 пациента с ЛГ различной этиологии (идиопатическая, ассоциированная со склеродермией, связанная с приемом аноректиков и хронической тромбоэмболией лёгочной артерии) [9, 14]. Ингаляционный илопрост хорошо переносится при длительном применении и не требует существенной увеличения дозы [12]. При прогрессировании заболевания несмотря на монотерапию ингаляционным илопростом некоторые авторы применяли непрерывное внутривенное введение этого препарата, однако существенного эффекта удалось добиться не во всех случаях [6]. В другом открытом многоцентровом длительном (2 года) исследовании AIR-2 участвовали 63 пациента с идиопатической ЛАГ и различными формами вторичной ЛАГ. Во время лечения ингаляциями илопроста наблюдалось улучшение способности переносить физические нагрузки, через 2 года лечения дистанция ходьбы за 6 минут возросла на 89м. Функциональный класс улучшился у 34% пациентов и стабилизировался у 86% больных. При этом отмечено достоверное улучшение среднего артериального давления в легких, сопротивления сосудов легких, минутного объема сердца. Наиболее важный результат проведенного исследования состоял в повышении выживаемости: вероятность выживания составила 85% для всех пациентов и 91% для пациентов с идиопатической ЛАГ.

Ингаляционный илопрост может применяться в качестве вазодилататора для функциональной оценки состояния легочных сосудов у больных, нуждающихся в пересадке сердца [17]. Кроме того, некоторые авторы

в течение длительного времени применяли илопрост у пациентов со склеродермией и нормальным давлением в легочной артерии с целью сохранения легочной функции и профилактики ЛАГ [5]. Каждый сеанс ингаляционной терапии следует начинать с применения илопроста в дозе 2.5 мкг (доставляемой через мундштук ингалятора). Доза илопроста может быть увеличена до 5 мкг в соответствии с индивидуальной потребностью и переносимостью. Ингаляции илопроста следует проводить в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. В зависимости от требуемой дозы препарата, доставляемой через мундштук, и типа небулайзера продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин. Для выполнения каждой ингаляции содержимое одной вскрытой ампулы препарата Вентавис необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Применение илопроста имеет явные преимущества. Илопрост стабилен и не так, как эпопростенол, чувствителен к теплу и свету. Он позволяет говорить о сохраняющемся в течение 20 минут действии после прекращения ингаляции. Вазодилатирующее действие 2 нг/кг илопроста сравнимо с действием в дозе 10 нг/кг эпопростенола, антиагрегантное действие при этом оказывается в 10 раз выше [18]. В числе побочных эффектов ингаляционного илопроста указываются кашель (39%), головная боль (30%), гиперемия лица (27%), тошнота (13%), бессонница (8%), приливы жара и боли в челюстях.

Берапрост – первый оральный стабильный дериват простаглицина, который с 1995 года разрешен в Японии в терапии ЛАГ. Контролируемые исследования были проведены на взрослых и безусловно должны быть проведены на детях. Препарат назначается во время еды 4 раза в день. Начальная разовая составляет 20 мкг. Каждые две недели разовую дозу повышают на 20 мкг до появления побочных эффектов (приливы, головная боль, боль в челюсти, диарея). Противопоказаниями являются геморрагии (гемофилия, капиллярная ломкость, гастроинтестинальные кровотечения, кровоизлияния) и беременность. В исследовании ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial) берапрост назначался более 100 больным ЛГ. При использовании максимальной дозы 80 мг 4 раза в сутки констатировано улучшение толерантности к физической нагрузке, однако эффект сохранялся только на протяжении 3-6 мес. лечения [3]. Лабораторно регулярно контролируются показатели функции печени, билирубин и триглицериды. В ретро-

спективном исследовании был подтвержден позитивный эффект на продолжительность жизни пациентов с ЛАГ при увеличении дозы с 4 мг/кг до 8 мг/кг. Трехлетний срок выживаемости при использовании берапроста составляет 70% по сравнению с 44% пациентов при конвенциональной терапии. Настоящий профиль побочных действий и оральная форма применения делают берапрост особенно привлекательным для легких форм легочной гипертензии. Преимущества вазодилатационно и антипролиферативно действующих простаноидов привлекательны также для пациентов с прогрессирующей ЛАГ в клинически еще благоприятной стадии (NYHA I и II) [8].

Менее эффективным, но чаще применяемым в нашей стране препаратом из этой группы является простагландин E₁ – **вазапростан**, **алипростан**, который тоже требует постоянного внутривенного введения для поддержания вазодилатации. Поэтому для введения препаратов этой группы используют специальную портативную помпу. Доза простагландина E₁ колеблется от 5 до 30 нг/кг/мин. Чаще всего рекомендуют начальную дозу 5–10 нг/кг/мин с последующим увеличением до 30 нг/кг/мин. Курсовое лечение препаратом проводят в течение 2–3 недель в суточной дозе 60–80 мкг на фоне длительной терапии антагонистами кальция. При такой дозе осложнения наблюдаются редко. Обычно вводят со скоростью 0,1 мкг/кг/мин, но часто терапевтический эффект сохраняется после снижения скорости введения до 0,01–0,05 мкг/кг/мин. Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков до 18 лет не установлена, поэтому вазапостан используется off label.

Таким образом, имеется хорошая доказательная база переносимости и клинико-функциональной эффективности использования простагландинов в лечении больных с ЛАГ различной этиологии.

Список литературы

1. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119:2250-94.
2. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D., et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6):425-34.
3. Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V., et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2119 – 25.
4. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A., et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296 –302.
5. Caramaschi P., Biasi D., Ferrari M., et al. Long-term evaluation of lung function in patients affected by scleroderma treated with cyclic iloprost infusions. *Rheumatol Int* 2005; 25(4):250-4.
6. Ewert R., Opitz C.F., Wensel R., et al. Continuous intravenous iloprost to revert treatment failure of first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(4):211-7.
7. Gomberg-Maitland M., Tapson V.F., Benza R.L., et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1586-9.
8. Ikeda D., Tsujino I., Sakaue S., et al. Pilot study of short-term effects of a novel long-acting oral beraprost in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2007; 71(11):1829-31.
9. Krug S., Hammerschmidt S., Pankau H. et al. Acute Improved Hemodynamics following Inhaled Iloprost in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2008; 76:154-159.
10. Laliberte K., Arneson C., Jeffs R., et al. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44(2):209-14.
11. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-82.
12. Olschewski H., Hoepfer M.M., Behr J., et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Resp Med* 2010; 104:731-740.
13. Olschewski H., Rohde B., Behr J.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 124(4):1294-304.
14. Olschewski H., Simonneau G, Galie N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5):322-9.
15. Olschewski H. et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Resp Med* 2010; 104:731-740.
16. Paramothayan N.S., Lasserson T.J., Wells A.U., Walters E.H. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18(2):2994.
17. Sablotzki A., Hentschel T., Hofmann S., et al. Inhaled aerosolized iloprost in the evaluation of heart transplant candidates--experiences with 45 cases. *Simm J Clin Anesth* 2006; 18(2):108-13.
18. Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes – und Jugendalter. *Monatsschr Kinder-heilkd* 2003; 151:424-441.
19. Simonneau G., Barst R.J., Galie N., et al.; Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6):800-4.
20. Simonneau G., Rubin L.J., Galie N. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 150 (1): 63.
21. 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; 40:780-8.
22. Tapson V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V., et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006; 129: 683-8.