

Кожоназаров Б.К.

ЛЕЧЕНИЕ ВЫСОТНОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Kozhonazarov B.K.

TREATMENT OF HIGH ALTITUDE PULMONARY HYPERTENSION

При обсуждении проблемы лечения высотной легочной артериальной гипертензии (ВЛАГ) важное значение имеет вопрос об обратимости легочной гипертензии. Хорошо известно, что после спуска больного ВЛАГ на более низкие высоты, через некоторое время происходит нормализация ЛАД, но только в том случае, если морфологические изменения сосудов легких не зашли слишком далеко. Roy et al. обследовали 25 солдат, непрерывно находившихся в течение 2-х лет на высоте 4267 м, причем у 9 из них были выявлены явные ЭКГ признаки гипертрофии правого желудочка. После спуска на более низкие высоты нормализация ЭКГ наблюдалась у 7 солдат к 133 дню, у одного через 12 месяцев, и у последнего только через 18 месяцев [1]. Penaloza et al. провели прямые инвазивные измерения легочной гемодинамики у 11 горцев (Церро де Паско, Перу) до и через 2 года после спуска на уровень моря. Результаты показали полную нормализацию легочной гипертензии [2]. В другом исследовании у девочки 15 лет, с рождения проживающей в г. Лидвиль (Колорадо, США) было выявлено высокое ЛАД. При катетеризации легочной артерии среднее ЛАД составило 44 мм рт ст и при физической нагрузке повышалось до 109 и снижалось до 26 мм рт ст при дыхании кислородом. Через 2 года она переехала в Теннесси (27 м). Через 11 месяцев после спуска на равнину была проведена повторная катетеризация легочной артерии. При этом среднее ЛАД составило 17 мм рт ст, повышалось при физической нагрузке до 38 мм рт ст и до 35 мм рт ст при вдыхании гипоксической газовой смеси. Через 7 месяцев она вновь вернулась в г. Лидвиль, и повторная катетеризация легочной артерии, проведенная через 6 месяцев после подъема, подтвердила рецидив ВЛАГ [3]. Таким образом, спуск на уровень моря в подавляющем большинстве случаев приводит к регрессии ВЛАГ.

Так как в генезе ВЛАГ решающее значение имеет высокогорная гипоксия, логично предположить, что наиболее оправданным методом лечения ВЛАГ является оксигенотерапия. Результаты острых опытов многих исследований показали, что вдыхание кислорода в течение 5-20 минут приводит к снижению ЛАД у горцев и препятствует его приросту во время физической нагрузки [4-6]. К настоящему времени четко установлено, что оксигенотерапия смягчает, а иногда и реверсирует прогрессирование легочной гипертензии у пациентов с ХОЗЛ, хотя ЛАД редко возвращается к нормальному уровню [7]. Однако общепризнанно, что в

настоящее время оксигенотерапия является лучшим методом лечения легочных гипертензий у пациентов с ХОЗЛ, который помимо благоприятного эффекта на легочную гемодинамику, улучшает выживаемость больных. Показаниями к назначению оксигенотерапии при ХОЗЛ является артериальная гипоксемия ($PaO_2 \leq 55$ мм рт ст) или наличие признаков хронического легочного сердца в сочетании с $PaO_2 \leq 60$ мм рт ст [8]. Хотя в настоящее время нет исследований, касающихся длительной оксигенотерапии у больных ВЛАГ, по нашему мнению она показана в случаях, когда спуск больных на равнину в силу каких – либо причин невозможен.

Медикаментозное лечение ВЛАГ. До настоящего времени в лечении легочных артериальных гипертензий имелись определенные ограничения. Данные ограничения связаны с тем, что почти все вазодилататоры, снижая давление в легочной артерии, снижают и системное артериальное давление. При назначении вазодилататоров гемодинамический эффект нужно считать положительным, когда среднее ЛАД снижается более чем на 20%, тогда как сердечный выброс повышается или не изменяется [9].

Одной из групп препаратов, применяемых в лечении легочных гипертензий, являются **антагонисты кальция**. Было показано, что высокие дозы дилтиазема и нифедипина при длительной терапии улучшают общее состояние, снижают ЛАД и смертность пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (ПЛАГ) [10]. Однако их применение ограничивается тем, что они вызывают системную гипотензию и оказывают отрицательный инотропный эффект, который неблагоприятен при нарушенной функции правого желудочка [11, 12]. У пациентов с дисфункцией левого желудочка дилтиазем и нифедипин могут усугубить сердечную недостаточность и увеличить смертность [13-15]. Выживаемость пациентов улучшается тогда, когда давление в правом предсердии ниже 10 мм рт ст [14]. Амлодипин - альтернативный дигидропиридины. Проведены успешные исследования по применению амлодипина у больных ВЛАГ и при легочных артериальных гипертензиях на почве ХОЗЛ [16]. Во избежание отрицательных последствий, антагонисты кальция показаны пациентам у которых сердечный индекс $>2,1$ л/мин/м², и/или насыщение крови кислородом в легочной артерии $> 63\%$, и/ или давление в правом предсердии < 10 мм рт ст.

Другой группой препаратов, широко применяемых при лечении первичной легочной артериальной гипертензии, являются **простациклины**. В настоящее время в медицинской практике широко используются эпопростенол. Эпопростенол при длительной терапии увеличивает сердечный выброс и снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшая качество жизни и увеличивая толерантность к физическим нагрузкам. Однако, эпопростенол инактивируется в сосудистом русле в течение 5 минут после введения и поэтому должен вводиться непрерывно непосредственно в легочную артерию, что усложняет его применение в амбулаторных условиях [17]. При терапии простациклинами наблюдаются побочные эффекты – диарея, боли в животе, головная боль, боли в суставах и мышцах, отек легких и асцит вследствие повышения проницаемости сосудов [17].

Известно, что образующийся в эндотелиальных клетках сосудов эндотелин-1 обладает мощным вазоконстрикторным действием на легочные сосуды, оказывает пролиферативное влияние на сосудистые гладкомышечные клетки. В одном двойном, плацебо-контролируемом исследовании было показано, что ингибитор эндотелиновых рецепторов бозентан улучшал легочную гемодинамику и сердечный выброс у пациентов с ПЛАГ [18]. В другом исследовании “BREATHE-1” у пациентов с ПЛАГ, принимавших бозентан, улучшалась переносимость физических нагрузок [19]. В ноябре 2001 года “Food and Drug Administration” одобрило применение блокатора эндотелиновых рецепторов бозентана в лечении легочных артериальных гипертензий при условии ежемесячного контроля печеночной функции.

Оксид азота и L-аргинин. Оксид азота является эффективным вазодилатором при легочных гипертензиях. Показано, что ингаляция оксида азота улучшает переносимость физических нагрузок у пациентов с легочной гипертензией [20]. Однако лечение оксидом азота требует непрерывной его ингаляции, так как период полураспада оксида азота составляет несколько секунд. Вследствие того, что оксид азота синтезируется из аминокислот L-аргинина при помощи NO-синтазы [21], применение L-аргинина может иметь благотворный эффект при легочной гипертензии. Так в одном исследовании, внутривенное введение L-аргинина пациентам с легочной гипертензией снижало ОЛСС путем увеличения продукции эндогенного оксида азота [22]. Также показано, что L-аргинин улучшает легочную гемодинамику и повышает толерантность к физическим нагрузкам без серьезных побочных эффектов [23].

Ингибиторы 5'-фосфодиэстеразы. Известно, что ингаляция NO ослабляет спазм легочных сосудов и предотвращает их ремоделирование [24]. Биологическая активность NO опосредуется через продукцию ц-ГМФ. Альтернативным подходом для повышения уровня ц-ГМФ в легочных сосу-

дах является ингибирование 5'-ФДЭ, которые гидролизуют этот циклический нуклеотид в легких [25, 26]. Более того, в легких присутствует значительно большее количество 5'-ФДЭ, чем в других органах, что создает возможность практически селективной легочной вазодилатации. В экспериментах на животных было показано, что ингибиторы 5'-ФДЭ снижают легочное давление [27, 28]. Нами было показано, что ингибитор 5'-ФДЭ силденафил эффективно предупреждает развитие легочной вазоконстрикции в ответ на вдыхание гипоксической газовой смеси у здоровых добровольцев [29]. Также нами показано, что силденафил как в дозе 25 мг и 100 мг эффективно снижает ЛАД, улучшает переносимость физических нагрузок и улучшает качество жизни у горцев больных ВЛАГ [30]. Таким образом, следует отметить, что исследования в поиске наиболее подходящих препаратов для лечения легочных гипертензий, которые обладают минимальными побочными эффектами и не влияют на системное кровообращение - продолжаются.

Литература:

1. Roy S.B., Bhatia M.L., Qadhoke S. Effect of two yers intermittent stay at high altitude on the pulmonary blood volume in man. *Brit Heart J.* 1967; 29 (3): 428 – 431.
2. Penalzoa D., Sime F., Banchemo N. et al. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes. *Am J Cardiol.* 1963; 11:150-157.
3. Grover R.F. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension / Cardiovascular and respiratory effects of hypoxia. – Bsel: Karger, 1966.
4. Penalzoa D. Discussion // High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects / Edited by R. Porter. – Churchill, Livingstone, Edinburgh, 1971. – p.169.
5. Rotta A., Canepa A., Hurtado A. et al. Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. *J Appl Physiol.* 1956; V.9: 328 – 336.
6. Timms R.M., Khaja F.U., Williams G.W. and the Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary diseases. *Ann Intern Med.* 1985;102:29-36.
7. Royal College of Physicians Working Party. Domiciliary oxygen therapy services. Royal College of Physicians: London, 1999.
8. Groves B.M., Rubin L.J., Frosolono M.F., et al., A comparison of the acute hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 1985; 110: 1200 – 1204.
9. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327: 76 – 81.
10. Packer M. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and hazards. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 258 – 270.
11. Packer M. Is it ethical to administer vasodilator drugs to patients with primary pulmonary hypertension? *Chest.* 1989; 95: 1173 – 1175.
12. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988; 319: 385 – 392.

13. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The adverse experience committee; and the multicenter diltiazem postinfarction research group. *Circulation*. 1991; 83: 52 – 60.
14. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990; 82: 1954 – 1961.
15. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation*. 1989; 80: 1207 – 1221
16. Maripov A.M., Sydykov A.S., Kojonazarov B.K. et al. Effects of amlodipine on pulmonary circulation and hypoxic pulmonary vasoreactivity in patients with hypoxic pulmonary hypertension. *CAMJ*. 2001; 7 (suppl. 1): 35-38.
17. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, 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.
18. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin – receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized, placebo controlled, multicenter study. *Lancet*. 2001; 358: 1119 – 1123.
19. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896 - 903.
20. Hasuda T., Satoh T., Shimouchi A. et al. Improvement in exercise capacity with nitric oxide inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 101: 2066 – 2070.
21. Moncada S., Higgs A. The L – arginin - nitric oxide pathway//*N. Engl.J.Med.*– 1993.– 329.– p. 2002 – 2012.
22. Mehta S., Stewart D.J., Langleben D., Levy R.D. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginin in pulmonary hypertension. *Circulation*.1995;92: 1539 – 1545.
23. Nagaya N., Uematsu M., Oya H. et al. Short-term oral administration of L-arginin improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*.2001;163: 887–891.
24. Kouyoumdjian C., Adnot S., Levame M. et al Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest*. 1994; 94(2): 578 - 584.
25. Cohen A. H, Hanson K, Morris K, et al. Inhibition of cyclic 3-5-guanosine-monophosphate-specific phosphodiesterase selectivity vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest*. 1996; 97: 172 - 179.
26. Thomas M. K, Francis S. H, Corbin J. D. Characterisation of purified bovine lung cGMP-binding cGMP phosphodiesterase. *J Biol Chem*. 1990; 265: 14964 - 14970.
27. Dukaram R.C., Russel J.A., Morin III F.C. et al. The cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor E4021 dilates the pulmonary circulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 858-865.
28. Hanasato N., Oka M., Muramatsu M. et al. E4010, a selective phosphodiesterase inhibitor, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol*. 1999; 277: 225-232.
29. Zhao L., Mason N.A., Morrell N.W. et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104: 424-428.
30. Aldashev A. A, Kojonazarov B. K., Amatov T.A. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and high altitude pulmonary hypertensions. *Thorax*. 2005; 60(8): 683-687.