

УДК 616.24-002-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.К. Каражанова, А.Н. Жумагалиева

Государственный медицинский университет г. Семей

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определяется как заболевание, характеризующееся не только повреждением легких, но и системными проявлениями [1], среди которых наиболее изучены сердечно-сосудистые [2]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются \geq у 50% пациентов с ХОБЛ [3].

Легочная гипертензия (ЛГ) – прогностически неблагоприятное осложнение ХОБЛ [4]. В мультицентровом проспективном исследовании, проведенном в странах Европы, было показано, что легочное сердце занимает 2-е место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [5]. Согласно новой классификации, принятой на 3-м Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии, ЛГ у больных ХОБЛ относится к группе легочных гипертензий, ассоциированных с заболеваниями легких и / или гипоксемией [6]. Критериями наличия ЛГ при хронических респираторных заболеваниях является повышение среднего давления в ЛГ (Ppa) в условиях покоя > 20 мм.рт.ст. (в норме данный показатель находится в пределах 9-16 мм.рт.ст.) [7,8]. Кроме ЛГ, популярным понятием является *cor pulmonale* – легочное сердце. В современной клинической практике, некоторые современные эксперты предлагают отождествлять понятия «легочная гипертензия» и *cor pulmonale* [9]: «*Cor pulmonale* – легочная артериальная гипертензия, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и / или структуру легких; легочная артериальная гипертензия вызывает развитие гипертрофии и дилатации правого желудочка и со временем может привести к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности» [10].

Распространенность ЛГ. Точная распространенность ЛГ у больных ХОБЛ неизвестна, т.к. исследования с использованием надежных методов оценки давления в ЛА, например катетеризации центральных вен, в большой выборке никогда не проводились. Согласно данным аутопсийных исследований, признаки гипертрофии правого желудочка встречаются у 40% всех больных, умерших от ХОБЛ [9]. В клинических исследованиях с участием относительно небольшого количества больных были получены сходные данные: при использовании прямых методов оценки давления Ppa > 20 мм.рт.ст. в покое было выявлено у 35% пациентов с ХОБЛ тяжелого течения [6]. Распространенность ЛГ и легочного сердца зависит от степени тяжести функциональных изменений заболевания: при значении показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ1) < 600 мл частота развития легочного сердца приближается к 70% [11]. G. Thabut et оценивали легочную гемодинамику у 251 больного ХОБЛ, являвшихся кандидатами для трансплантации легких или хирургической редукции легочного объема (средний ОФВ1 - $24 \pm 12\%$) [12]. Ppa > 25 мм.рт.ст. было обнаружено у 50,2% больных, у большинства обследованных значения Ppa находились в диапазоне 25-35

мм.рт.ст. Для всех больных ХОБЛ с выраженной ЛГ характерными функциональными особенностями являлись: значительное снижение диффузионной способности легких, тяжелая гипоксемия без гиперкапнии и умеренное снижение ОФВ1 ($\sim 50\%$) [12,13].

ЛГ является одним из важнейших факторов прогноза у больных ХОБЛ. В многочисленных исследованиях была показана прогностическая значимость таких факторов, как дисфункция правого желудочка (ПЖ), Ppa и легочное сосудистое сопротивление (PVR). В работе V. Burrows et al. в ходе 7-летнего наблюдения за 50 больными ХОБЛ было показано, что PVR являлось одним из наиболее сильных факторов-предикторов выживаемости больных; ни один из пациентов с уровнем PVR > 550 c/cm³ не прожил > 3 лет [14]. По совокупным данным, полученным на основании нескольких долгосрочных исследований, летальность при ХОБЛ связана со степенью ЛГ: при уровне Ppa 20-30 мм.рт.ст. 4-5 летняя выживаемость пациентов составляет 70-90%, при значениях Ppa 30-50 мм.рт.ст. – 30%, а при тяжелой ЛГ (Ppa > 50 мм.рт.ст.) 5-летняя выживаемость равна 0 [7].

Механизм развития легочной гипертензии при ХОБЛ. Комбинация нескольких факторов, оказывающих активное и пассивное влияние на легочную гемодинамику, являются причиной развития и становления ЛГ у больных ХОБЛ [8]. Основной причиной ЛГ является артериальная гипоксемия. Впервые роль альвеолярной гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции была показана в 1946 г. U. Von Euler и G. Lijstrand [24]. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии связан с развитием деполяризации гладкомышечных клеток сосудов и их сокращением [25]. К непрямым механизмам гипоксической вазоконстрикции относится воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины [8]. При гиперкапнии предполагается причиной ЛГ повышение сердечного выброса [26].

В последние годы активно обсуждается дисфункция эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза [27]. Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ сопровождается ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [28]. Сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких и характерное для эмфиземы, компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон Веста II) являются структурными факторами, ведущими к развитию ЛГ при ХОБЛ [29]. Полицистемия является независимым от гипоксемии фактором, вызывающим увеличение Ppa и PVR у больных ХОБЛ [30].

Диагностика ЛГ. Одним из наиболее надежных рентгенологических признаков ЛГ у больных ХОБЛ является увеличение диаметра правой нисходящей ЛА > 16 мм. В исследовании R. Matthay et al. было показано, что данный признак присутствовал у 43 из 48 больных ХОБЛ с

ЛГ[32]. Компьютерная томография (КТ) легких позволяет с высокой точностью измерить диаметр ствола ЛА[33]. Эхокардиография (ЭхоКГ) – один из наиболее информативных неинвазивных методов оценки давления в ЛА, кроме того, ЭхоКГ позволяет оценить размеры камер и толщину стенок сердца, сократительную и насосную функцию миокарда, динамику и форму внутрисердечных потоков [34]. Магнито-резонансная томография (МРТ) является относительно новым методом диагностики ЛГ. Она позволяет достаточно точно оценить толщину стенки объема полости правого желудочка (ПЖ), фракцию выброса ПЖ[35]. Катетеризация правых отделов сердца и ЛА является методом «золотого стандарта» при постановке диагноза ЛГ[36]. Одним из наиболее ценных биомаркеров при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид. Он секретируется миоцитами желудочков сердца, и его высвобождение в системный кровоток прямо пропорционально степени перегрузки желудочков объемом и давлением[37]

Медикаментозная терапия при вторичных ЛГ должна быть направлена прежде всего на основное заболевание: например, при ХОБЛ необходимо использовать в полном объеме все средства для максимального улучшения бронхиальной проходимости, оптимизации показателей газообмена и контроля за воспалением дыхательных путей у больных. К числу основных лекарственных препаратов для терапии больных ХОБЛ относятся антихолинергетики, β_2 -агонисты, метилксантины, ингаляционные глюкокортикостероиды, при развитии инфекционных обострений используется антибиотик [1]. Предпринималось множество попыток найти оптимальный вазодилататор, снижающий ЛГ у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Для этой цели предлагалось использовать блокаторы кальциевых каналов, прозазин, нитраты и гидралазин [31].

В течение последних лет появилось несколько перспективных препаратов, эффективность которых у больных с первичной легочной гипертензией доказана. К ним относятся простациклин и его аналоги (илопрост, трепростенил, беропрост), антагонисты рецепторов эндотелина (босентан) и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил) [16].

Внутривенное введение простациклина у больных с тяжелой ХОБЛ и ЛГ приводило к снижению PVR, однако уже через 1 сут. терапии эффект препарата полностью нивелировался, кроме того на фоне терапии простациклином снижалось PaO_2 и повышалась фракция шунтирования [17].

Выбор другого пути доставки аналогов простациклина – ингаляционного – позволяет сохранить положительное воздействие препарата на легочную гемодинамику и в то же время устранить неблагоприятное влияние на газообмен и системную гемодинамику. Н. Olschewski et al. показали высокую эффективность ингаляционной формы стабильного аналога простациклина илопроста у больных ЛГ на фоне идиопатического легочного фиброза (ИЛФ)[18]. Препарат приводил к значительному снижению PVR, но при этом не влиял на PaO_2 и системное артериальное давление.

Крайне интересными являются данные о применении силденафила при легочной гипертензии у больных с интерстициальными поражениями легких. Широко известна точка зрения о том, что при хронических заболеваниях легких применение вазодилататоров увеличивает кровоток к маловентилируемым (или неинвазивно-

емым вообще) отделам легких, который без этих препаратов значительно снижен вследствие физиологической вазоконстрикции. В исследовании Н.А. Choftani et al. (2004) показано, что у больных с легочным фиброзом силденафил в отличие от аналога простациклина обеспечивал селективную дилатацию сосудов, снабжающих хорошо вентилируемые отделы легких, без значимого дилатирующего эффекта на артерии, снабжающие те отделы легких, вентиляция которых была нарушена. При этом наблюдалось улучшение оксигенации крови, что сопровождалось положительным клиническим эффектом[15].

Силденафил является селективным ингибитором цГМФ-зависимой (цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат) фосфодиэстеразы 5-го типа. Предотвращая деградацию цГМФ, он приводит к снижению PVR и давления в ЛА. Эффективность силденафила в дозе 50 мг сравнима с NO по влиянию на Ppa и PVR у больных с ИФЛ и ЛГ, в отличие от всех известных лекарственных препаратов, силденафил приводит к повышению PaO_2 [20]. В исследовании S. Alp et al терапия силденафилом (50 мг 2 раза в сутки) в течение 3 мес. у больных ХОБЛ привела к снижению Ppa с $30,2 \pm 5,5$ мм.рт.ст. до $24,6 \pm 4,2$ мм.рт.ст. ($p < 0,01$) и PVR с 401 ± 108 дин/с/см⁵ до 264 ± 52 дин/с/см⁵ ($p < 0,05$) [19]. Кроме того, значительно увеличилась пройденная дистанция в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ) – 351 ± 49 м до 433 ± 52 м ($p < 0,05$).

Босентан – антагонист рецепторов эндотелина-1, который блокирует рецепторы эндотелина типа А (ЭТ-А) и типа В (ЭТ-В) гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. С учетом значительного повышения у больных ХОБЛ уровня ЭТ-1 в крови [21], существуют теоретические предпосылки для использования у данной группы пациентов антагонистов рецепторов эндотелина.

В недавно выполненном рандомизированном контролируемом исследовании D.Stolz et al. сравнивали эффективность бозентана и плацебо у 30 больных ХОБЛ (ОФВ1 – 36%) с легкой ЛГ (РАPs- 33 мм.рт.ст) на протяжении 12 нед [22]. В конце исследования не было отмечено никаких различий между группами в изменении одышки, толерантности к физическим нагрузкам, РАPs, функции легких и региональном распределении перфузии в легких, но на фоне приема бозентана наблюдалось небольшое, но достоверное снижение PaO_2 ($p=0,08$). В другом исследовании эффективность бозентана в течение 1 года была изучена у 17 больных ХОБЛ «диспропорциональной», т.е. выраженной, ЛГ ($Ppa > 35$ мм.рт.ст.) и относительно сохранными функциональными легочными показателями (ОФВ1 > 40%, в среднем 59%) [23]. Терапия бозентаном привела к снижению Ppa с 54 до 49 мм.рт.ст., повышению сердечного индекса с 2,8 до 3,1 л/мин/м², приросту дистанции 6-МШТ на 48 м и уменьшению одышки, оцененной по шкале MRC, на 1,1 балла. Ухудшение оксигенации было зарегистрировано лишь у 3 больных, что потребовало дополнительного назначения кислорода.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report Publication Number 2701, Updated 2006. GOLD website (www.goldcopd.com).

2. Agustí A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21:347-360.
3. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107:1514-1519.
4. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-758.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52:43-47.
6. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(12, suppl.S): 5S-12S.
7. Weitzenblum E., Demedis M. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Mon.* 1998, 7: 180-188.
8. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respiration* 2002; 7:3-13.
9. Fishman A.P. State of the art chronic cor pulmonale. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114:775-794.
10. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89:225-230.
11. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150:833-852, 1158-1168.
12. Thabut G., Daurial G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127:1531-1536.
13. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172:189-194.
14. Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E. et al. Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago: a study of 100 patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90:14-27.
15. Ghofrani H.A., Voswinkel R., Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1488-96.
16. Galie N., Manes A., Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20:1037-1049.
17. Archer S. L., Mike D., Crow J. et al. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109:750-755.
18. Olshewski H., Chofrani H.A., Walmrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respr. Crit Care Med.* 1999; 160:600-607.
19. Alp S., Skrygan M., Schmidt W.E. et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD-an investigation of six patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 1:386-390.
20. Chofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:895-900.
21. Ronald M., Bhowmik A., Sapsford R.J. et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:30-35.
22. Stolz D., Rash H., Linka A. et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32:619-628.
23. Sulica R. Clinical response to endothelin receptor antagonists in COPD patients with pulmonary hypertension. In: *Proceeding of ATS Congress. San Francisco*; 2007.
24. Von Euler U., Lijstrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12:301-320.
25. Bergofsky E.H., Holtzman S. A study of the mechanisms involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia. *Circ. Res.* 1967; 20:506-519.
26. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59:250-253.
27. Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T., Clelland C. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324:1539-1547.
28. Cherniaev A., Samsonova M., Avdeev S., Bazarov D. Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(suppl. 45):82s.
29. Fessler H.E. Heart-Lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J.* 1997; 10:226-237.
30. Nacamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; 67:502-506.
31. Weitzenblum E., Chaouat A. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxemia is required? *Eur. Respir. J.* 2001; 18:251-253.
32. Matthay R.A., Schwarz M.I., Ellis J.H., et al. Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: determination by chest radiography. *Invest. Radiol.* 1981; 16:95-100.
33. Tan R.T., Kuzo R., Goodman L.R. et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest* 1998; 113:1250-1256.
34. Naeije R., Tobrcki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur. Respir. J.* 1995; 8:1445-1449.
35. Turnbull W., Ridgeway J.P., Biernacki W. et al. Assessment of the right ventricle by magnetic resonance imaging in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1990; 45:597-601.
36. Chemia D., Castelain V., Herve P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20:1314-1331.
37. Yoshimura M., Yasue H., Okumura K. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464-469.