

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

В статье приведены современные взгляды на проблему развития, особенности клинического проявления, диагностики синдрома легочной гипертензии. Дана сравнительная оценка эффективных современных методов медикаментозной коррекции.

Легочная гипертензия (ЛГ) достаточно часто развивается при различных заболеваниях и оказывает существенное влияние на функциональное состояние правого желудочка (ПЖ) сердца. В диагностике ЛГ существуют объективные трудности. Но ее наличие зачастую не учитывается врачом в процессе ведения больного. ЛГ и правожелудочковая недостаточность (ПЖН) имеют важное прогностическое значение у больных с ишемической болезнью сердца, пороками сердца, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), первичной ЛГ. Поэтому своевременное выявление и адекватная коррекция ЛГ и ПЖН способны улучшить качество жизни и прогноз у таких пациентов. Самой частой причиной ЛГ и ПЖН является различная патология левых отделов сердца, приводящая к повышению давления в левом предсердии (более 80% всех случаев). Вторая по частоте причина – хронические заболевания легких (до 15%). Заболевания, ведущие к нарушению эффективности легочной вентиляции и вызывающие гипоксемию: кифосколиоз, нервно-мышечные заболевания, синдром сонных апноэ и др., занимают третье место в развитии ЛГ (до 5%). На долю ЛГ, развив-

шейся в результате тромбоэмболических поражений и врожденных пороков сердца, приходится менее 1% [2,3].

Определение ЛГ. Среднее давление в легочной артерии (ЛА) составляет 9-15 мм рт.ст. Соотношение систолического и диастолического давлений в ЛА- 25/10 мм рт.ст.

ЛГ – это повышение давления в системе ЛА. Диагноз ЛГ устанавливается при:

А) **среднем давлении** в ЛА более 25 мм рт.ст. в покое и более 30 мм. рт.ст. при физической нагрузке (при прямом измерении давления в легочной артерии путем катетеризации правых отделов сердца).

Б) **систолическом давлении** в ЛА более 35 мм рт.ст. (при доплерографическом измерении скорости систолического потока через трехстворчатый клапан) [1,3,9].

Этиология ЛГ отражена в клинической классификации, принятой ВОЗ в 1998г. (табл. 1) [3].

С клинической точки зрения следует проводить различия между:

- Острой и хронической ЛГ,
- Прекапиллярной и посткапиллярной ЛГ,

☆ Лечебно-профилактические вопросы

● Первичной и вторичной ЛГ.

Выделяют следующие патогенетические варианты ЛГ 1]:

1. Гиперкинетический, сопровождающийся увеличением объема крови, проходящей через легкие: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок.

2. Пассивный, сопровождающийся повышением давления в венозном русле легких и левых отделах сердца: ИБС, пороки митрального и аортального клапанов.

3. Облитерирующий, сопровождающийся редукцией капиллярного русла из-за длительного течения воспалительного процесса и развития склеротических изменений: болезни легочной паренхимы, болезни соединительной ткани.

4. Обструктивный, проявляющийся закупоркой сосудов легких: эмболии.

5. Вазоконстрикторный, в основе которого лежит спазм прилегающих к альвеолам капилляров при снижении вентиляции альвеол: нервно-мышечные расстройства, деформации грудной клетки.

Если давление в ЛА повышается постепенно, то развивается гипертрофия мышечного слоя стенки ЛА и ПЖ. В результате этого ПЖ приобретает способность преодолевать систолическое давление в ЛА выше 80-100 мм рт.ст. при условии его адекватного кровоснабжения. Если же гипертрофия ПЖ недостаточна или вообще отсутствует, а ЛГ развивается быстро, то ПЖН может возникнуть при повышении систолического давления уже до 70 мм рт.ст. Причиной ПЖН всегда является ЛГ [4,5,6].

Развитие ЛГ сопровождается структурными изменениями легочного сосудистого русла, которые со временем становятся необратимыми. Гистопатологические изменения в сосудах при ЛГ подразделяют на 6 степеней тяжести (табл. 2) [1,3].

Первые клинические признаки ЛГ появляются

при повышении артериального давления в ЛА в 2 раза и более по сравнению с нормой. Основные субъективные проявления ЛГ практически одинаковы при любых этиологических формах этого синдрома:

1. Одышка – наиболее ранняя и частая жалоба больных, вначале при физической нагрузке, а далее и в покое.

2. Слабость, повышенная утомляемость.

3. Обмороки при физической нагрузке (обусловлены гипоксией мозга в результате неспособности левого желудочка адекватно увеличить сердечный

Таблица 1

Классификация легочной гипертензии (ВОЗ, 1998г.)

Формы ЛГ	Клинические состояния
I. Артериальная ЛГ 1. Первичная: 2. Вторичная:	Семейная, спорадическая а) системные заболевания соединительной ткани б) врожденные пороки сердца (системно-легочные шунты) в) портальная гипертензия г) ВИЧ-инфекция д) лекарственные и токсические воздействия е) персистирующая ЛГ новорожденных ж) другие причины ЛГ
II. Венозная ЛГ:	1. Нарушение наполнения левого желудочка (миксома левого предсердия) 2. Поражения клапанного аппарата сердца (митральные пороки) 3. Эксцентрическая компрессия центральных легочных вен: фиброзирующий медиастинит, аденопатия, опухоли 4. Легочная веноокклюзионная болезнь 5. Другие (левожелудочковая недостаточность, констриктивный перикардит и др.)
III. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией	1. Хронические неспецифические заболевания легких 2. Интерстициальные заболевания легких 3. Обструктивное апноэ сна 4. Альвеолярная гиповентиляция 5. Высокогорная ЛГ 6. Неонатальные поражения легких 7. Альвеолярно-капиллярная дисплазия
IV. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:	1. Тромбоземболическая обструкция проксимальных легочных артерий 2. Обструкция дистального русла легочных артерий а) легочные эмболии (тромбы, опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела) б) тромбоз in situ в) серповидно-клеточная анемия
V. ЛГ вследствие заболеваний, поражающих сами легочные сосуды	1. Воспалительные заболевания: шистосомоз, саркоидоз, другие 2. Легочный капиллярный гемангиоматоз

Таблица 2

Классификация гистопатологических изменений, происходящих в сосудах малого круга кровообращения, при развитии легочной гипертензии

Степень	Определение
I	Гипертрофия и гиперплазия меди
II	Гиперплазия интимы
III	Фиброз интимы с начинающимся сужением просвета сосуда
IV	Поражения с тонкостенными расширениями (дилатациями) сосудов
V	Ангиоматозные поражения
VI	Фибриноидный некроз некротизирующий васкулит

выброс).

4. Боли в области сердца постоянного характера (в результате относительной коронарной недостаточности).

5. Кровохарканье – достаточно частый симптом повышения ЛГ.

6. Охриплость голоса развивается при сдавлении левого возвратного нерва расширенной легочной артерией.

7. Боли в области печени, стоп и голеней (при развитии сердечной недостаточности).

При объективном исследовании обнаруживается цианоз, набухание шейных вен, расширение правой границы сердца. При длительном существовании ЛГ дистальные фаланги пальцев приобретают форму «барабанных палочек», а ногти – вид «часовых стекол». При аускультации сердца выявляются характерные признаки ЛГ: синусовая тахикардия; акцент (расщепление) второго тона над легочной артерией; систолический шум над областью мечевидного отростка, усиливающийся на вдохе (симптом Риверо-Корвалло); признак относительной недостаточности трехстворчатого клапана и формирующийся в связи с выраженной гипертрофией миокарда правого желудочка. В более поздних стадиях ЛГ может быть диасто-

лический шум во втором межреберье слева, обусловленный относительной недостаточностью клапана ЛА при ее расширении (шум Грехема-Стилла). Патогномоничными признаками ЛГ являются гипертрофия и дилатация ПЖ и правого предсердия.

В клинической картине ЛГ могут наблюдаться гипертонические кризы в системе ЛА. Основные клинические проявления криза: резкое удушье чаще вечером или ночью; сильный кашель иногда с мокротой и примесью крови; ортопноэ; резко выраженный общий цианоз; возбуждение; частый слабый пульс; выраженная пульсация а. pulmonalis во втором межреберье; пульсация правого желудочка в эпигастрии; акцент второго тона на ЛА; набухание и пульсация шейных вен; выделение большого количества светлой мочи с низкой плотностью после окончания криза; появление гепато-югулярного рефлекса. Следует помнить, что признаки основного заболевания могут дополнять клиническую картину у конкретного больного [2,4,5,6].

Для характеристики тяжести ЛГ используется функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), приведенная в таблице 3 [3,9].

Разбирая проблему ЛГ следует отдельно остановиться на понятии легочного сердца.

Таблица 3

Функциональная классификация тяжести легочной гипертензии (NYHA).

Классы ЛГ	Клиническая характеристика
Класс I	Больные с ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
Класс II	Больные с ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
Класс III	Больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
Класс IV	Больные с ЛГ, неспособные выполнять любую физическую нагрузку без перечисленных симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

Таблица 4

Клиническая классификация легочного сердца

Течение	Компенсация	Механизм развития	Клиника
Острое легочное сердце (развивается в течение часов, дней)	-Декомпенсированное	-Васкулярный -Бронхолегочный	-ТЭЛА -пневмоторакс, -пневмомедиастинум -тяжелый приступ бронхиальной астмы -распространенная пневмония
Подострое легочное сердце (развивается в течение нескольких недель, месяцев)	-Компенсированное, -Декомпенсированное по правожелудочковому типу	-Васкулярный -Бронхолегочный -Торакодиафрагмальный	-повторные мелкие тромбозы -повторные тяжелые приступы бронхиальной астмы -раквит лимфангит легких -хроническая гиповентиляция центрального и периферического происхождения
Хроническое легочное сердце (развивается в течение лет)	-Компенсированное -Декомпенсированное	-Васкулярный -Бронхолегочный -Торакодиафрагмальный	-первичная легочная гипертензия -артерииты -повторные эмболии -резекция легкого -обструктивные процессы в легких -рестриктивные процессы в легких -поликистоз легких -деформация грудной клетки -плевральные шварты, ожирение

Название легочного сердца (ЛС) носят изолированные или преимущественные изменения правых отделов сердца в виде гипертрофии и дилатации, развившиеся в результате ЛГ вследствие:

1. заболеваний бронхов и легких;
2. поражений легочных сосудов;
3. состояний, связанных с нарушением движения грудной клетки и последующим развитием гипоксемии.

В клинической практике наиболее применима классификация ЛС, предложенная Вотчалом (таблица 4) [2].

Диагностика ЛГ [2,7,9]

1. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволяет выявить расширение ствола ЛА и корней лёгких, увеличение правого предсердия. Рентгенологическим признаком ЛГ считают также расширение правой нисходящей ветви ЛА более 16-20 мм.

☆ Лечебно-профилактические вопросы

2. ЭКГ может быть изменена в результате ЛГ, поворота сердца и его диспозиции из-за эмфиземы лёгких, изменения газового состава крови, ишемии миокарда, метаболических нарушений. Следует помнить, что нормальная ЭКГ не исключает ЛГ. Признаки гипертрофии миокарда ПЖ делят на:

- Прямые: $R_{V_1} > 7 \text{ мм}$; $R_{V_1}/S_{V_1} > 1,0$; $R_{V_1} + R_{V_5} > 10,5 \text{ мм}$; неполная блокада правой ножки пучка Гиса и поздний $R_{V_1} > 15 \text{ мм}$; признаки перегрузки миокарда ПЖ в V_1-V_2 , наличие QR_{V_1} .

- Косвенные (появляются в ранней стадии и часто обусловлены изменением положения сердца): $R_{V_5} < 5 \text{ мм}$; $S_{V_5} > 5 \text{ мм}$; $R_{V_5}/S_{V_5} < 1,0$; неполная блокада правой ножки пучка Гиса и поздний $R_{V_1} < 10 \text{ мм}$; полная блокада правой ножки пучка Гиса и поздний $R_{V_1} < 15 \text{ мм}$; отрицательные зубцы T_{V_1-5} ; $S_{V_1} < 2 \text{ мм}$; P_{I-II} pulmonale $> 2 \text{ мм}$; S-тип ЭКГ; отклонение электрической оси вправо ($\alpha > +110^\circ$).

3. Лабораторные данные зависят от проявлений основного заболевания. При ЛГ может быть эритроцитоз и повышенное содержание гемоглобина, гиперкоагуляция, повышение СОЭ.

4. Катетеризация полостей сердца. «Золотым стандартом» в диагностике лёгочной гипертензии является катетеризация ЛА через вены большого круга кровообращения катетером Сван-Ганца с последующей прямой манометрией. При этом оценивается давление в ЛА и давление заклинивания лёгочных капилляров. По сочетанию этих параметров можно дифференцировать артериальную и венозную ЛГ. Однако катетеризация полостей сердца является инвазивной процедурой, требует специального оборудования и навыков, а также может вызвать определенные осложнения. Поэтому проводится в основном для мониторинга состояния больных в критических состояниях. Косвенно давление в ПЖ можно оценить по показателям центрального венозного давления (ЦВД), которое измеряется после катетеризации подключичной вены. При наличии ПЖН ЦВД превышает 120 мм водного столба.

5. Эхокардиография (Эхо-КГ). Метод прямой катетеризации правых отделов сердца недоступен в широкой клинической практике. Поэтому с целью выявления, ориентировочной оценки степени ЛГ и сократительной функции ПЖ используют метод доплер-эхокардиографии. Эхо-КГ позволяет также установить пороки развития сердца и его клапанов, определить неравномерность сокращения стенок желудочков, оценить систолическую (фракция выброса) и диастолическую функции миокарда. Полученная информация полезна не только для оценки степени ЛГ, но и для проведения дифференциальной диагностики.

Оценка степени ЛГ проводится на основании данных доплер-эхокардиографии. При этом определяется скорость систолического потока крови через трикуспидальный клапан. Затем рассчитывается уровень систолического давления по модифицированной формуле Бернулли: $4xV^2 + \text{ДПП}$, где V – скорость систолического тока крови через трикуспидальный клапан (м/с); ДПП – давление в правом предсердии. ДПП оценивается по способности нижней полой

вены спадаться на вдохе. При спадении более 50% этот показатель принимается равным 5 мм рт.ст. При спадении менее 50% – 15 мм рт.ст.

Сократительная способность ПЖ достоверно определяется только методом радионуклидной вентрикулографии. Эхокардиографически этот показатель может быть оценен косвенно по систолической экскурсии трикуспидального кольца в четырехкамерной проекции. Также на Эхо-КГ определяют наличие гипертрофии и дилатации ПЖ, парадоксальный характер движения межжелудочковой перегородки (влево при систоле правого желудочка), состояние клапанов, наличие патологических регургитаций.

6. Радионуклидная вентрикулография проводится с использованием ^{99m}Tc . Позволяет визуально обследовать камеры сердца и магистральные сосуды, провести достоверную оценку сократительной способности миокарда желудочков. В пользу ЛГ свидетельствует снижение фракции выброса правого желудочка $\leq 40\%$, особенно при физической нагрузке.

7. Ангиопульмонография выполняется путем катетеризации полостей сердца и введении контраста в легочную артерию или ее ветвь. Применяется для уточнения диагноза, характера изменений сосудов легких и выбора рационального метода лечения.

8. Открытая биопсия легких. Открытая (т.е. со вскрытием грудной клетки) биопсия легких – метод, позволяющий получить ткань легкого с его сосудами для микроскопического изучения. Применяется в тех случаях, когда установить причину развития ЛГ после проведения полного обследования не удалось (в основном при первичной ЛГ). Открытая биопсия легких также используется при отборе больных на операцию (пересадка комплекса «сердце-легкие»).

Течение ЛГ существенно зависит от течения основного заболевания. Основные осложнения, свойственные непосредственно ЛГ, следующие:

- Правожелудочковая недостаточность (острая, хроническая) с развитием недостаточности трикуспидального клапана, застоем крови в большом круге кровообращения с увеличением печени, развитием, асцита, периферических отеков.

- Дистрофические изменения внутренних органов в результате гипоксемии вследствие увеличения шунтирования крови в сосудах легких.

- Нарушения системной гемодинамики с развитием артериальной гипотензии, обморочных состояний из-за снижения сократительной функции левого желудочка в результате межжелудочкового взаимодействия, прогрессирующей дистрофии миокарда.

- Стенокардия Катча: постоянный болевой синд-

Таблица 5

Дозы антагонистов кальция в зависимости от уровня давления в ЛА

Препарат	Начальная доза, мг	Прирост дозы каждые 3–5 дней, мг	Суточная доза, мг (СДЛА-50 мм рт. ст.)	Суточная доза, мг (СДЛА 50–100 мм рт. ст.)	Суточная доза, мг (СДЛА-100 мм рт. ст.)
Нифедипин (пролонгированные формы)	20–40	На 20	40–60	60–120	120–180
Исрадилин	2,5–5	На 2,5–5	7,5–10	10–12,5	12,5–15
Амлодипин	2,5–5	На 2,5	10	12,5	15
Леводипин	2–4	На 2	4	4–8	8
Дилтиазем	30–60	На 30	120–180	180–240	240–360

ром в области сердца в результате относительной коронарной недостаточности из-за гипертрофии миокарда ПЖ.

● Застойная пневмония, экссудативный плеврит, гемодинамический отек легких в результате депонирования крови в легочных сосудах при снижении сердечного выброса, присоединением инфекции. Эти осложнения наиболее характерны для венозной ЛГ.

● Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза с последующим развитием ТЭЛА в результате снижения скорости кровотока. Тромбоз *in situ* – образование тромбов в самих сосудах легких при значительной ЛГ, сопровождающейся замедлением кровотока.

● Стрессовые язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки с возможными кровотечениями в ЖКТ.

● Склонность к частым легочным инфекциям (бронхитам и пневмониям).

Прогноз ЛГ определяется характером течения основного заболевания.

Принципы лечения ЛГ [4,5,7,8,9].

I. Лечение основного заболевания, приведшего к развитию ЛГ (если это возможно).

II. Оксигенотерапия. Использование кислорода приводит к снижению давления в малом круге кровообращения. Также снижается гипоксемия, которая приводит к развитию тканевой гипоксии с последующей дистрофией органов и тканей.

III. Использование препаратов, понижающих давление в малом круге кровообращения: периферические вазодилататоры (антагонисты Ca, антагонисты рецепторов эндотелина), простагландины (эпопростенол, илопрост), ингаляция оксида азота.

IV. Антикоагулянтная терапия.

V. Лечение диуретиками.

VI. Использование сердечных гликозидов.

VII. Лечение вторичного эритроцитоза осуществляется кровопусканиями. Показание – гематокрит более 65%.

Центральное место в лечении непосредственно ЛГ занимает терапия, направленная на снижение давления в малом круге кровообращения с целью предотвращения ремоделирования легочных сосудов, а также антикоагулянтная терапия, недопускающая развития эмболии легочных сосудов.

Основные группы препаратов для лечения ЛГ.

1. **Антагонисты кальция.** Препараты группы нифедипина (дигидроперидины) обладают наиболее выраженным действием на гладкую мускулатуру легочных сосудов. С целью длительного приема назначают дигидроперидины III поколения – амлодипин, исрадипин, лацидипин, обладающие исключительное высоким сродством к гладкой мускулатуре легочных сосудов, превышающим таковое у нифедипина. Отсутствие выраженных побочных реакций препаратов позволяет назначать их в довольно высоких дозах и достигать существенного снижения среднего давления в ЛА, регрессии гипертрофии и дилатации ПЖ. В случаях выраженной тахикардии при ЛГ применяют дилтиазем, который обладает более слабым вазодилатирующим действием по срав-

нению с дигидроперидинами. Верапамил не должен применяться для терапии больных с ЛГ, так как вызывает лишь незначительное снижение давления в ЛА, но обладает выраженным отрицательным инотропным эффектом. Терапия антагонистами кальция показана пациентам соответствующим критериям ФК I-II (NYHA).

Общие правила назначения антагонистов кальция при ЛГ:

I. Оценить возможный эффект от назначения препаратов этой группы путем проведения «острой» пробы с нифедипином и оценить ответ на его прием по критериям ответа:

1. снижение легочного сосудистого сопротивления более чем на 30%;

2. снижение легочного сосудистого сопротивления более чем на 20%, с падением отношения его к общему сосудистому сопротивлению;

3. повышение сердечного выброса более 10% вместе с таким же уменьшением среднего давления в ЛА;

4. снижение легочного сосудистого сопротивления более чем на 30% в сочетании с более чем 10% снижением давления в ЛА.

II. Дозу препаратов следует титровать, начиная с небольших дозировок и, постепенно увеличивая, довести до максимально переносимой (табл. 5).

III. Подбирать дозу препарата необходимо с учетом уровня давления в ЛА (табл. 5).

IV. Дифференцированно подходить к возникающим побочным эффектам: системную гипотонию и выраженную тахикардию следует отнести к серьезным побочным реакциям, требующим коррекции дозы. Покраснение конечностей, лица, чувство жара, отеки лодыжек, не должны вызывать серьезного беспокойства.

V. Заметное клиническое улучшение ожидается через 3 – 4 недели.

Важно подчеркнуть, что терапию антагонистами кальция следует начинать под строгим гемодинамическим контролем только больным с ЛГ, отвечающим на применение вазодилататоров. Пациенты, наилучшим образом реагирующие на назначение антагонистов кальция демонстрируют снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, близкое к 50%, а часто и до нормального уровня. У пациентов ФК I-II (NYHA) с отрицательной острой пробой успех назначения вазодилататора маловероятен и может вызвать побочные эффекты. Пациентам, не удовлетворяющим приведенным критериям антагонисты кальция абсолютно противопоказаны.

2. **Антикоагулянты.** ЛГ сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала, что объясняет высокую частоту выявления тромботических поражений легочных сосудов у больных с этой патологией. Высокое легочное сосудистое сопротивление и низкий сердечный выброс приводят к резкому снижению скорости кровотока, а, следовательно, к повышению вероятности тромбозомболических осложнений. Стартовая доза варфарина составляет 2,5 – 5 мг. Дальнейший режим

☆ Лечебно-профилактические вопросы

дозирования устанавливается индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО) до уровня 2 – 3. Полная доза препарата должна даваться один раз после вечернего приема пищи. Наиболее частые побочные эффекты варфарина – это кровоточивость, редко диарея, повышение активности ферментов печени, экзема, васкулиты, выпадение волос. **Все пациенты с первичной ЛГ или тромбоэмболической формой ЛГ должны длительно принимать варфарин.** Раннее начало такой терапии у больных с первичной ЛГ является решающим фактором благоприятного прогноза. **При других формах ЛГ варфарин следует назначать только при отсутствии противопоказаний.**

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с повышенным риском кровотечений или не переносящих этот препарат ранее предлагалось использовать небольшие дозы гепарина (до 15 000 – 20 000 ЕД в сутки) до повышения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5 – 1,7 раза по сравнению с исходным уровнем. В последние годы успешно внедрен в клиническую практику новый класс антикоагулянтов – низкомолекулярные гепарины. Это фрагменты стандартного гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 дальтон. Изменение молекулярной массы существенно изменило фармакокинетику препаратов: большинство белков плазмы крови с ними не связываются, что выражается в отличной биодоступности при применении низкомолекулярных гепаринов в небольших дозах и «предсказуемости» антикоагулянтного эффекта при фиксированной дозе.

Важно помнить о возможности назначения **дезагрегантов** у больных с ЛГ. Наиболее популярным препаратом из этой группы является аспирин (кислота ацетилсалициловая), простой в применении препарат, назначение которого не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля. Предпочтительно использование специальной формы аспирина, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, высвобождаемой в щелочной среде кишечника, что сводит к минимуму риск ulcerогенного эффекта. Другой формой ацетилсалициловой кислоты является комбинированный препарат **«Кардиомагнил»**, состоящий из 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 150 мг гидроксида магния, обладающего антацидными свойствами. Современные дозировки и низкий спектр побочных эффектов позволяют рассматривать кардиомагнил как один из наиболее предпочтительных препаратов для лечения данной патологии.

3. Простагландины. Это мощные эндогенные вазодилататоры с целым спектром дополнительных эффектов: антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, которые по существу направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. Терапия простагландинами показана пациентам, относящимся к ФК III-IV (NYHA), отрицательной острой пробой с

вазодилататором. Причем эта терапия не должна прекращаться из-за риска синдрома отмены.

Простагландины инактивируются в кислой среде желудка, поэтому изначально они применялись в виде постоянной внутривенной инфузии **Эпопростенол** – форма внутривенного простаглициклина. Имеет короткий период полужизни (около 5 мин), увеличивает сердечный выброс и уменьшает легочное сосудистое сопротивление, а при длительном применении улучшает качество жизни больных с ЛГ, увеличивая их толерантность к физическим нагрузкам. После постановки катетера инфузию начинают со стартовой дозы 2 нг/кг/мин и увеличивают на 2 нг/кг/мин через 15 мин под контролем состояния (появление побочных эффектов, уменьшение системного давления, тахикардии). Максимально переносимая доза – 4 нг/кг/мин. Эффективность препарата оценивают по динамике давления в легочной артерии.

Инфузионная терапия эпопростенолом с применением центрального катетера чрезвычайно дорогостоящая (до 60 тыс. долларов США в год). В странах СНГ более доступным является **простагландин E₁** (альпростадил, вазапостан). Препарат обладает очень коротким периодом полужизни – около 3 мин. 90% простагландина E₁ инактивируется в легких, поэтому в большой круг кровообращения при внутривенном введении он поступает в крайне малых концентрациях, не вызывая системной гипотонии. Стартовая доза препарата составляет 5 – 10 нг/кг/мин, затем ее постепенно увеличивают до 30 нг/кг/мин. В настоящее время также применяются **илопрост** для внутривенного, ингаляционного и перорального назначения, **трепростинил** для подкожного и внутривенного введения и **берапост** для приема per os.

4. Антагонисты рецепторов эндотелина. Эндотелин-1 (ЭТ-1) – мощный вазоконстриктор эндотелиального происхождения, обладающий пролиферативным и профибротическим эффектами, играет важную патогенетическую роль в развитии ЛГ. Его уровень в крови повышен у больных при всех формах ЛГ. Оправдан интерес исследователей к препаратам-антагонистам рецепторов эндотелина.

Бозентан – специфический антагонист рецепторов ЭТ-1 – блокирует его связывание с рецепторами. Эти воздействия приводят к уменьшению воспалительных реакций, предотвращают увеличение проницаемости легочных сосудов, развитие фиброза, ремоделирования легочных сосудов. Бозентан рекомендуется для лечения больных с легочной артериальной гипертензией ФК III-IV по NYHA для улучшения физической активности и замедления темпов прогрессирования заболевания.

Бозентан следует назначать в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в день. Через 4 недели терапии доза возрастает до 125 мг 2 раза в день. Препарат имеет биодоступность 50%, которая не изменяется под воздействием приема пищи. Максимальная концентрация в плазме достигается через 3 – 5 ч после приема дозы и стабилизируется через 3 – 5 дней лечения. В результате метаболизма в печени бозен-

тан превращается в три активных метаболита, каждый из которых обеспечивает до 20% его фармакологической активности. Метаболиты экскретируются с желчью. Только 3% препарата выводится в неизменном виде с мочой. Из побочных эффектов следует отметить гепатотоксичность и тератогенность. У 11% больных возникает повышение АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с нормой. Поэтому рекомендуется мониторинговое наблюдение за уровнем печеночных ферментов и билирубина ежемесячно.

5. Оксид азота и его аналоги. Оксид азота – мощный вазодилататор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения. В настоящее время ингаляционный оксид азота широко применяется при различных формах ЛГ. Описаны случаи эффективного и безопасного применения длительных ингаляций оксида азота до 1,5 лет при тяжелой ЛГ, прежде всего у больных с первичной ЛГ. Диффундируя через альвеолярную мембрану, оксид азота попадает в гладкомышечные клетки резистивных сосудов, повышая уровень цГМФ. Последний запускает каскад реакций приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем оксид азота поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином и образования метгемоглобина и нитратов. Для лечения ЛГ возможно использование субстрата для синтеза NO L-аргинина и ингибиторов фосфодиэстеразы.

Силденафил – селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы. Предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. К настоящему времени уже накоплен материал, демонстрирующий хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных с ЛГ различной этиологии. Силденафил применяют в разовых дозах 25 – 100 мг 2 – 3 раза в день. Препарат переносится хорошо, побочные действия не выражены.

Данные о применении нитратов как донаторов NO для лечения ЛГ в настоящее время противоречивы.

6. Диуретики (салуретики и антиальдостероно-

вые препараты) используются при развитии правожелудочковой недостаточности. При проведении диуретической терапии следует стремиться к увеличению суточного диуреза до 2 литров (в условиях ограничения потребления жидкости и соли) и к ежедневному снижению массы тела на 500-750 г.

7. Сердечные гликозиды целесообразно применять в случае выраженной правожелудочковой недостаточности (фракция выброса менее 40%, выраженные отеки, увеличение размеров печени, набухание шейных вен) в сочетании с левожелудочковой недостаточностью, гипокинетическим типом гемодинамики. Надежными критериями контроля эффективности лечения СГ являются: увеличение фракции выброса и изменение типа центральной гемодинамики. Следует помнить, что артериальная гипоксемия способствует развитию стойкой тахикардии, резистентной к действию сердечных гликозидов. Повышение дозы СГ в этих условиях может привести к интоксикации.

Литература

1. Гриппи М.А. Патофизиология легких. – М.: Бином, 1997. – Гл. 12. – С. 179-194.
2. Диагностика болезней внутренних органов: В 8 т. / Гл. ред. А.Н. Окорочков. — М.: Медицинская литература, 2000-2003. – Т. 3, 6: Диагностика болезней органов дыхания. – 2000.
3. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть I. Классификация, анатомия, патофизиология / Т.А. Бутыралиев, С.А. Махмудходжаев, И.В. Першуков, Б.А. и др. // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 74-82.
4. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть II. Классификация, анатомия, патофизиология / Т.А. Бутыралиев, С.А. Махмудходжаев, И.В. Першуков, Б.А. и др. // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 79-84.
5. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть III. Классификация, анатомия, патофизиология / Т.А. Бутыралиев, С.А. Махмудходжаев, И.В. Першуков, Б.А. и др. // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 64-70.
6. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IV. Классификация, анатомия, патофизиология / Т.А. Бутыралиев, С.А. Махмудходжаев, И.В. Першуков, Б.А. и др. // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 77-88.
7. Легочная гипертензия в детском и юношеском возрасте (часть 1, часть 2) [Электрон. ресурс]: статьи для врачей / Кафедра педиатрии факультета повышения квалификации специалистов Северного государственного медицинского университета / пер. с немецкого Ю.М. Богданов // Monatsschr. Kinderheilkd.,-2003.-№ 151. – P. 424-441.-Режим доступа: <http://medafarm.ru>.
8. Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии [Электрон. ресурс]. – 2003.-№5. – Режим доступа: <http://consilium-medicum.com>.
9. Терапия. Руководство для врачей / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998.