

# Легенева гіпертензія: сучасні стратегії та перспективи лікування

## Частина 1

О.О. Яковлева, д.м.н., професор, завідувач кафедри,  
О.О. Клекот, к.м.н., асистент кафедри,  
Т.М. Маслоїд, кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це мультифакторне захворювання зі швидким прогресуючим перебігом. Незважаючи на досягнення в фармакотерапії цієї недуги, смертність від ЛГ залишається досить високою, а шляхів профілактики до сьогодні просто немає. Оскільки етіологія та патогенез ЛГ постійно переглядаються та вивчаються, то й сучасні концепції таргетного (від англ. «target» – ціль/мішень) лікування ЛГ також перебувають у фокусі уваги.

ЛГ є хворобою малих легеневих артерій і характеризується судинною проліферацією та ремоделюванням (Н.В. Farber et al., 2004; N. Galie et al., 2009). Нелікована ЛГ неминуче призводить до прогресуючої правошлуночкової серцевої недостатності та асоціюється з високим ризиком раптової смерті (К.В. Highland, G. Gilkeson, 2008). Легеневій гіпертензії як причині правошлуночкової недостатності, без сумніву, приділено менше уваги, ніж вона заслуговує за своїм клінічним значенням. Пояснити цей факт можна труднощами в оцінці функціонального стану та ефективності лікування. Згідно з останнім визначенням, **легенева гіпертензія є гемодинамічним та патофізіологічним станом, що супроводжує багато хвороб і характеризується зростанням середнього тиску в легеневій артерії (Рла)  $\geq 25$  мм рт. ст. у спокої при катетеризації правих відділів серця** (ERS Guidelines, Vienna, 2009; N. Galie et al., 2009). Нормальним вважається тиск у легеневій артерії в межах від 14 до 20 мм рт. ст. Особи, в яких тиск у легеневій артерії становить 21-24 мм рт. ст., потребують подальшого пильного спостереження та розширеного обстеження (G. Kovacs et al., 2008). Остання клінічна класифікація ЛГ (**табл. 1**) була затверджена в 2009 році на Конгресі Європейського респіраторного товариства у Відні (Австрія). В її основу лягли гетерогенні клінічні стани з гемодинамічними особливостями та різними ідентифікованими змінами в легеневій мікроциркуляції. Згідно з класифікацією розрізняють 5 основних груп легеневої гіпертензії:

- легенева артеріальна гіпертензія та легенева вено-оклюзійна хвороба;
- ЛГ внаслідок патології лівих відділів серця;
- ЛГ внаслідок захворювань легень та/або гіпоксії;
- хронічна тромбоемболічна ЛГ;
- ЛГ із нез'ясованим та/або мультифакторним механізмом.

У патогенезі легеневої гіпертензії можна визначити чотири основні патофізіологічні феномени: вазоконстрикція, редукція легеневого судинного русла, зниження еластичності легеневих судин, облітерація легеневих судин (тромбоз *in situ*, проліферація гладеньком'язових клітин) (G. Simonneau et al., 2012).

На жаль, до сьогодні ще не до кінця висвітлені процеси, які відіграють пускову роль в розвитку патологічних змін у судинах малого кола кровообігу при ЛГ. Сучасні теорії патогенезу ЛГ сфокусовані на дисфункції або пошкодженні ендотелію, порушенні балансу між вазоконстрикторними та вазодилатуючими субстанціями (О.О. Клекот, О.О. Яковлева, 2011). Вивільнення не ідентифікованих хемотаксичних агентів із пошкоджених клітин ендотелію викликає міграцію гладеньком'язових клітин в інтиму легеневих артеріол. Секреція локально активних медіаторів із вираженим вазоконстрикторним впливом сприяє розвитку тромбозу *in situ*, трансформуючи стан легеневого судинного русла за рахунок секреції вазоактивних субстанцій з антикоагулянтного в прокоагулянтний (N. Galie et al., 2009; G. Simonneau et al., 2012). Внаслідок цих процесів формується хибне коло: прогресуюче пошкодження ендотелію призводить до ремоделювання легеневих судин, посилення судинної обструкції та облітерації. При цьому патологічні зміни відбуваються в усіх шарах судинної стінки за участю різних типів клітин – ендотеліальних, гладеньком'язових, фібробластів. В адвентиції спостерігається підвищене продукування екстрацелюлярного матриксу, включаючи колаген, еластин, фібронектин та тенасцин (A. Duval et al., 2010). Клітини запалення та тромбоцити також відіграють суттєву роль у розвитку ЛГ.

Оскільки гемодинамічні розлади віддзеркалюють лише один бік ЛГ, то на сьогодні як складові *центрального механізму патогенезу гіпертензії* в малому колі кровообігу більше уваги привертають:

- надмірні проліферативні процеси;
- патологічний апоптоз;
- метаболічні зміни в ендотеліальних та гладеньком'язових клітинах легеневих судин (Newman et al., 2004).

Так, проліферативний фенотип пацієнтів із ЛГ визначається змінами в сигнальній системі трансформуючого фактора росту (transforming growth factor). Ця ідея підтверджується експериментальним виявленням у 80%

Таблиця 1. Класифікація легеневої гіпертензії (адаптовано за G. Simonneau et al., 2009)

<b>1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)</b>
1.1. Ідіопатична ЛАГ
1.2. Спадкова
1.2.1. Мутація гена BMPR2 (рецептора 2-го типу до кісткового морфогенетичного протеїну)
1.2.2. Мутація гена ALK1 (активіноподібної кінази-1 [ендогліну])
1.2.3. Невідомі мутації
1.3. Викликана токсинами та деякими лікарськими засобами
1.4. Асоційована ЛАГ – пов'язана з
1.4.1. Системними захворюваннями сполучної тканини
1.4.2. ВІЛ-інфекцією
1.4.3. Портальною гіпертензією
1.4.4. Уродженими вадами серця
1.4.5. Шистосомозом
1.4.6. Хронічною гемолітичною анемією
1.5. Персистуюча легенева гіпертензія новонароджених
<b>1'. Легенева вено-оклюзійна хвороба та/або легеневий капілярний гемангіоматоз</b>
<b>2. Легенева гіпертензія, пов'язана з патологією лівих відділів серця</b>
2.1. Систолічна дисфункція
2.2. Діастолічна дисфункція
2.3. Набуті вади серця
<b>3. Легенева гіпертензія, пов'язана з хворобами легень та/або гіпоксією</b>
3.1. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)
3.2. Інтерстиційне захворювання легень
3.3. Інші легеневі хвороби зі змішаним рестриктивним та обструктивним типом
3.4. Синдром нічного апное
3.5. Альвеолярні гіпервентиляційні розлади
3.6. Хронічний вплив високогір'я
3.7. Аномалії розвитку
<b>4. Хронічна посттромбоемболічна легенева гіпертензія</b>
<b>5. Легенева гіпертензія невідомого або мультифакторного генезу</b>
5.1. Гематологічні порушення (мієлопроліферативні захворювання, спленектомія, гемоглобінопатії)
5.2. Системні хвороби (саркоїдоз, лімфоангіоматоз, гістіоцитоз)
5.3. Метаболічні порушення (хвороба Гоше, захворювання щитоподібної залози)
5.4. Інші (пухлинна обструкція, фіброзуючий медіастиніт, хронічна ниркова недостатність та гемодіаліз)

пацієнтів зі спадковою ЛГ зниженої експресії гена рецептора 2-го типу до кісткового морфогенетичного протеїну (BMPR2), що підвищує рівень клітинної проліферації та пригнічує апоптоз (M.A. Lane et al., 2000). Проте мутації гена BMPR2 досить рідко спостерігаються при інших варіантах легеневої артеріальної гіпер-

тензії (ЛАГ) – у 10-20% та навіть у випадку спадкової ЛАГ пенетрантність становить лише 25% серед усіх носіїв цього гена (A. Newman et al., 2004). Поліморфізм нуклеотидів в іонних каналах та транспортних генах (S.P.H. Alexander et al., 2009) також може бути предиктором розвитку ЛГ. Не може бути проігнорована і гіпотеза комплексної взаємодії між генетичним ризиком та факторами зовнішнього середовища, що пояснює різну частоту прояву хвороби на тлі генетичних мутацій (J.X.-J. Yuan, L.J. Rubin, 2005; A. Newman et al., 2008).

**Рання діагностика ЛГ** є досить значною проблемою, оскільки ця патологія не має специфічних клінічних проявів та часто маскується симптомами основного захворювання, що призводить до прогресування судинно-легеневих ускладнень. Тому досить часто ЛГ може перебігати безсимптомно. Проте першою з клініко-діагностичних ознак варто назвати задишку (диспное), що виникає при фізичному навантаженні, поступово прогресує і погіршує якість життя пацієнтів (R.J. Barst et al., 2004; K.M. Chin et al., 2008). Нерідко хворих турбують швидка втома, загальна слабкість, болі в грудній клітці та явища синкопе (M. Lambert et al., 2005), які асоціюються з високим ступенем гіпертензії в малому колі кровообігу та поганим прогнозом. При вираженій недостатності правого шлуночка можуть спостерігатися застійні явища у великому колі кровообігу у вигляді периферичних набряків, асцити та гепатомегалії.

Постановка діагнозу ЛГ потребує ретельної та повної оцінки дослідження функції легень, проведення доплер-ехокардіографії, катетеризації правих відділів серця, специфічних досліджень коагулянтної системи з метою виявлення хронічних тромбоемболій у легеневому руслі.

В наш час вважається обґрунтованим проведення скринінгового обстеження груп ризику – пацієнтів із хворобами, які сприяють розвитку ЛАГ (вади серця, системний склероз, системний червоний вовчак, портальна гіпертензія, СНІД), для чого обирають найбільш доступні, переважно неінвазивні методи з низьким ризиком для пацієнта.

До скринінгових інструментальних методів, який застосовують при підозрі на діагноз ЛГ, належить **доплер-ехокардіографія**. Вона дає можливість виявити не лише ознаки легеневої гіпертензії, а й розрахувати систолічний і кінцевий діастолічний тиск у легеневій артерії (безперервно-хвильова доплерографія) та середній систолічний тиск у легеневій артерії (імпульсно-хвильова доплерографія), а також оцінити функціональний стан правих відділів серця.

Електрокардіографічне обстеження забезпечує виявлення гемодинамічно вираженої ЛГ з ознаками гіпертрофії правого шлуночка (ПШ), відхилення електричної осі серця вправо чи збільшення правого передсердя, порушення провідності у ПШ. Рентгенологічні ознаки легеневої гіпертензії включають розширення тіні легеневої артерії (> 17 мм) із підсиленням периферичного легеневого судинного рисунку. Збільшення ПШ підтверджується його зміщенням в передньому напрямку в ретростернальному просторі на бічній рентгенограмі. **Рентгенографія органів грудної порожнини** є найбільш

показовою за наявності уражень легень та плеври на тлі серцевих вад або системних захворювань сполучної тканини.

При підозрі на ЛГ обов'язково слід *оцінювати функцію зовнішнього дихання*. Наприклад, при хронічній обструктивній хворобі легень наявність та ступінь тяжкості ЛГ корелює зі ступенем обструкції дихальних шляхів та гіпоксемією, а у 20% пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ спостерігається порушення вентиляційної функції легень за рестриктивним типом. Серед пацієнтів із системним склерозом (до 20%) може діагностуватися ізольоване зниження дифузійної здатності легень: рівень менший ніж 45-55% є першим предиктором розвитку ЛАГ (V. Steen et al., 2010).

У багатьох пацієнтів із легеневою гіпертензією можливі явища тромбоемболії в малому колі кровообігу, які виявляються у вигляді сегментарних дефектів перфузії при вентиляційній перфузії легень. Застосування *комп'ютерної томографії* в деяких випадках дає можливість виявити причини розвитку ЛГ (паренхіматозні захворювання легень, легенева тромбоемболія), а також непрямі діагностичні ознаки легеневої гіпертензії (збільшення ПШ та легеневої артерії, підвищення бронхіального колатерального кровотоку та ін.).

Точна оцінка тяжкості ЛГ базується на такій тріаді методів дослідження, як:

- катетеризація серця;
- кількісна ангіографія легеневого судинного русла;
- біопсія легень (N. Galie et al., 2009).

«Золотим стандартом» у діагностиці ЛАГ вважається *катетеризація правих відділів серця (ПШК)*, чутливість якої становить 100%. ПШК необхідна для остаточного підтвердження діагнозу ЛГ, точної оцінки тяжкості гемодинамічних порушень, реактивності легневих судин з визначенням подальшої тактики фармакотерапії (M. Humbert et al., 2005). Катетеризація серця у хворих із вираженою гіпертензією в легенево-судинному руслі супроводжується підвищеним ризиком смертності під час процедури. Тому це інвазивне обстеження рекомендують виконувати в спеціалізованих центрах, де частота смертності не перевищує 0,055% (M. Noerreg et al., 2005). Пацієнтам із ЛГ під час ПШК обов'язково проводять вазореактивний тест із метою відбору осіб для успішного довготривалого лікування блокаторами повільних кальцієвих каналів (БПКК). Для проведення гострого тесту на вазореактивність використовують безпечні лікарські засоби з коротким періодом напіввиведення та мінімальними системними небажаними ефектами. Найчастіше використовують інгаляційний оксид азоту. Альтернативними препаратами є аденозин та епопростенол. Гострий тест вважають позитивним при зниженні середнього тиску в легеневій артерії більше ніж на 10 мм рт. ст. із досягненням середнього систолічного тиску  $\leq 40$  мм рт. ст. (O. Sitbon et al., 2005). У популяції пацієнтів із ЛГ позитивних «відповідачів» на вазодилатаційний тест не більше 10%, тому, відповідно, і кількість пацієнтів, у яких терапія БПКК є ефективною, незначна. Кількість позитивних «відповідачів» на гострий вазодилатаційний тест при асоційованих типах ЛГ набагато нижча, ніж при первинній ЛАГ, що заздалегідь дає змогу прогнозувати неефективність БПКК (O. Sitbon et al., 2005).

*Ангіографія периферичного легеневого артеріального русла* робить суттєвий внесок в оцінку структурних змін при гіпертензивних станах, а також дає змогу визначити тактику можливого оперативного втручання, проте цінність цієї методики знижується через ризик можливого ускладнення.

Тісний зв'язок морфологічних та функціональних показників робить біопсію легень важливим діагностичним методом, однак відкрита (чи торакоскопічна) біопсія з метою верифікації судинної патології виконується дуже рідко, оскільки пов'язана з високим ризиком геморагій, гіпоксемії та смерті пацієнтів.

## Лікувальні стратегії при легеневій гіпертензії

Терапія ЛГ включає модифікацію способу життя, підтримувальну терапію та специфічну гіпотензивну терапію, спрямовану на корекцію підвищеного тиску саме в легеневій артерії.

На сьогодні Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) дозволило застосування лише декількох груп препаратів для лікування гіпертензії в малому колі кровообігу. Це простаноїди, антагоністи ендотелінових рецепторів та інгібітори фосфодіестерази 5-го типу.

Всі інші перебувають на стадії доклінічних та клінічних випробувань. Це зумовлено незначною кількістю рандомізованих клінічних досліджень для різних форм ЛГ. Активна терапія ЛГ необхідна, в першу чергу, для зниження захворюваності та поліпшення виживання пацієнтів. За відсутності лікування виживаність пацієнтів із ЛГ протягом 5 років становить лише 34% (N. Galie et al., 2009).

Європейські рекомендації щодо лікування ЛАГ із метою поліпшення функціональних можливостей пацієнтів та контролю перебігу захворювання орієнтуються на такі *терапевтичні цілі*:

- стабільний I-II функціональний клас (ФК) за класифікацією ВООЗ без супутніх синкопальних станів;
- тест на ходьбу протягом 6 хвилин — не менше 400-450 м (залежно від віку);
- відсутність об'єктивних клінічних ознак недостатності правого шлуночка;
- пікове споживання кисню  $> 15$  мл/хв/кг;
- відсутність перикардіального випоту та трикуспі-дальна кільцеподібна систолічна екскурсія при ехокардіографії  $> 2$  см;
- нормальний серцевий індекс та тиск у правому передсерді  $< 8$  мм рт. ст.;
- нормальні рівні натрійуретичного пептиду в плазмі крові.

Такі «цільові точки» використовуються і для визначення подальшого прогнозу захворювання (табл. 2). Отже, при довготривалій фармакотерапії ЛГ акценти зосереджені на кінцевих точках, які відчуються самим пацієнтом і впливають на якість його життя — збільшення дистанції при 6-хвилинній ходьбі, зменшення ступеня задишки, поліпшення ФК ЛГ, виживаність

Таблиця 2. Терапевтичне прогнозування перебігу легеневої артеріальної гіпертензії (адаптовано за N. Galie et al., 2009)

Позитивний прогноз	Детермінанти прогнозу	Негативний прогноз
Не виражена	Клінічна картина ПШН	Виражена
Повільне	Швидкість прогресування хвороби	Швидке прогресування
Відсутні	Синкопе	Часті
I, II	Функціональний клас	IV
> 500 м	6-хвилинна ходьба	< 300 м
Пік O <sub>2</sub> > 15 мл/хв/кг	Кардіопульмональне навантаження	Пік O <sub>2</sub> < 12 мл/хв/кг
Норма або нижче	Мозковий натрійуретичний пептид, рівень у плазмі	Підвищений
Перикардіальний випіт відсутній, TAPSE > 2 см	Ехокардіографія	Перикардіальний випіт наявний, TAPSE < 1,5 см
RAP < 8 мм рт. ст., CI ≥ 2,5 л/хв/м <sup>2</sup>	Гемодинаміка	RAP > 15 мм рт. ст., CI ≤ 2 л/хв/м <sup>2</sup>

Примітки: ПШН – недостатність правого шлуночка; TAPSE – трикуспідальна кільцеподібна систолічна екскурсія при ехокардіографії; RAP – тиск у правому передсерді; CI – серцевий індекс.

пацієнтів за 1 рік та за 5 років, а зміни гемодинамічних показників та специфічних біомаркерів у крові є вторинними кінцевими точками для оцінки ефективності фармакотерапії ЛГ.

Значна кількість пацієнтів із ЛГ продовжують отримувати емпіричне лікування антикоагулянтами, серцевими глікозидами та киснем (J.L. McLaughlin et al., 2009). Застосування варфарину позитивно впливає на виживання пацієнтів, що підтверджується результатами багатоцентрових досліджень (F.V. Johnson et al., 2006), тоді як діуретики, дигоксин та киснева терапія забезпечують лише симптоматичне лікування при ЛГ.

Найсучасніші цілі терапії ЛГ полягають у поліпшенні вазодилатації в легеновому колі кровообігу, головним чином шляхом блокади ефектів потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 або за рахунок підвищення судинорозширювальних властивостей оксиду азоту та простацикліну (O.O. Яковлева, O.O. Клекот, 2011).

Таблиця 3. Дозові режими застосування антагоністів кальцію при легеневій гіпертензії

Препарат	Стартова доза, мг/добу	СТЛА, мм рт. ст.		
		< 50	50-100	> 100
Ніфедипін (пролонгований)	20-40	40-60	80-120	120-180
Амлодипін	2,5-5,0	10	12,5	15
Дилтіазем	30-60	120-180	180-240	240-360

Примітка. СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

## Специфічна гіпотензивна корекція підвищеного тиску в малому колі кровообігу

### Блокатори кальцієвих каналів

Вперше високі дози БПКК для лікування ЛГ були використані в 1992 році минулого століття. БПКК L-типу, зокрема такі, як ніфедипін, дилтіазем чи амлодипін, можуть бути ефективними лише у хворих на ЛГ із позитивним результатом гострого тесту на вазодилатацію (> 20% від вихідного тиску в ЛА) та серцевим індексом більше 3,1 л/хв/м<sup>2</sup>. Як правило, кількість пацієнтів, які відповідають таким критеріям у популяції хворих на ЛГ не перевищує 10-15%, та й серед них достовірні позитивні клінічні та гемодинамічні зміни спостерігаються лише у половині пацієнтів (D.V. Badesch et al., 2004). Так, зокрема, клінічна ефективність антагоністу кальцію – амлодипіну – при ЛГ на тлі системного червоного вовчака спостерігалася лише у 35% пацієнтів, тоді як комбінована терапія амлодипіном із донатором оксиду азоту кораргіном збільшила ефективність у 1,5 разу (O.O. Клекот, 2012). Це підтверджує необхідність комплексного патогенетичного підходу до фармакотерапії різних варіантів ЛГ. Зазвичай терапію антагоністами кальцію починають з мінімальних терапевтичних доз із поступовим їх збільшенням до максимально переносимих (відповідно до рівня тиску в ЛА) (табл. 3). Проте дуже часто максимальні дози препаратів викликають *небажані лікарські реакції*: системну гіпотензію, тахікардію, периферичні набряки, що, безумовно, обтяжує перебіг захворювання. Особи з ЛГ, чутливі до терапії антагоністами кальцію, мають кращу виживаність протягом 5 років (до 94%), якщо порівняти з тими, у яких аналогічна терапія неефективна (55%) (O. Sitbon et al., 2005).

На жаль, саме через доступну вартість та інертне мислення лікарів, які не враховують гемодинамічні показання та протипоказання, ця група малоефективних препаратів переважає в схемах лікування ЛГ в Україні.

Отже, показаннями для застосування БПКК при терапії ЛГ вважають такі гемодинамічні показники:

- серцевий індекс (CI) > 2,1 л/хв/м<sup>2</sup>;
- тиск у правому передсерді < 10 мм рт. ст.;
- позитивна відповідь на гострий вазодилатаційний тест (достовірне зниження тиску в легеневій артерії);
- сатурація венозної крові > 63%.

За відсутності вказаних рівнів рекомендованих показників БПКК не слід використовувати.

### Аналоги простацикліну

Простациклін та тромбоксан А<sub>2</sub> є метаболітами арахідонової кислоти з антагоністичною вазоактивністю. За умов ЛГ баланс між вазодилаторами та вазоконстрикторами порушується в бік останніх – зростає пул проліферативного тромбоксану А<sub>2</sub> та зменшується концентрація антипроліферативного простацикліну. Такий відносний дисбаланс у сигнальній системі регуляції судинного тону за участю простацикліну потребує розробки відповідних аналогів із цитопротекторною активністю простаноїдів та відновлення рівноваги між простацикліном і тромбоксаном А<sub>2</sub>. Висока

ефективність простаноїдів при ЛГ може бути зумовлена активацією простациклінових рецепторів саме  $G_1$  типу, незважаючи на той факт, що аналогічні сполуки здатні активувати інші типи рецепторів до простацикліну (D.V. Badesch et al., 2009). Відповідно до останніх результатів досліджень, також підтверджується роль активації рецепторів пероксисом, що лежить в основі вазодилатуючого впливу простацикліну (K.K. Mubarak et al., 2010).

Простациклін та його аналоги (простаноїди) мають також антитромботичні, антипроліферативні та протизапальні властивості (M. Gomberg-Maitland et al., 2010). Фармакотерапевтичні ефекти препаратів цієї групи при лікуванні пацієнтів із різними варіантами ЛГ представлені в таблиці 4. Першим простаноїдом, створеним лише для терапії ЛГ, став епопростенол, його переваги доведені в досить масштабній серії досліджень (L.J. Rubin et al., 1990; R.J. Barst et al., 1996; D.V. Badesch et al., 2009). Серед недоліків препарату можна назвати хімічну нестабільність молекули епопростенолу, високу вартість препарату та потребу в постійній паренте-

ральній інфузії, що може ускладнюватися катетерними інфекціями.

Ця група препаратів з успіхом використовується при ЛГ будь-якої етіології (табл. 5). Частими побічними реакціями на застосування простаноїдів є головний біль, почервоніння обличчя, біль у суглобах та скелетних м'язах, нудота, еритематозна висипка. Гостре передозування препарату може призводити до системної гіпотонії, а довготривале передозування – до гіпердинамічного стану із серцевою недостатністю (M. Gomberg-Maitland et al., 2010).

Трепростиніл – стабільний аналог простацикліну з періодом напіввиведення 4 години – був вперше розроблений для тривалого підшкірного введення пацієнтам із ЛГ. Проте у 85% пацієнтів він викликав нестерпний біль у місці підшкірної ін'єкції. Також досить частими небажаними лікарськими реакціями були головний біль, діарея, алергічні реакції та явища диспепсії. FDA в 2002 році дозволило офіційне застосування трепростинілу для лікування легеневої гіпертензії у пацієнтів з II-IV ФК (N. Galie et al., 2009).

Таблиця 4. Характеристика аналогів простаноїдів для фармакотерапії легеневої гіпертензії

Препарат	Особливості	Дозування	Небажані реакції
Епопростенол	Синтетичний нестабільний простациклін, $T_{1/2}$ 3-5 хв у плазмі	Стартова доза 2-4 нг/кг/хв, оптимальна – 20-40 нг/кг/хв; вводять в/в тривало через катетер або інфузійну помпу	Почервоніння обличчя, головний біль, біль у кінцівках та грудній клітці, біль у горлі, нудота, катетерні інфекції, сепсис
Ілопрост	Стабільний аналог простацикліну, $T_{1/2}$ 20-30 хв	Вводять інгаляційно через небулайзер 6-9 разів на день – 0,31 нг/кг/хв та в/в – 3 нг/кг/хв	Системна вазодилатація, синкопе, запаморочення
Берапрост	Стабільний аналог простацикліну зі швидкою абсорбцією в ШКТ, $T_{1/2}$ 30-50 хв	Таблетки по 20 мкг з швидким вивільненням; оптимальна добова доза – 80 мкг	Аналогічні
Трепростиніл	Стабільний трициклічний аналог простацикліну, $T_{1/2}$ 4,6 год	Вводять підшкірно та в/в; середня доза – 40 нг/кг/хв	Біль у місці введення

Примітки:  $T_{1/2}$  – період напіввиведення; в/в – внутрішньовенно; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Таблиця 5. Фармакотерапевтичні ефекти простаноїдів при легеневій артеріальній гіпертензії

Препарат	Доза, шлях введення	Динаміка кінцевих точок клінічного спостереження	Літературні посилання
Епопростенол	4-46 нг/кг/хв, тривала в/в інфузія	На 10% збільшив толерантність до фізичного навантаження при ІЛАГ	Badesch et al., 2000; Robbins et al., 2000; Gomberg-Maitland et al., 2008.
		На 8% знизив тиск у легеневій артерії	
		Поліпшив виживаність пацієнтів з ІЛАГ	
Ілопрост	0,31 нг/кг/хв через небулайзер	У 17% хворих з посттромбоемболічною та ВІЛ-асоційованою ІЛАГ поліпшився ФК	Olschewski et al., 2002; Ghofrani et al., 2003; 2004.
		У 5% хворих поліпшився результат 6-хвилинної ходьби	
		Не впливав на виживаність	
Берапрост	80 мкг/д <i>per os</i>	На 9,5% збільшилася толерантність до фізичного навантаження у хворих із колагенозами	Galie et al., 2002
		На 10% знизився тиск в легеневій артерії при системному склерозі	
Трепростиніл	40 нг/кг/хв підшкірно	На 10% збільшилася толерантність до фізичного навантаження	Lang et al., 2004; Oudiz et al., 2004
		У 1,5 разу зменшився ступінь диспное	
		Не зменшився тиск у легеневій артерії, проте поліпшився серцевий індекс	

Примітка. ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія.

Аерозольною формою хімічно стабільного аналогу простацикліну є ілопрост. Мультицентрові плацебо-контрольовані дослідження довели його перевагу як при ідіопатичній ЛАГ, так і при асоційованій із системними захворюваннями сполучної тканини та посттромбоемболічними станами. Досить часто препарат може викликати кашель, головний біль, почервоніння обличчя та біль у нижній щелепі. Рекомендований до застосування при ЛГ з 2004 року у пацієнтів з III та IV ФК.

Ще одним варіантом протаноїдів є берапрост – єдиний пероральний аналог простацикліну з коротким періодом напіввиведення (35-40 хв), однак його ефективність потребує більш тривалих досліджень. Дозволений для лікування ЛГ лише у Японії та Корей (див. табл. 5).

Отже, сучасні уявлення про етіологію та патогенез ЛАГ охоплюють значний перелік різних аспектів, але жоден з них не слід вважати достатньо науково обґрунтованим та досконалим. Ще більше суперечок викликають засоби патогенетичної фармакотерапії ЛАГ. Вони мають невисоку ефективність, достатній спектр побічних реакцій та високу вартість. Головним недоліком є те, що їх застосування викликає незначну позитивну динаміку, не запобігає прогресуванню легеневої гіпертензії та не забезпечує зменшення летальності. Все це спонукає до пошуку шляхів оптимізації фармакотерапії ЛАГ на тлі поглибленого розуміння окремих ланок її патогенезу.

*Далі буде*