

# Легенева гіпертензія: сучасні стратегії та перспективи лікування

## Частина 2

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

Продовження. Початок в № 3 (28) 2013

### Специфічна гіпотензивна корекція підвищеного тиску в малому колі кровообігу

#### Антагоністи ендотелінових рецепторів

Із сімейства ендотелінів людини важливу фізіологічну та патофізіологічну роль, особливо в регулюванні судинного тону, відіграє ендотелін-1. У пацієнтів з ЛГ плазмова концентрація потужного вазоконстриктора та мітогена ендотеліну-1 (ЕТ-1) суттєво підвищена та має пряму кореляцію з тяжкістю хвороби (С. Rubens et al., 2001). Він вивільняється переважно з ендотеліальних клітин кровососних судин. ЕТ-1 має виражену судинозвужувальну дію, а також властивості профібротика, може індукувати гіпертрофію та гіперплазію в різних типах клітин, фібробластну проліферацію.

У межах серцево-судинної системи ссавців ендотелін-1 діє на два підтипи рецепторів –  $ET_A$  та  $ET_B$ . В судинній системі  $ET_A$ -рецептори розміщені на гладеньком'язових клітинах та фібробластах, тоді як  $ET_B$ -рецептори – переважно на ендотеліальних клітинах та меншою мірою – на гладеньком'язових клітинах, фібробластах та макрофагах (S. Sauvageau et al., 2007). Активація рецепторів  $ET_A$  спричиняє вазоконстрикцію, проліферацію, гіпертрофію, клітинну міграцію та фібрози, тоді як активація  $ET_B$ -рецепторів стимулює вивільнення ефективних вазодилаторів (NO і простагландинів), які мають антипроліферативні властивості й запобігають апоптозу. Важливо відзначити, що  $ET_B$ -рецептори на ендотеліальних клітинах регулюють кліренс циркулюючого ендотеліну-1 в легенях, нирках і печінці. Активація  $ET_B$ -рецептора ендотеліальної клітини також інгібує ендотелінконвертуючий фермент-1 – фермент, необхідний для синтезу зрілого ендотеліну-1. Зміни в розподілі й кількості рецепторів  $ET_A$  та  $ET_B$  при ЛАГ можуть відрізнятися при патології та в нормі. Наприклад, є велика кількість ділянок зв'язування ендотеліну-1 в дистальних легеневи судинах пацієнтів із ЛАГ. Можливо, не лише  $ET_B$ -рецептори опосередковано впливають на легеневи вазодилатацію. При стимуляції субпопуляції рецепторів  $ET_B$ , розміщених на гладеньком'язових клітинах та фібробластах, у хворих із ЛГ можливий цілий спектр несприятливих ефектів, що включає індукцію вазоконстрикції, проліферацію та фіброз. Початкові припущення, що

ендотелій може бути дисфункціональним і це може призводити до зниженої експресії або втрати функції рецепторів  $ET_B$ , були нещодавно відкинуті вченими, які спостерігали інтактний або злегка знижений кліренс ендотеліну-1, опосередкований рецепторами  $ET_B$  у хворих із ЛГ різної етіології. Автори дійшли висновку, що рівні ендотеліну-1 збільшені через надлишковий синтез, а не через зниження його кліренсу.

Залежно від вибіркості дії на ендотелінові рецептори фармакологічні препарати можна розділити на *неселективні* (діють на  $ET_A$ - та  $ET_B$ -рецептори) та *селективні* (діють лише на  $ET_A$ -рецептори). Неселективним представником цього класу є *бозентан*. Ефективність бозентану у хворих із ЛАГ (первинною або пов'язаною із системними захворюваннями сполучної тканини) було продемонстровано в рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих трайлах BREATHE. У всіх пацієнтів, що приймали бозентан у дозі 62,5 мг двічі на день протягом 4 тижнів, а потім в дозі 125 мг двічі на день не менше 12 тижнів, відзначалося збільшення пройденої дистанції до 76 м при виконанні тесту 6-хвилинної ходьби, а також достовірне зниження тиску в легевій артерії, поліпшення хвилинного серцевого викиду, легеневого судинного опору, зменшення дилатації правого шлуночка. У пацієнтів, які приймали бозентан, клінічне погіршення (смерть, трансплантація легень, частота госпіталізацій) наставало пізніше. Для посилення гіпотензивного впливу бозентан комбінували з іншими вазодилаторами: епопростенолом (дослідження BREATHE-2), інгаляційним ілопростом (COMBI) та силденафілом (COMPASS-1) (O. Sitbon et al., 2011). При застосуванні препаратів цієї групи обов'язково щомісячно повинен здійснюватися контроль рівнів печінкових трансаміназ, оскільки препарати метаболізуються в печінці. Антагоністи рецепторів ендотеліну можуть викликати анемію, набряки та мають тератогенну дію. Всі представники класу ендотелінових антагоністів здатні викликати атрофію гонад та чоловіче безпліддя. Бозентан затверджений для лікування ЛАГ III та IV функціонального класу (ФК) у США та Європі.

*Амбрізентан* – перорально-активний антагоніст  $ET_A$  рецепторів. Довготривале спостереження за 383 пацієнтами в дослідженні ARIES-E, які приймали амбрізентан (у добовій дозі 5 мг), показує, що виживаність пацієнтів

Таблиця. Фармакотерапевтичні ефекти антагоністів ендотеліну при легеневій гіпертензії

| Препарат (клінічне дослідження) | ФК ЛГ за класифікацією ВООЗ | Клінічна ефективність  |
|---------------------------------|-----------------------------|--|
| Бозентан (BREATH, EARLY)        | III, IV                     | Збільшення дистанції під час 6-хв. ходьби на 44 м, достовірне зниження тиску в ЛА, поліпшення хвилинового серцевого викиду та легеневого судинного опору |
| Амбрізентан (ARIES-E)           | II, III                     | Поліпшення клінічного перебігу хвороби; виживаність протягом року становить 95%; поліпшення тесту 6-хв. ходьби, показника задишки за шкалою, ФК ЛГ       |
| Ситаксентан (STRIDE)            | II, III                     | Ефективний при ЛГ, асоційованій із системними захворюваннями сполучної тканини. Поліпшення фізичної активності та гемодинамічних показників              |

Примітки: ФК – функціональний клас; ЛГ – легенева гіпертензія; ЛА – легенева артерія.

протягом року становила 95% з поліпшенням тесту 6-хвилинної ходьби, показника задишки (за шкалою Borg) та функціонального класу. В Європі амбрізентан був затверджений для лікування пацієнтів із ЛАГ II-III ФК у квітні 2008 року.

*Ситаксентан* – високоселективний антагоніст рецептора ET<sub>A</sub>, дослідження якого триває в рамках програми STRIDE-5. Довготривалі дані, отримані для невеликої групи пацієнтів, свідчили, що позитивний ефект був відзначений лише у пацієнтів із ЛАГ, зумовленою системою патологією сполучної тканини, і проявлявся збільшенням дистанції при тесті 6-хвилинної ходьби.

Характеристику згаданих препаратів подано в **таблиці**.

Однак на теперішній час все ще невідомі нові схеми лікування ЛАГ для досягнення довготривалого ефекту. Необхідні довгострокові спостереження для оцінки різних схем лікування з точки зору виживаності, якості життя та витрат на лікування. Для хворих із IV ФК легеневої гіпертензії єдиним вибором лікування після неефективної тримісячної фармакотерапії вважається трансплантація легень.

### Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу

Окрім дефіциту ендотеліальних факторів судинної релаксації, при ЛГ може виникати також і надмірна експресія та активність фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ5), яка гідролізує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) і сприяє вазоконстрикції, в судинних гладеньком'язових клітинах легеневої артерії та міокарді правого шлуночка. На сьогодні відомо близько 11 окремих родин ФДЕ, серед яких трапляються різні ізоформи та споріднені варіанти. Молекули, які блокують активність ферментів родини ФДЕ, відомі як інгібітори ФДЕ (іФДЕ). Без сумніву, вплив іФДЕ на судинну стінку зумовлює декілька бажаних ефектів: вазодилатацію, пригнічення проліферації в м'язовому шарі, запобігання агрегації тромбоцитів (А.Т. Bender, J.A. Veavo, 2006). Блокада ФДЕ5, задіяної в метаболізмі виключно цГМФ, призводить до зниження системного тиску та тиску в легеневій артерії як в нормальних умовах, так і при легеневій гіпертензії. Більше того, в експериментальних умовах при високому тиску в легеновому руслі активність препаратів цієї групи була набагато вищою, ніж за умови норми, без вираженого впливу на системний периферичний опір, що демонструє відносну легеневу селективність іФДЕ5 (G. Jackson et al., 1999; M. Madhani et al., 2006). Такий сприятливий вазоактивний профіль представни-

ків вказаної групи став підґрунтям для розробки силденафілу як препарату першої лінії в схемах лікування ЛГ. Переваги інгібіторів ФДЕ5, зокрема *силденафілу* та *тадалафілу*, було продемонстровано в дослідженнях SUPER та PHIRST відповідно. Достовірні зміни після 12-тижневого лікування силденафілом в мінімальних дозах (20 мг тричі на день) проявлялися зростанням на 45 м пройденого шляху у тесті 6-хвилинної ходьби, зниженням легеневого судинного опору та поліпшенням гемодинамічних показників. Вірогідних змін у поліпшенні ФК при легеневій гіпертензії не спостерігалось, однак збільшувалася тривалість стабільного перебігу хвороби без епізодів клінічного погіршення. Силденафіл також підвищив якість життя та поліпшив виживаність пацієнтів із ЛГ (N. Galie et al., 2009).

### Інгаляційний оксид азоту

Інгаляції оксиду азоту (NO) приводять до зниження тиску в легеневій артерії та поліпшують оксигенацію крові пацієнтів із різними формами ЛГ. Однак найбільша ефективність NO спостерігається у новонароджених із персистуючою легеневою гіпертензією (D.J. Macrae et al., 2004; B.C. Creagh-Brown et al., 2009). Оскільки молекула NO характеризується хімічною нестабільністю, то довготривалі процедури інгаляцій екзогенного оксиду азоту спричиняють безліч незручностей (потреба в спеціальному обладнанні, регулярна доставка газової суміші), а після відміни інгаляцій розвивається ЛГ із більш високими показниками тиску в легеневій артерії. Суттєвим недоліком тривалої терапії NO можна вважати також розвиток метгемоглобінемії (F. Ichinose et al., 2004).

### Новітні терапевтичні стратегії

#### Вплив на цГМФ-сигнальну систему вазодилатації при ЛГ

Очевидно, що розробка та впровадження іФДЕ в схеми фармакотерапії ЛГ є великим досягненням, проте їхній безпосередній вплив на показник тиску в легеневій артерії дуже незначний (зменшення тиску  $\approx$  5 мм рт. ст.). Достовірний і той факт, що значна когорта пацієнтів із ЛГ нечутлива до терапії силденафілом, і багато показників тяжкості перебігу хвороби не відрізняються від таких в групі плацебо через 12 місяців після початку лікування. Більше того, при застосуванні силденафілу спостерігаються дозозалежні системні гіпотензивні ефекти, що лімітує його застосування. Отже, вплив на цГМФ-залежну сигнальну систему судинної

вазодилатації потребує оптимізації, яка дасть можливість поліпшити ефективність лікування пацієнтів із ЛГ.

При розвитку ЛГ рівні цГМФ у легеневиx судинах суттєво знижені, за рахунок як зниженої біодоступності NO, так і пригніченої активності гуанілатциклази (ферменту, що генерує утворення цГМФ як відповідь на стимуляцію NO та натрій-уретичним пептидом) (A. Ahluwalia et al., 2004; L.R. Potter et al., 2006). Відповідно до цього, може бути два *таргетних напрямки* впливу на оптимізацію роботи сигнальної вазодилатувальної системи:

- підвищення концентрації NO та його біодоступності;
- і/або підвищення активності розчинної гуанілатциклази (рГЦ).

#### Донатори NO

Спроби подолати короткий період напівжиття та високу хімічну реактивність молекули інгаляційного NO привели до синтезу стабільних препаратів – донаторів оксиду азоту, які здатні спонтанно вивільняти NO за умов фізіологічного рН людського організму. Так, зокрема, інгаляції гліцерил-тринітрату приводили до суттєвого зниження тиску в легеневій артерії, проте ці результати підтверджувалися для невеликої популяції пацієнтів із ЛГ (P. Goyal et al., 2006). Таким чином, доставка NO через модернізовані системи лікарських засобів може мати терапевтичний успіх при лікуванні ЛГ.

Ми маємо власний досвід застосування вітчизняного препарату – попередника синтезу NO *кораргіну* – у пацієнтів із ЛГ, асоційованою з системним червоним вовчаком. Відомо, що біосинтез NO в організмі відбувається при окисленні амінокислоти аргініну за допомогою ферментів із сімейства NO-синтаз (NOSs). У цьому аспекті цілком перспективним напрямком може бути використання препаратів L-аргініну як природного донатора NO та ідеальної субстанції для впливу на ендотелій судин. Препарат кораргін містить напівнезамінну амінокислоту L-аргінін та рибоксин. На основі наших результатів кораргін рекомендували пацієнтам у комплексі з базисною терапією ЛГ, асоційованою з системним червоним вовчаком, у дозі 2 таблетки тричі на день протягом двох місяців. Через 2 місяці було відзначено достовірне зменшення проявів диспное у 72% пацієнтів та збільшення на 61 м довжини пройденого шляху в тесті з 6-хвилинною ходьбою. Також у 64% пацієнтів поліпшився ФК за NYHA, що є важливим показником, який впливає на якість життя пацієнтів. У ході дослідження при застосуванні кораргіну було встановлено достовірне зниження тиску в легеневій артерії на 11% (О.О. Клекот, 2011).

#### Стимуляція активності

##### ендотеліальної NO-синтази

Ще одним важелем впливу на систему цГМФ може бути поліпшення біодоступності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) – ферменту, який бере участь у синтезі NO з амінокислоти L-аргініну. Відомо, що експресія та активність eNOS, а також доступність ключового редокс-кофактора – тетрагідроптерину ( $\text{BH}_4$ ), значно знижуються при ЛГ (T.D. Le Cras et al., 1998; J.P. Khoo et al., 2005). Варто зазначити, що в окремих випадках у судинах легеневого русла при ЛГ eNOS, навпаки, може бути в гіперактивному стані внаслідок неадекватного забезпечення  $\text{BH}_4$ , і в таких умовах фермент схильний

до продукції супероксиду більше, ніж до синтезу NO, що має подвійний негативний ефект, призводячи до утилізації ендотеліального NO та прямої цитотоксичної дії.

Декілька підходів, сфокусованих на системі eNOS/ $\text{BH}_4$ , були оцінені щодо ефективності терапії ЛГ.

По-перше, додавання до їжі як біологічно активної домішки *тетрагідроптерину* (або багатообіцяючої його стабільної активної форми 6R- $\text{BH}_4$ ) привело до значного зростання рівнів ендотеліального  $\text{BH}_4$ , сприяючи відновленню експресії eNOS і зниженню тиску в системному кровоотоці (U. Landmesser et al., 2003). Аналогічні ефекти спостерігалися і в легеневоx колі кровообігу при ЛГ.

По-друге, eNOS- $\text{BH}_4$ -з'єднувальний агент *циклетанін* продемонстрував скромний позитивний ефект на моделі ЛГ у тварин та у людей, хворих на ЛГ, ймовірно, шляхом координації активності eNOS при зв'язуванні з  $\text{BH}_4$  та підвищення продукції власне NO, а не супероксиду (не виключається також і стимуляція синтезу ендотеліального простагліцину та натрій-уретичного пептиду, що може посилювати позитивний ефект). Сьогодні препарат циклетанін проходить II фазу клінічних досліджень у пацієнтів із ЛГ.

По-третє, *стимулятори активності eNOS* можуть мати деякі переваги при ЛГ, оскільки вони продемонстрували здатність зменшувати судинне ремоделювання та гіпертрофію міокарда, асоційовану з недостатністю лівих відділів серця (D. Westermann et al., 2009), а також відновлювати ішемічно-реперфузійні ушкодження серцевого м'язу (K. Sasaki et al., 2006; S. Frantz et al., 2009) та призводити до регресії атеросклеротичних змін у судинах (P. Wohlfart et al., 2008).

І насамкінець варто відзначити, що на сьогодні розпочато нове перспективне дослідження «Легенева гіпертензія та біологічно-клітинна терапія», в якому заплановано дослідити безпечність та толерантність клітин-переносників гена людської eNOS у пацієнтів із високим ступенем ЛГ. Це дослідження може сформулювати новий клітинно-генетичний напрямок у фармакотерапії ЛГ, особливо якщо брати до уваги важливість ендотеліального фактору в патогенезі цього захворювання (M. Toshner et al., 2009).

#### Активатори розчинної гуанілатциклази

Класичним сигнальним механізмом дії для NO є вплив на розчинну гуанілатциклазу в ендотелії судин. рГЦ є гетеродимером і має 2 субодиниці –  $\alpha$  та  $\beta$ . Для серцево-судинної системи важливим є ізомер  $\alpha_1\beta_1$ . Реакція оксиду азоту з рГЦ приводить до підвищеної продукції цГМФ (D.P. Ballou et al., 2002). В гладеньком'язових клітинах судин ефекти цГМФ здійснюються шляхом активації специфічного білка – цГМФ-залежної протеїнкінази та цГМФ-пропускних іонних каналів, а також регуляції активності клітинних фосфодіестераз. Розслаблення гладеньких м'язових волокон може відбуватися декількома шляхами: гіперполяризація клітинної мембрани та інгібування надлишкового входження кальцію в клітину. Деякі автори вважають, що цГМФ також знижує чутливість міофіламентів до іонів кальцію (T. Munzel et al., 2003), що посилює вазодилатацію. В сучасних умовах розробка та вивчення прямих «агоністів рГЦ» досягла великого прогресу. Розчинна ГЦ – це ефективна мішень при ЛГ, оскільки експресія

та активність ферменту мають обернено пропорційну залежність від ступеня дефіциту та біодоступності NO (R.T. Schermuly et al., 2008; de S. de Frutos et al., 2009).

Сьогодні відомі два класи «агоністів рГЦ»: гем-залежні та гем-незалежні активатори рГЦ. *Гем-залежні активатори ферменту* (наприклад, ріоцигват) стимулюють нативну (неокиснену)  $Fe^{2+}$ -рГЦ та проявляють синергізм щодо NO. Ріоцигвату притаманний подвійний механізм дії: він збільшує чутливість рГЦ до ендогенного NO шляхом стабілізації його зв'язку з простетичною групою гему, а також підвищує активність рГЦ незалежно від NO, інгібуючи ферменти групи фосфодіестераз (ФДЕ5), які її руйнують. *Гем-незалежні активатори рГЦ* (цинацигват, атацигват) здатні активувати окиснену форму ферменту ( $Fe^{3+}$ -рГЦ) та підсилювати ефекти NO (J. Belik, 2009; D.E. Schmidt et al., 2009; J.P. Stasch, A.J. Hobbs, 2009). Обидва класи препаратів продемонстрували свою високу ефективність при експериментальній ЛГ (M. Chester et al., 2009; N. Weissmann et al., 2009). На цей час пероральний стимулятор рГЦ ріоцигват проходить III фазу клінічних досліджень з метою оцінки його ефективності при ідіопатичній ЛАГ та хронічній посттромбоемболічній ЛГ (H.A. Ghofrani et al., 2010).

Незважаючи на позитивні клінічні результати, недоліком рГЦ-спрямованої тактики терапії ЛГ залишається низька легенево-судинна селективність, що підтверджується досить високою частотою системних гіпотензій в попередніх дослідженнях (F. Grimminger et al., 2009). Такі системні ефекти можна пояснити синергічним впливом активаторів рГЦ та NO на ендотелій-залежну вазодилатацію в судинній системі по всій її протяжності.

Варто зазначити, що біодоступність NO в малому колі кровообігу при ЛГ є досить низькою, тому й синергізм впливу більш виражений в системному колі кровообігу, а не в легеновому. Але це зовсім не применшує терапевтичної цінності вказаних груп препаратів, тим більше, що в II фазі досліджень активатори рГЦ комбінують з іншими групами препаратів і вивчають різні шляхи застосування лікарських засобів із метою підвищення їх ефективності саме в малому колі кровообігу.

#### Натрійуретичні пептиди

Передсердний та мозковий натрійуретичні пептиди синтезуються та виділяються тканиною передсердь та шлуночків як відповідь на перерозтягнення судинної стінки та зміни об'єму крові й артеріального тиску (A. Ahluwalia et al., 2004; B.M. Potter et al., 2006). Третій член цієї родини — натрійуретичний пептид С-типу виділяється судинним ендотелієм та здійснює паракринну регуляцію місцевого кровотоку (A. Ahluwalia and A.J. Hobbs, 2005). Натрійуретичні пептиди взаємодіють зі специфічними поверхневими клітинними натрійуретичними пептидними рецепторами (natriuretic peptide receptors) судинної стінки та мають гуанілатциклазну активність. Зростання рівня тканинного цГМФ як відповідь на активацію натрійуретичних рецепторів зумовлює деякі цитопротекторні ефекти, а саме натрійурез, вазодилатацію, антигіпертрофічну та антипроліферативну активність, зокрема в тканині міокарда (P.M. Oliver et al., 1997).

Дефекти генетичного кодування натрійуретичних пептидних рецепторів асоціюються з розвитком легеневої гіпертензії (K.P. Kuhn, 2004), тоді як застосуван-

ня екзогенного натрійуретичного пептиду викликає зниження рівня тиску при гіпоксично-асоційованій ЛГ. Отже, результати спостережень підтверджують, що терапевтичні модуляції в системі натрійуретичних пептидів можуть впливати на регуляцію судинного тонуусу в басейні легеневої артерії. Однак проблема при створенні лікарських засобів на основі натрійуретичних пептидів полягає в деяких фармакокінетичних особливостях цих біологічно-активних речовин, зокрема в короткому періоді напіввиведення та низькій пероральній біодоступності, що унеможливило фармацевтичну розробку препаратів. Альтернативною стратегією може бути підвищення рівня ендогенного натрійуретичного пептиду шляхом блокування ферменту *нейтральної ендопептидази*, яка руйнує плазмові концентрації гормону. Така методика довела свою доцільність в експериментах на тваринах як при монотерапії інгібітором ендопептидази (рацекадотрилом), так і при застосуванні комбінації з іФДЕ5 (R.S. Baliga et al., 2008).

#### Антипроліферативні напрямки лікування ЛГ

Як відомо, ЛГ, окрім ендотеліальної дисфункції, характеризується також надмірними проліферативними процесами в судинах та посиленням гліколітичного метаболізму (M. Mandegar et al., 2004). Вважають, що в процесах патологічної проліферації та гіперплазії при розвитку ЛГ беруть участь різні мітогени та фактори росту, які активуються за умови гіпоксії: тромбоцитарний фактор росту, фібробластний фактор росту, епідермальний фактор росту судин, ендотеліальний фактор росту та ін. (M. Oka et al., 2007; P.M. Hassoun, 2009; M. Izikki et al., 2009). Підтверджені високі концентрації тромбоцитарного фактору росту та його тирозин-кіназного рецептора в легеневій тканині пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та СНІД-асоційованою ЛГ (F. Perros et al., 2008). Високі рівні судинного ендотеліального фактору росту було виявлено в плексиформних скупченнях у легеневій артерії при ЛАГ. Свою потенційну мітогенну активність зазначені фактори росту реалізують через взаємодію з трансмембранними тирозин-кіназними рецепторами, внаслідок чого відбувається стимуляція внутрішньоклітинних проліферативних механізмів з підвищеною міграцією різних видів клітин та розвиток резистентності до апоптозу (P.M. Hassoun, 2009). Тому неухильно зростає інтерес до розгляду антипроліферативних напрямків терапії ЛГ, що, як відомо, з великим успіхом застосовуються в онкологічній практиці для лікування раку.

#### Інгібітори тирозин-кінази

До препаратів цієї групи належить *імаїніб* (Глівек), який спершу був синтезований як антипухлинний препарат для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу, оскільки має здатність пригнічувати онкоген — тирозинкіназу типу Bcr-Alb, відповідальну за надмірну проліферацію клітин крові. Згодом було встановлено і можливість імаїнібу блокувати тромбоцитарні фактори росту, що при експериментальних дослідженнях позитивно впливало на перебіг ЛГ у тварин (R.T. Schermuly et al., 2005; J. Klein et al., 2008). Кілька серій досліджень серед пацієнтів із термінальними стадіями ЛАГ також довели, що застосування імаїнібу достовірно поліпшує клінічний перебіг хвороби та стан пацієнтів (H.A. Ghofrani et

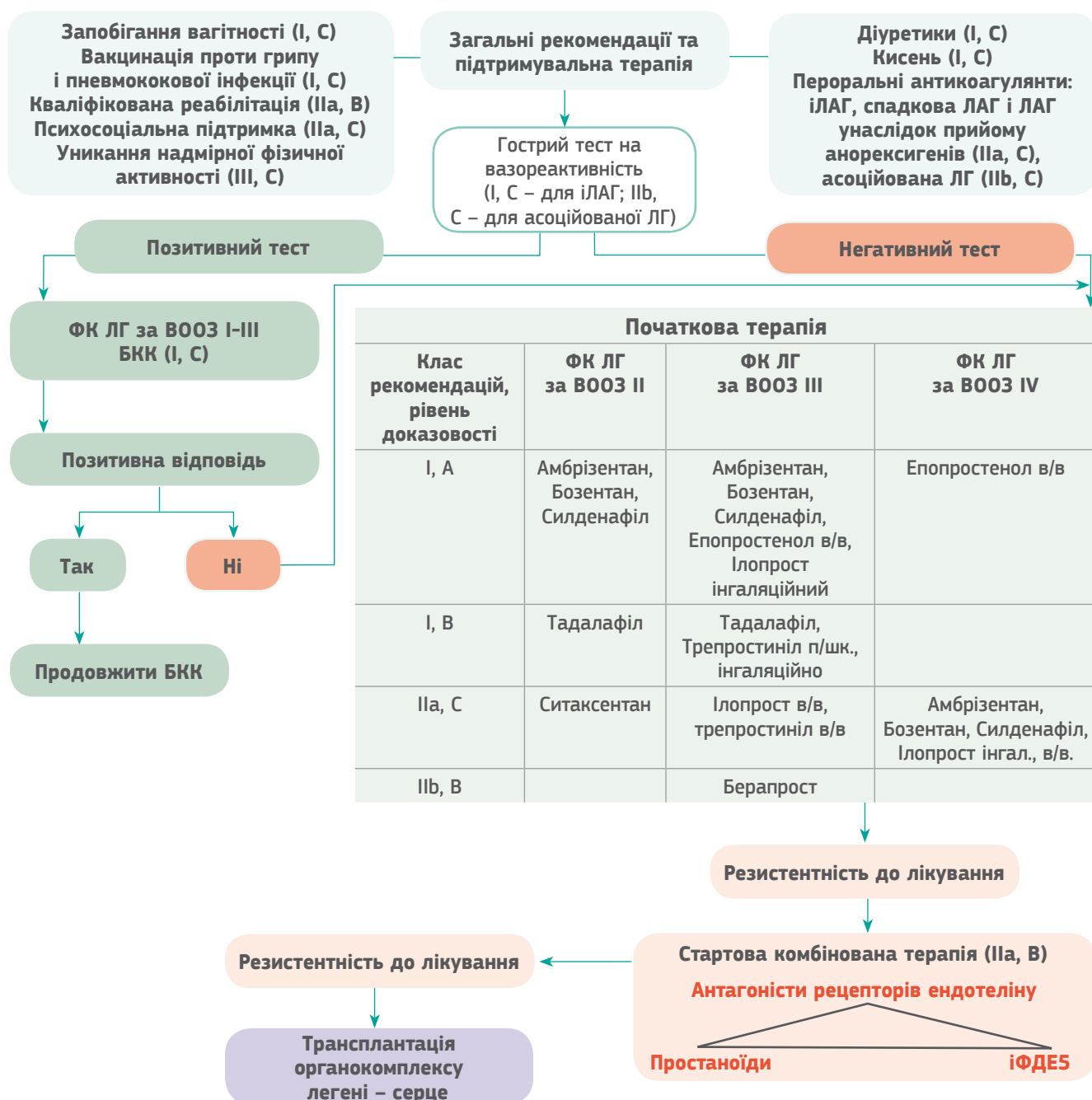


Рисунок. Алгоритм фармакотерапії легеневої гіпертензії (відповідно до Updated ACCP Clinical Practice Guidelines 2007)

al., 2005; K.C. Patterson et al., 2006; R. Souza et al., 2006; E.V. Tapper et al., 2009; F.H. Ten et al., 2009; M.K. Chhina et al., 2010). Усі попередньо отримані позитивні характеристики препарату зумовили перехід імаїнібу в III фазу клінічного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (IMPRES), результати якого з нетерпінням очікуються сьогодні. Однак відомі й деякі негативні ефекти при довготривалому застосуванні препарату, зокрема розвиток дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності (R. Kerkela et al., 2006). Відповідно проводяться пошуки інших тирозин-кіназних інгібіторів з мінімальною кардіотоксичністю. Серед них особливу увагу привертають два схожих препарати – *сунітиніб* та *сорафеніб*, які зарекомендували себе як мультикіназні інгібітори, оскільки блокують тромбоцитарний і судинний ендотеліальні фактори росту. Обидва пре-

парати пройшли I фазу клінічних досліджень та продемонстрували високу ефективність на моделі ЛГ у тварин (M. Klein et al., 2008; M. Gombert-Maitland et al., 2010). Кардіотоксичні ефекти мультикіназних інгібіторів все ж потребують подальшого вивчення.

У клініці відомі ще кілька ліцензованих протипухлинних препаратів, щодо яких доведено позитивний вплив на перебіг ЛГ. Це інгібітори циклу клітинного поділу, наприклад *рапаміцин* (R. Paddenberget al., 2007), *антиапоптичні препарати* та *інгібітори еластази* (S.L. Merklinger et al., 2005).

Зважаючи на те, що етіологія ЛГ мультифакторна і розглянуті вище класи препаратів впливають лише на один із механізмів її формування, сучасні стратегії фармакотерапії ЛГ сфокусовані на комбінації лікарських засобів із урахуванням рівнів доказовості (рисунки).