ZU_2012_respirat_3.qxd 10.10.2012 14:19 Page 42



**А.І. Ячник,** д.м.н., професор, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

# Хронічна постемболічна легенева гіпертензія: терапевтичні можливості

**Провідним напрямом лікування хворих із ХПЕЛГ є ліквідація етіологічного чинника. З цією метою необхідне проведення ефективного і своєчасного лікування та профілактика тромбофлебітів і тромбозів, імплантація кава-фільтрів (КФ), хірургічне видалення тромбів й емболів з ЛА як у гострій фазі ТЕЛА, так і за хронічного перебігу захворювання. Ефективним лікувальним заходом у випадках постемболічних стенозів головних і дольових легеневих артерій може бути екстрене хірургічне втручання. Створення штучного дефекту міжпередсердної перетинки у разі вкрай тяжких порушень легеневого кровообігу дає змогу попередити незворотну дилатацію правих відділів серця завдяки їх гемодинамічному розвантаженню і подовжити життя хворих на етапі розвитку ХПЕЛГ.**

А.І. Ячник

**Продовження. Початок у №2/2012.**

## Сучасні підходи до лікування ХПЕЛГ

Провідним напрямом лікування хворих із ХПЕЛГ є ліквідація етіологічного чинника. З цією метою необхідне проведення ефективного і своєчасного лікування та профілактика тромбофлебітів і тромбозів, імплантація кава-фільтрів (КФ), хірургічне видалення тромбів й емболів з ЛА як у гострій фазі ТЕЛА, так і за хронічного перебігу захворювання. Ефективним лікувальним заходом у випадках постемболічних стенозів головних і дольових легеневих артерій може бути екстрене хірургічне втручання. Створення штучного дефекту міжпередсердної перетинки у разі вкрай тяжких порушень легеневого кровообігу дає змогу попередити незворотну дилатацію правих відділів серця завдяки їх гемодинамічному розвантаженню і подовжити життя хворих на етапі розвитку ХПЕЛГ.

У разі відсутності можливості провести радикальне хірургічне лікування перед лікарем терапевтичного профілю постає питання доцільності установлення хворому КФ.

За даними останніх консенсусів, найбільш широко використовують черезшкірну імплантацію КФ, показаннями до якої, що мають ураховувати лікарі у повсякденній роботі, є:

- протипоказання до антикоагулянтної терапії або тяжкі геморагічні ускладнення під час її проведення;
- рецидив ТЕЛА або проксимальне розповсюдження флеботромбозу на тлі адекватної антикоагулянтної терапії;
- тромбоемболектомія з ЛА;
- протяжний флотуючий тромб в ілікавальному венозному сегменті;
- тромбоз глибоких вен (ТГВ)/ТЕЛА у хворих з низьким кардіопульмональним резервом і тяжкою ЛГ;
- високий ризик розвитку повторної ТЕЛА (об'ємні хірургічні втручання, переломи кісток і хребта) у хворих, які раніше перенесли ТЕЛА;
- ТЕЛА у вагітних як додаток до терапії гепарином або при протипоказаннях до застосування антикоагулянтів;
- безуспішність раніше застосованих методів лікування ТГВ/ТЕЛА;
- тромбендартеректомія у хворих із ХПЕЛГ;
- ТГВ/ТЕЛА у хворих, які перенесли операцію із трансплантації нирок або серця.

Протипоказаннями до імплантації КФ є тяжка коагулопатія з ризиком кровотечі; обструктивний тромбоз тієї частини вени, у яку імплантують КФ; септична емболізація і септикопіємія.

Результати рандомізованого клінічного дослідження PREPIC, у ході якого оцінювали ранні й віддалені наслідки застосування КФ з метою профілактики розвитку ТЕЛА у хворих із проксимальним тромбозом глибоких вен, свідчать, що КФ попереджує розвиток ТЕЛА протягом перших 12 діб, але підвищує ризик виникнення ТГВ у наступні два роки. За період спостереження рівень смертності у групах хворих з та без КФ був однаковий.

Знання наведених даних необхідне лікарю-терапевту для своєчасного звернення до хірургів з метою раннього надання кваліфікованої та вкрай необхідної медичної допомоги хворим з посттромбоемболічним ураженням легеневих судин.

Консервативна терапія показана хворим з ХПЕЛГ на етапі виявлення захворювання, перед операцією у пацієнтів, які входять до групи ризику (виражена серцева недостатність, висока ймовірність збереження ЛГ після видалення тромбу), а також як основний метод лікування за наявності протипоказань до оперативного втручання і після проведеного оперативного лікування при залишковій ЛГ.

Згідно із запропонованим консенсусом лікування пацієнтів із ЛГ має включати низку препаратів і заходів. Мова йде про призначення діуретиків, серцевих глікозидів, антагоністів кальцію (АК), препаратів, які покращують реологічні та тромболітичні властивості крові, інгібіторів фосфодіестерази-5, оксиду азоту або його донаторів, простацикліну, антагоністів ендотеліну, оксигенотерапії та ін., що дає змогу здійснювати адекватну медикаментозну терапію залежно від стадії ЛГ та ФК за WHO.

Враховуючи особливості патогенетичних змін, у комплексі консервативного лікування хворих із ХПЕЛГ, окрім оксигенотерапії доцільно застосовувати препарати, дія яких спрямована на покращення реологічних властивостей крові й тих, які попереджують утворення нових тромбів; засоби, спрямовані на максимальну вазодилатацію легеневих судин, а також на підтримку серцевої діяльності; рекомендувати обмеження фізичних навантажень, а також профілактичні заходи.

Можливості медикаментозного лікування ХПЕЛГ, на жаль, невеликі й мають симптоматичний характер. Ускладнює лікування те, що перші симптоми з'являються у розгорнутій стадії захворювання, коли в судинах малого кола кровообігу нарівні зі зворотними розвиваються незворотні ураження. Треба зазначити, що ключові принципи терапії ЛГ були сформульовані експертами міжнародного кардіологічного і пульмонологічного товариств 2003 року в рамках Третього всесвітнього симпозіуму з легеневої гіпертензії й затверджені як базисні практичні рекомендації у Європі та США. У зв'язку з тим що суттєво поповнилася доказова база з цієї проблеми після серії фундаментальних і клінічних робіт, 2009 року з'явилися принципово нові лікарські препарати, які підтвердили свою ефективність і безпечність, а також опубліковано новий консенсус Американського товариства торакальних лікарів і Європейського товариства кардіологів, принципи якого розроблені головним чином на основі доказових даних, що стосуються хворих з ідіопатичною ЛГ, а також ЛГ, асоційованою із системними захворюваннями сполучної тканини і зумовленою використанням анорексичних препаратів. За рекомендацією їх треба застосовувати й при інших патогенетичних формах ЛГ, незважаючи на відсутність у деяких випадках належної доказової бази.

## Тромболізис

Мета його на етапі гострої ТЕЛА – максимально швидке відновлення оклюзованої ЛА, зменшення ЛГ й постнавантаження на правий шлуночок. Основний механізм дії тромболітичних засобів полягає в переведенні плазміногену з неактивного стану в активний плазмін, який руйнує фібрин. Порівняно з гепаринотерапією тромболізис сприяє більш швидкому розсмоктуванню тромбоембола, що приводить до швидкого збільшення легеневої перфузії, зниження тиску в системі ЛА, покращення функції правого шлуночка і до значної позитивної динаміки клінічної картини.

У хворих із ХПЕЛГ, як правило, відсутня дія тромболітичних засобів, що є головною причиною неефективності тромболізису. Водночас, за даними багатьох дослідників і результатами багатоцентрових досліджень, стан тромбофілії, як спадково зумовленої у частини хворих із ТЕЛА, так і хронічно підтримуваної внаслідок венозної недостатності, і зміни умов кровообігу в уражених ділянках легеневих судин є передумовою постійного призначення препаратів із групи непрямих антикоагулянтів і дезагрегантів. Оптимальним є тривале застосування варфарину зі збільшенням міжнародного нормалізованого відношення в 1,3-1,5 раза або до 2,0-3,0. Це необхідно для мінімізації ризику розвитку геморагічних ускладнень і попередження виникнення тромбозів. Для тривалого лікування ХПЕЛГ необхідні пероральні антикоагулянти, застосування яких не потребує проведення регулярного контролю. Сьогодні проходять дослідження селективного інгібітора тромбіну дабігатрану й інгібіторів фактора Ха ривароксабану й апіксабану. Деякі з них уже рекомендовано до клінічного застосування, вони увійшли до протоколів надання медичної допомоги. Рекомендують також для використання у хворих із ХПЕЛГ дезагреганти, зокрема аспірин у добовій дозі 100 мг, після повноцінного курсу лікування простагландинами і низькомолекулярними гепаринами. Лікування аспірином може тривати довго. Переважно треба використовувати спеціальні форми аспірину, які вкриті кишковорозчинною оболонкою і вивільняють препарат у лужному середовищі кишечнику, що зводить до мінімуму ризик ульцерогенної дії.

## Діуретики

За значного підвищення тиску у правому передсерді та клінічних проявів правошлуночкової недостатності (набряки, асцит) застосовують діуретики. Їх ефективність зумовлена здатністю зменшувати задишку завдяки нормалізації вмісту рідини в легенях. Дозу сечогінних препаратів підбирають шляхом титрування під контролем системного артеріального тиску (АТ) і клінічної ефективності заходів. Ці препарати мають бути обов'язковою складовою базисної терапії. Рекомендується застосовувати сечогінні препарати паралельно з невеликими дозами (3-5 мл) 2,4% розчину еуфіліну та гіпертонічного (40%) розчину глюкози, а при вкрай тяжких станах – допаміну для покращення ниркового кровообігу з метою збільшення діурезу. Застосування осмодіуретиків є небезпечним, оскільки може спровокувати гіпертонічний криз у малому колі кровообігу. Дозу і тривалість активної діуретичної терапії потрібно контролювати за допомогою показника гематокриту. За наявності значного набрякового синдрому діуретики призначають у високих дозах. Обов'язковим є контроль за рівнем калію у сироватці крові, особливо в тих випадках, коли застосовують препарати, які активно виводять калій з організму пацієнта. Треба зазначити, що діуретики під час лікування ЛГ не завжди сприяють суттєвому зменшенню ступеня задишки.

## Оксигенотерапія

Кисень застосовують при значній гіпоксемії у стані спокою і під час фізичних навантажень, тяжкій правошлуночковій недостатності. Найчастіше оксигенотерапію використовують у пацієнтів із паренхіматозними захворюваннями легень, при відкритому овальному вікні.

Основні принципи призначення оксигенотерапії у пацієнтів із хронічним легеневим серцем (ХЛС) незалежно від його етіології сформулював В.К. Гаврисюк. З розвитком і впровадженням нових технологій оксигенації результати лікування хворих із ХЛС, безумовно, покращилися, однак виник ризик розвитку ускладнень, про які раніше не здогадувалися. Гіпероксигенація як наслідок неадекватної оксигенотерапії призводить до ефектів, пов'язаних із затримкою вуглекислоти у тканинах і токсичним впливом високої концентрації кисню. Щоб запобігти розвитку гіпероксигенації, під час проведення оксигенотерапії необхідно дотримуватися певних вимог.

Показаннями для оксигенотерапії у хворих із ХЛС є $PaO_2$ ≤59 мм рт. ст. або

ZU_2012_respirat_3.qxd 10.10.2012 14:19 Page 43



$SaO_2$ ≤89% у стані спокою. Якщо рівень гіпоксемії не досягає зазначених величин, оксигенотерапію не треба призначати. Необхідно пам'ятати, що $O_2$ і $CO_2$ у крові – сильні й дієві регулятори режиму легеневої вентиляції. Інгаляція кисню, безперечно, втручається у стабільно-фізіологічний стереотип автономної регуляції дихання і призводить до гіповентиляції із затримкою вуглекислоти в організмі хворої людини. З цієї причини оксигенотерапія має бути тривалою (не менше ніж 15 год на добу), застосування коротких сеансів не лише неефективне, а й шкідливе. Завданням оксигенотерапії є корекція гіпоксемії й досягнення значень $PaO_2$ >60 мм рт. ст. і $SaO_2$ >90%. Оптимальною вважають підтримку $PaO_2$ у межах 60-65 мм рт. ст. і $SaO_2$ у межах 90-95%. Ефективність оксигенації треба контролювати за зміною показників пульсоксиметрії або аналізу газового складу крові, які є критеріями для встановлення параметрів оксигенотерапії. У будь-якому випадку концентрація кисню у вдихуваній суміші має бути не більше ніж 40%, що відповідає величині потоку кисню 5 л/хв при вдиху через носові канюлі. У більшості пацієнтів для ефективної оксигенотерапії достатньо потоку 1-3 л/хв. 40% концентрація $O_2$ безпечна для хворих з нормо- або гіпокапнією.

В останній час у практиці респіраторної медицини частіше застосовують концентратори кисню – прилади, які відокремлюють кисень з повітря. Інгаляції рекомендується здійснювати за допомогою носових канюлей. У нічний час, під час фізичних навантажень необхідно збільшити потік кисню в середньому на 1 л/хв відповідно до оптимального денного потоку.

### Серцеві глікозиди

З точки зору доказової медицини ефективність серцевих глікозидів (СГ) під час лікування ЛГ не доведено. Унаслідок ризику аритмогенної дії дигоксин застосовують лише у випадках декомпенсованої правошлуночкової недостатності й з особливою обережністю. Треба враховувати, що гіпоксемія і гіпокаліємія на тлі діуретичної терапії збільшують ризик глікозидної інтоксикації. СГ мало впливають на тахікардію при цьому генезі серцевої недостатності, оскільки причиною її виникнення значною мірою є гіпоксемія. З цієї точки зору оцінка ефективності дії СГ лише за зменшенням частоти серцевих скорочень є невиправданою. Брадикардія у поєднанні з гіпоксією може призвести до швидкої та неконтрольованої глікозидної інтоксикації й бути причиною посилення клінічних ознак правошлуночкової недостатності. Неоднозначно впливають СГ і на характер внутрішньосерцевої гемодинаміки – на тлі їх використання відбувається покращення діастолічного наповнення правого шлуночка серця, а парадоксальний рух міжшлуночкової перетинки ще більше погіршує діастолічне наповнення лівого шлуночка, що негативно впливає на центральну гемодинаміку. Разом з тим короткочасне застосування СГ на тлі епізодів загострення серцевої недостатності при ХПЕЛГ є доцільним. Варто також зауважити, що перевагу треба надавати строфантину, який має більший інотропний ефект і на відміну від дигоксину не викликає підвищення тиску в ЛА, незважаючи на менший хронотропний ефект. На жаль, лікування хворих з ЛГ часто обмежується застосуванням оксигенотерапії, діуретиків і глікозидів. Такий підхід є паліативним, а тому малоефективним. У більшості випадків летальний наслідок трапляється протягом 2-3 років від початку такої терапії.

Останнім часом отримано попередні дані про те, що левосимендан – кардіотонічний засіб, який підвищує чутливість білків, здатних до скорочення, до $Ca^{2+}$ шляхом зв'язування із тропоніном С міокарда в кальцієво-залежній фазі, збільшує частоту серцевих скорочень, не впливає на розслаблення шлуночків, відкриває АТФ-чутливі $K^+$-канали у гладких м'язах судин і в тому числі викликає розслаблення системних і коронарних артерій і вен, є селективним інгібітором фосфодіестерази, потрібно ширше застосовувати при ТЕЛА у гострій фазі та у випадках декомпенсації ХЛС внаслідок прогресування ХПЕЛГ.

До групи препаратів, які, на жаль, досі не знайшли широкого застосування у хворих із ХПЕЛГ, потрібно віднести інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АТФ), які із 70-х років минулого століття широко застосовують у клінічній практиці та які увійшли до багатьох клінічних стандартів лікування в кардіології. Оригінальність препаратів інгібіторів АТФ полягає в тому, що вони вперше надали лікарю можливість активно втрутитися у ферментативні процеси в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). Застосування цих препаратів зумовлене особливостями їх дії та функціями РААС. Локальний ангіотензин II відіграє суттєву роль у розвитку структурних змін при таких патологічних процесах, як гіпертрофія і ремоделювання міокарда. Блокуючи утворення ангіотензину II, інгібітори АТФ приводять до зменшення негативних моментів, пов'язаних з активацією рецепторів ангіотензину II 1 підтипу: вони, зокрема, усувають патологічну вазоконстрикцію, зменшують проліферацію міокарда і лейоміоцитів судин, послаблюють симпатичну активацію, зменшують затримку натрію і рідини. Крім того, вони впливають і на депресорні системи, підвищуючи їх активність завдяки затримці деградації вазодепресорних пептидів – брадикініну і простагландину $E_2$, які викликають релаксацію гладких м'язів судин, сприяють синтезу вазодилатуючих простаноїдів і вивільненню ендотелійрелаксуючого фактора. Ці патофізіологічні механізми забезпечують основні фармакотерапевтичні ефекти інгібіторів АТФ.

Особливу увагу показникам гемодинаміки, перш за все АТ, треба приділяти під час призначення цих препаратів після тривалої терапії сечогінними засобами – можлива різка гіпотензія внаслідок стимуляції активності РААС. Лікування необхідно починати із призначення мінімальних доз із ретельним контролем показників гемодинаміки.

**Таблиця 2. Дози АК під час лікування хворих з ЛГ**

| Лікарський препарат | Початкова доза, мг | Приріст дози кожні 3-6 днів, мг | Добова доза (СТЛА<50 мм рт. ст.), мг | Добова доза (СТЛА 50-100 мм рт. ст.), мг | Добова доза (СТЛА>100 мм рт. ст.), мг |
|---|---|---|---|---|---|
| Ніфедипін | 20-40 | на 20 | 40-60 | 80-120 | 120-180 |
| Ісрадипін | 2,5-5 | на 2,5-5 | 7,5-10 | 10-12,5 | 12,5-15 |
| Амлодипін | 2,5-5 | на 2,5 | 10 | 12,5 | 15 |
| Лацидипін | 2-4 | на 2 | 4 | 4-8 | 8 |
| Дилтіазем | 30-60 | на 30 | 120-180 | 180-240 | 240-360 |

### Вазодилататори

Препаратами першого ряду в лікуванні ЛГ вважають блокатори кальцієвих каналів. За даними S. Rich et al., за хорошої відповіді блокатори кальцієвих каналів забезпечують 95% п'ятирічну виживаність. Разом з тим емпіричного призначення вазодилататорів треба остерігатися. Пацієнтам, у яких під час проведення експрес-тестів з вазодилататорами отримано позитивні результати, додатково можна рекомендувати постійне пероральне застосування АК. Враховуючи потенційно негативний інотропний ефект верапамілу, перевагу надають (за хімічною структурою) бензотіазепінам (дилтіазем) або 1,4-дигідропіридинам (ніфедипін, амлодипін). Найбільш доцільними є тривалодіючі препарати цього ряду – ретардні форми ніфедипіну, дилтіазему й амлодипін. Лікування розпочинають з малих доз препарату з поступовим збільшенням до оптимальних адекватних доз – максимально можливе зменшення тиску в ЛА – під постійним контролем АТ. Дози препаратів можуть перевищувати у декілька разів максимальні терапевтичні дози, які застосовують під час лікування артеріальної гіпертензії. Необхідно враховувати, що, по-перше, лише 10-15% пацієнтів достатньою мірою відповідають на терапію АК і, по-друге, препарати вірогідно не впливають на тривалість життя. Недоліком цієї групи препаратів є те, що поряд із системною гіпотонією у хворих із правошлуночковою недостатністю (тиск у правому передсерді >10 мм рт. ст.), яка не дає змоги застосовувати адекватну дозу для зниження ЛГ при ХПЕЛГ, теоретично вони можуть зумовлювати погіршення вентиляційно-перфузійного балансу і поглиблювати гіпоксемію.

Важливо підкреслити, що терапію АК треба розпочинати під суворим гемодинамічним контролем лише хворим з ЛГ, які відповідають на застосування вазодилататорів. Для проведення проби використовують такі початкові дози препаратів: 20 мг ніфедипіну або 60 мг дилтіазему, потім кожен час призначають ту саму дозу до 20% зниження систолічного тиску в ЛА, визначеного при катетеризації правих відділів серця або ЕхоКГ, 50% від ефективної в гострій пробі дози необхідно призначати кожні 6-8 год щоденно. Таким чином, критерієм призначення перорального застосування АК є зниження середнього тиску в ЛА і легенево-судинного опору під час проведення гострої фармакологічної проби не менше ніж на 20%. Титрування дози препарату потрібно проводити поступово протягом декількох тижнів до максимально переносимої (табл. 2). Іноді системна гіпотонія і набряки гомілок перешкоджають збільшенню дози. Призначення дигоксину і/або діуретиків у деяких випадках допомагає нівелювати побічні ефекти АК.

Терапія АК рекомендована пацієнтам із серцевим індексом більше 2,1 л/хв/м$^2$ і/або сатурацією $O_2$ венозної крові більше 63% і/або тиском у правому передсерді менше ніж 10 мм рт. ст. і з позитивною відповіддю на гостру фармакологічну пробу з вазодилататором. Пацієнти, які найкращим чином реагують на призначення АК, як правило, демонструють зниження тиску в ЛА і легеневого судинного опору до 50% від вихідного рівня, часто – навіть до нормальних значень.

У пацієнтів із серцевим індексом більше ніж 2,1 л/хв/м$^2$ і/або сатурацією $O_2$ венозної крові більше ніж 63% і/або тиском у правому передсерді менше ніж 10 мм рт. ст. і з негативною гострою пробою успіх призначення вазодилататора малоймовірний і застосування препаратів цієї групи може викликати побічні ефекти.

При серцевому індексі менше ніж 2,1 л/хв/м$^2$ і/або із сатурацією $O_2$ венозної крові менше ніж 63% і/або тиском у правому передсерді більше ніж 10 мм рт. ст. АК протипоказані.

Лише у половини хворих із позитивною відповіддю під час гострої фармакологічної проби вдається підтримувати клініко-гемодинамічний ефект у разі тривалого застосування АК.

Терапія вторинної ЛГ має бути комплексною. Лікувальні заходи спрямовують на корекцію основного захворювання, яке призвело до розвитку ЛГ. Терапевтичні можливості стосовно вторинної ЛГ включають усі групи препаратів для лікування первинної ЛГ. Основні підходи до лікування ЛГ були оформлені у вигляді консенсусів. Зокрема, в останньому консенсусі з ЛГ експертів ACC (American College of Cardiology) і AHA (American Heart Association) 2009 року, який базується на принципах доказової медицини і стосується головним чином хворих з ідіопатичною ЛГ, ЛГ, асоційованою із системними захворюваннями сполучної тканини, а також ЛГ, зумовленою застосуванням анорексичних препаратів. Стосовно інших варіантів ЛГ, як зазначено в консенсусі, можуть бути доцільними інші підходи, які ще треба вивчити на відповідних категоріях хворих, але поки що за недостатності доказової бази на цих пацієнтів екстраполюються вже вивчені й апробовані алгоритми лікування.

За наявності правошлуночкової недостатності (III-IV ФК за NYHA – New York Heart Association) при ХПЕЛГ (за неможливості або неефективності використання блокаторів кальцієвих каналів) як довготривалу базисну терапію обов'язково потрібно розглядати тривале застосування простацикліну або його аналогів, оскільки майже при всіх варіантах ЛГ однією з найголовніших ланок її патогенезу є ендотеліальна дисфункція і зменшення кількості синтетази простацикліну.

Простаноїди – сильні вазодилататори зі спектром додаткових ефектів, серед яких антиагрегантний, антипроліферативний, цитопротекторний, що дає змогу не лише знижувати тиск у ЛА, а й суттєво запобігати ремодуляції легеневих судин, утворенню тромбів. Сьогодні під час лікування ЛГ широко застосовують три препарати цієї групи: епопростенол, трепростиніл, ілопрост. На фармацевтичному ринку України зареєстровано алпростадил – синтетичний аналог простацикліну (застосовують при хронічних облітеруючих захворюваннях артерій нижніх кінцівок) й ілопрост – для внутрішньовенного й інгаляційного застосування. Варто зазначити, що цей препарат для внутрішньовенного введення застосовують головним чином з метою передопераційної підготовки хворих або ж у післяопераційному періоді для профілактики порушень гемодинаміки і зниження тиску в системі ЛА, хоча є повідомлення стосовно тривалого (понад 1,5 року) застосування препарату як базисного засобу. Першим протеноїдом, рекомендованим для тривалого амбулаторного лікування ЛГ, є інгаляційна форма ілопросту. Ілопрост зв'язується з рецепторами на оболонці лейоміоцитів й активує протеїнкіназу А

**Продовження на стор. 44.**

ZU_2012_respirat_3.qxd 10.10.2012 14:19 Page 44



**А.І. Ячник,** д.м.н., професор, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

# Хронічна постемболічна легенева гіпертензія: терапевтичні можливості

**Продовження. Початок на стор. 42.**

через аденілмонофосфатний шлях, що приводить до зменшення вільного внутрішньоклітинного кальцію і, як наслідок, – вазодилатації. Під час інгаляції препарату тиск у ЛА знижується на 10-20% уже з перших хвилин, але тривалість дії препарату становить 60-120 хв, що потребує проведення протягом доби до 12 інгаляцій, які здійснюють за допомогою портативного ультразвукового небулайзера. Інгаляційну форму ілопросту можна використовувати не лише як лікувальний засіб, а й з діагностичною метою під час проведення гострої фармакологічної проби [57]. Ефективність цього препарату при ХПЕЛГ доведено у ході декількох багатоцентрових досліджень. Відмічено, що на тлі інгаляційного застосування ілопросту спостерігається значне і вірогідне покращення клініко-функціональних показників при співставленні із плацебо – зниження ФК на один рівень і покращення тесту із шестихвилинною ходьбою. Нещодавно опубліковано результати дослідження, під час якого виявлено переваги комбінованого застосування ілопросту з бозентаном.

### Антагоністи рецепторів ендотеліну

Ендотелін-1 (ЕТ-1) – це пептид ендотеліального походження, який характеризується потужними вазоконстрикторними і мітогенними властивостями стосовно лейоміоцитів.

Робляться обнадійливі спроби застосування для лікування ЛГ антагоністів рецепторів ендотеліну.

ЕТ-1 зв'язується із двома типами рецепторів: типу А (ЕТА) і типу В (ЕТВ), які розташовані на ендотеліоцитах і лейоміоцитах. Активація ЕТА- і ЕТВ-рецепторів лейоміоцитів викликає вазоконстрикторний і мітогенний ефекти. Стимуляція ЕТВ-рецепторів сприяє кліренсу ЕТ-1 у легенях, збільшенню продукції оксиду азоту і вивільненню простацикліну, однак досі невідомо, чи підвищена продукція ЕТ-1 є причиною чи наслідком. Активація системи ендотеліну у хворих з ЛГ служить обгрунтуванням для використання антагоністів рецепторів до ендотеліну, які блокують ЕТА-рецептори чи одночасно обидва типи рецепторів ЕТА й ЕТВ, як препаратів для лікування ХПЕЛГ.

Бозентан – перший препарат із класу антагоністів рецепторів до ЕТ, що блокує обидва типи рецепторів. Під час рандомізованих досліджень у хворих з ЛГ він продемонстрував здатність покращувати толерантність до фізичних навантажень, ФК, гемодинамічні й ехокардіографічні параметри. У ході дослідження BREATHE-1 при призначенні бозентану в добових дозах 125 або 250 мг пацієнтам з ідіоматичною ЛГ та ЛГ на тлі колагенових судинних захворювань відмічено суттєве порівняно із групою плацебо покращення гемодинамічних показників, тесту шестихвилинної ходьби, клінічних симптомів. У 10% хворих при призначенні максимальної добової дози бозентану на тлі терапії частіше спостерігали погіршення печінкових проб (трансаміназ), які після відміни препарату набували норми.

Призначати препарат рекомендують хворим з ЛГ при III и IV ФК (NYHA) у дозі 125 мг двічі на добу із щомісячним контролем активності ферментів печінки. У хворих з ЛГ бозентан може викликати розвиток анемії й затримку рідини. Жінкам, які приймають бозентан, необхідна адекватна контрацепція з урахуванням можливого тератогенного ефекту препарату. Існує думка, що препарати цього класу можуть викликати тестикулярну атрофію і стерилізацію у чоловіків, тому необхідний контроль спермограми.

Стосовно ситаксентану (антагоніста ЕТА-рецепторів) у хворих із вторинною ЛГ на тлі значних проявів серцевої недостатності (ФК III-IV за NYHA) також було показано значне зниження тиску в ЛА, легенево-судинного опору, тиску у правому передсерді; не виявлено впливу на ЧСС, системний АТ, тиск заклинювання ЛА й загальний периферичний опір. Під впливом ситаксентану спостерігали зниження первинно підвищеного рівня ЕТ-1 у сироватці крові хворих. Разом з тим останнє багатоцентрове дослідження ефективності препарату під час лікування хворих з ідіопатичною ЛГ та ЛГ, зумовленою склеродермією, було призупинено внаслідок негативного впливу препарату на показники білоксинтезуючої функції печінки.

### Оксид азоту

Оксид азоту – сильний ендогенний вазодилататор, який селективно діє на судини малого кола кровообігу. Оксид азоту утворюється з L-аргініну під впливом кальційзалежної NO-синтази. Унаслідок дифузії через альвеолярну мембрану оксид азоту потрапляє у лейоміоцити артерій і артеріол, підвищуючи рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який ініціює каскад реакцій, які в кінцевому результаті приводять до зниження тонусу гладкої мускулатури судин. Потім оксид азоту поступає в системний кровообіг, де інактивується шляхом зв'язування з оксигемоглобіном з утворенням метгемоглобіну і нітратів. При ЛГ порушується синтез оксиду азоту – у клітинах ендотелію хворих з ідіопатичною ЛГ під час імуногістохімічних досліджень показано зниження експресії ендотеліальної NO-синтази.

У 80-ті роки інгаляційний оксид азоту використовували з метою проведення гострої фармакологічної проби для оцінки реактивності легеневих судин і виявлення хворих із потенційно позитивним ефектом вазодилататорів. Відомі випадки тривалого ефективного і безпечного застосування інгаляцій оксиду азоту максимально до 1,5 року у хворих з ідіопатичною ЛГ.

Хворим з ЛГ проводять (з хорошим клінічним ефектом) 2-3-тижневі курси інгаляційного оксиду азоту 20-40 мл/м$^3$ протягом 5-6 год на добу.

### Інгібітори фосфодіестерази-5

Силденафіл – сильний селективний інгібітор фосфодіестерази-5. Попереджуючи деградацію цГМФ, він викликає зниження легеневого судинного опору і перевантаження правого шлуночка. Накопичено дані, які демонструють хорошу переносимість і ефективність силденафілу у хворих з ЛГ різного генезу. Під час клінічних досліджень силденафіл застосовували в разових дозах 25-100 мг 2-3 рази на добу, він викликав покращення гемодинаміки і толерантності до фізичних навантажень у хворих з ЛГ. Описано рідкісні побічні ефекти препарату – головний біль, закладеність носа, порушення зору, диспепсія. Силденафіл рекомендують хворим, у яких неефективною є стандартна медикаментозна терапія. Зазвичай препарат призначають по 20 або 25 мг 3 рази на добу через рівні проміжки часу. У разі поєднаного застосування разом з антагоністами рецепторів ендотеліну і/або агоністами рецепторів простацикліну з метою попередження системної гіпотонії треба запобігати одночасному використанню цих препаратів (призначити з інтервалом 2-4 год).

### Агоністи рецепторів простацикліну

Застосування агоністів рецепторів простацикліну – принципово новий напрям у терапії ЛГ, у тому числі й посттромбоемболічної форми. Сьогодні у багатьох країнах світу проводять дослідження ефективності препарату селексипаг під час лікування ідіопатичної ЛГ, ЛГ, асоційованої зі склеродермією, та ХПЕЛГ, тому говорити про дозу й ефективність препарату передчасно.

### Комбінована терапія

Використання для лікування пацієнтів із ЛГ комбінації лікарських препаратів, які впливають на різні патофізіологічні механізми, – дуже привабливий підхід, особливо при тяжкій серцевій недостатності (IV ФК за WHO). При цьому можливим є одночасне призначення двох препаратів або приєднання другого чи третього препарату до попередньої терапії, яка була недостатньо ефективною. Окрім зазначених препаратів хворим обов'язково треба призначати сечогінні засоби, а також серцеві глікозиди й АК у разі показань.

Можливості використання комбінації бозентану із простагландинами або силденафілом у хворих з ідіопатичною ЛГ і ЛГ іншого ґенезу із серцевою недостатністю II-IV ФК вивчають у ході рандомізованих досліджень. Отримані результати дають змогу з позицій доказової медицини рекомендувати такі схеми лікування (табл. 3).

Окремої уваги потребує призначення речовин, які є донаторами або стимуляторами синтезу оксиду азоту. До донаторів оксиду азоту відносять нітрати, неорганічні нітросполучення, сиднонімін, а до стимуляторів синтезу NO – високоселективний β-адреноблокатор небіволол, інгібітори АТФ, блокатори рецепторів ангіотензину, L-аргінін, інтерферони, препарати магнію, блокатори М-холінорецепторів, динітрозильні комплекси заліза й ін.

Фактори, які впливають і зумовлюють прогноз у хворих з ЛГ:

- ФК;
- наявність ознак правошлуночкової серцевої недостатності;
- толерантність до фізичних навантажень;
- дистанція в тесті шестихвилинної ходьби;
- рівень пікового споживання кисню;
- ЕхоКГ-параметри;
- наявність перикардіального випоту;
- розміри правого передсердя, лівого шлуночка;
- гемодинамічні параметри (тиск у правому передсерді, середній тиск у ЛА, серцевий викид);
- рівень сатурації венозної крові;
- дані гострої фармакологічної проби;
- наявність гіперурикемії;
- рівень мозкового натрійуретичного пептиду;
- рівень тропоніну, норадреналіну в сироватці крові;
- рівень ЕТ-1 у сироватці крові.

### Загальні рекомендації

Для хворих із ХПЕЛГ актуальними є загальні рекомендації, додержання яких дає змогу зменшити ризик можливого погіршення перебігу захворювання внаслідок впливу зовнішніх факторів. У повсякденному житті пацієнти з ЛГ повинні уникати умов виникнення таких потенційно небезпечних симптомів, як виражена задишка, синкопе, біль у грудях. Забороняються фізичні навантаження після їди, за несприятливого температурного режиму. Водночас хворим з ЛГ необхідно підтримувати адекватний стан скелетної мускулатури, виконуючи щоденні дозовані посильні фізичні навантаження, які не викликають зазначених симптомів, що в цілому сприяє покращенню якості життя.

Гіпоксія погіршує вазоконстрикцію при ЛГ, тому під час авіаперельотів хворим з ЛГ необхідно забезпечити можливість проведення додаткової оксигенотерапії.

Профілактика інфекційних захворювань є вкрай важливим завданням для хворих. Їм необхідно рекомендувати вакцинацію проти грипу і пневмококової інфекції. Пневмонія погіршує перебіг ЛГ і є причиною летальних наслідків у 7% хворих з ЛГ.

Вагітність, пологи, замісна гормонотерапія в постменопаузальному періоді пов'язані з підвищеним ризиком погіршення перебігу захворювання і збільшення показника смертності у цієї категорії хворих. Пацієнткам з ЛГ репродуктивного віку потрібно рекомендувати відповідні методи контрацепції. У хворих з ЛГ більш доцільним є використання контрацептивів, які не містять естрогенів, бар'єрних методів контрацепції, хірургічної стерилізації. Замісна гормональна терапія показана пацієнткам з ЛГ у постменопаузі лише при виражених клімактеричних симптомах за умови досягнення адекватного контролю за станом системи згортання крові.

Хворі з ЛГ високочутливі до зниження рівня гемоглобіну у крові, тому навіть незначну анемію у них потрібно швидко й ефективно лікувати. У цих пацієнтів з вираженою гіпоксією, наприклад на тлі легенево-системних шунтів, розвивається вторинний еритроцитоз. За рівня гематокриту більше ніж 55% (за деякими даними, 65%) і наявності симптомів, які свідчать про підвищену в'язкість крові (головний біль, порушення концентрації уваги), показано дозовані забори крові (по 150-200 мл) через дві доби 2-4 рази із заміщенням об'єму крові плазмозамінними розчинами.

Список літератури знаходиться в редакції.

**Таблиця 3. Диференційована початкова терапія хворих з ЛГ**

| Клас рекомендацій | ФК II (WHO) | ФК III (WHO) | ФК IV (WHO) |
|---|---|---|---|
| I-A | Амбрисентан, бозентан, силденафіл | Амбрисентан, бозентан, ситаксентан, силденафіл, епопростенол, ілопрост | Епопростенол |
| I-B | Тадалафіл | Тадалафіл, трептостиніл, ілопрост | |
| IIa-C | Ситаксентан | Ілопрост, трептостиніл | Амбрисентан, бозентан, ситаксентан, силденафіл, тадалафіл, трептостиніл, ілопрост, комбінована терапія |
| IIb-B | | Верапрост | |