

УДК 616.12-008.331.1-071:615.03-08

Легенева гіпертензія: сучасні діагностичні підходи та вибір лікувальних препаратів

Батушкін В. В.¹, Пасько В. С.²

¹Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна

²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, м. Київ, Україна

Резюме. Легенева гіпертензія (ЛГ) – захворювання з множинною етіологією, яке поділяється на п'ять великих груп. З цих груп легеневу артеріальну гіпертензію вивчено найбільше, тому для її лікування було розроблено всі доступні на наш час класи препаратів (аналоги простацикліну, антагоністи рецепторів ендотеліну та інгібітори фосфодіестерази 5-го типу). Інформації з лікування менш вивчених форм небагато. Фармакогеноміка може допомогти в кращому розумінні патогенезу ЛГ, а також у індивідуальному підході до лікування, проте щодо цього захворювання її вивчено недостатньо. Нині з'являються нові методи лікування ЛГ – як зі старого арсеналу, так і нові ліки.

Ключові слова: легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, аналоги простацикліну, антагоністи рецепторів ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу.

ВСТУП

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це синдром різних захворювань, пов'язаних між собою спільними ознаками: підвищенням артеріального тиску в легеневій артерії (вище 25 мм рт. ст. у стані спокою), а також збільшенням навантаження на правий шлуночок серця, що призводить до його гіпертрофії та подальшої декомпенсації (нездатності витримувати навантаження). Підвищення середнього тиску в легеневій артерії щонайменше до 25 мм рт. ст. за катетеризації правих відділів серця пов'язане перш за все зі збільшенням легеневого судинного опору у спокої та в результаті призводить до правошлуночкової недостатності. Легенева гіпертензія – це захворювання, що прогресує зі смертністю впродовж року близько 10–15 % [1].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) класифікує ЛГ за п'ятьма формами, кожна з яких має свою етіологію та патогенез (Simonneau G., Robbins I. M., Beghetti M., et al., 5-й Міжнародний симпозиум, 2013, Ніцца, Франція) [2]. Нижче розглянемо окремі групи.

Група 1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ):

- ідіопатична;
- сімейна;
- асоційована з захворюваннями сполучної тканини, вірусом імунодефіциту людини, порталною гіпертензією, вродженими вадами серця, шистосомозом або хронічною гемолітичною анемією, включно з серповидно-клітинною формою;
- спричинена ліками та токсинами.

Окремо вирізняють пов'язану зі значними змінами вен або капілярів – легеневу венооклюзивну хворобу та/або легеневий капілярний гемангіоматоз, а також персистуючу ЛГ новонароджених.

Група 2. Легенева гіпертензія, пов'язана з патологією лівих відділів серця:

- систолічна дисфункція;
- діастолічна дисфункція;
- патологія клапанного апарату лівих відділів серця.

Легенева гіпертензія – це синдром різних захворювань, пов'язаних між собою спільними ознаками: підвищенням артеріального тиску в легеневій артерії (вище 25 мм рт. ст. у стані спокою), а також збільшенням навантаження на правий шлуночок серця, що призводить до його гіпертрофії та подальшої декомпенсації (нездатності витримувати навантаження).

Група 3. Легенева гіпертензія, пов'язана з легеневою патологією та/або гіпоксією:

- хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ);
- інтерстиціальні захворювання легень;
- інші рестриктивні або обструктивні захворювання легень;
- порушення дихання під час сну;
- альвеолярна гіповентиляція;
- хронічне перебування на значних висотах;
- патологія розвитку.

Група 4. Легенева гіпертензія, зумовлена хронічним тромботичним та/або емболічним захворюванням.

Група 5. Легенева гіпертензія, що виникла внаслідок незрозумілих або змішаних причин:

- гематологічні порушення;
- системні порушення (саркоїдоз);
- порушення обміну речовин (захворювання щитоподібної залози та хвороба Гоше);
- інші (обструкція пухлиною та хронічна ниркова недостатність на діалізі).

За даними ВООЗ, група 1 ЛГ – істинна ЛАГ – є рідкісним захворюванням із поширеністю 15–26 випадків на мільйон осіб. Проте вона є найбільш вивченою ЛГ, імовірно, через характерну клініку порівняно з іншими.

Сімейна ЛАГ, яка належить до групи 1 ЛГ, має багатofакторний патогенез, що містить компоненти вазоконстрикції, проліферації, запалення та тромбозу в легневих судинах. На думку Machado R. D., Aldred M. A., James V., et al. (2006), близько 80 % випадків сімейної ЛАГ пов'язано з мутаціями в гені BMPR2 [3]. Archer S. L., Michelakis E. D. (2009) вважають, що мутації BMPR2 недостатньо для розвитку ЛАГ, велике значення надано факторам навколишнього середовища, таким як наркотики, віруси або токсини [4]. У недавньому дослідженні виявили, що альтернативний сплайсинг BMPR2 (процес вирізання певних нуклеотидних послідовностей із молекул рибонуклеїнової кислоти (РНК) і з'єднання послідовностей, збережених у «зрілій» молекулі під час процесингу РНК), впливає на низьку поширеність ЛАГ у пацієнтів із мутаціями BMPR2 [5]. Інші рідкісні мутації, пов'язані з розвитком ЛАГ, стосувалися спадкового геморагічного синдрому, асоційованого з телеангіектазією гена ALK 1.

Загалом за ЛАГ відбувається ендотеліальна дисфункція в легневих артеріях за рахунок дисбалансу між ендотелій-похідними вазодилаторами, такими як оксид азоту (NO), та вазоконстрикторами, наприклад, ендотеліном (ET-1). Через те, що хвороба прогресує, відбувається судинне ремоделювання, яке передбачає запалення, клітинну проліферацію та судинний фіброз, які в результаті призводять до гіпертрофії та недостатності правого шлуночка.

Група 2 ЛГ пов'язана з легеневою венозною гіпертензією чи посткапілярною ЛГ, що відбувається внаслідок підвищення тиску наповнення в лівому шлуночку. Вона визначається не тільки підвищеним середнім тиском у легневій артерії (≥ 25 мм рт. ст.), а й підвищенням легеневого капілярного тиску заклинювання (≥ 15 мм рт. ст.). Це також поширена форма ЛГ, яку діагностують у 60–90 % пацієнтів із серцевою недостатністю. У той час як багато хто з цих пацієнтів має лише помірне підвищення середнього тиску в легневій артерії, приблизно в половини він вищий за очікуваний тиск у лівому шлуночку з сильно підвищеним периферичним судинним опором [6].

За легеневої артеріальної гіпертензії відбувається ендотеліальна дисфункція в легневих артеріях за рахунок дисбалансу між ендотелій-похідними вазодилаторами, такими як оксид азоту, та вазоконстрикторами (наприклад, ендотелін-1).

Збільшення середнього тиску в легеневій артерії пов'язано зі значно гіршими наслідками. У дослідженні Bursi F., Mcnallan S. M., Redfield M. M., et al. (2012) встановлено, що пацієнти з серцевою недостатністю та дуже високим середнім тиском у легеневій артерії мають більше ніж вдвічі підвищений ризик смерті порівняно з тими, хто має нормальний середній тиск у легеневій артерії [7].

Група 3 ЛГ пов'язана з гіпоксією, найчастіше зумовленою ХОЗЛ або інтерстиціальними захворюваннями легень. Традиційно ЛГ за ХОЗЛ перебігає легко та має сумнівну клінічну значущість. Проте розбіжності у визначенні, багаточисельна етіологія та той факт, що більшість пацієнтів із ХОЗЛ зазвичай не підлягає катетеризації правих відділів серця, не дозволяють визначити її справжню поширеність. Крім того, пацієнти з ХОЗЛ мають підвищений ризик смертності – очікуване зниження 5-річного виживання майже на 50 %. Прогноз ЛГ за інтерстиціального захворювання легень може бути ще гіршим, особливо за ідіопатичного легеневого фіброзу, оскільки ЛГ у цих пацієнтів пов'язана з п'ятиразовим збільшенням смертності впродовж одного року. Хоча хворі групи 3 і отримують користь від лікування ЛГ, не було рандомізованих контрольованих досліджень щодо довготривалої ефективності терапії.

Група 4 передбачає ЛГ, зумовлену хронічним тромботичним та/або емболічним захворюванням, і визначається за середнього тиску в легеневій артерії ≥ 25 мм рт. ст., що зберігається довше 6-ти місяців після встановлення діагнозу легеневої емболії. Ця форма ЛГ доволі рідкісна та виникає приблизно в 4 % пацієнтів із легеневою емболією. Проте вважають складною оцінку поширеності та вивчення її патогенезу, тому що багато пацієнтів не мають підтверджену гостру легеневу емболію в анамнезі. У ретроспективі діагностують ЛГ, зумовлену хронічним тромбоемболічним захворюванням, яку потрібно лікувати легеневою тромбектомією. За неоперабельних станів для лікування ЛАГ необхідно використовувати вазодилатори, які дають нестійкий ефект.

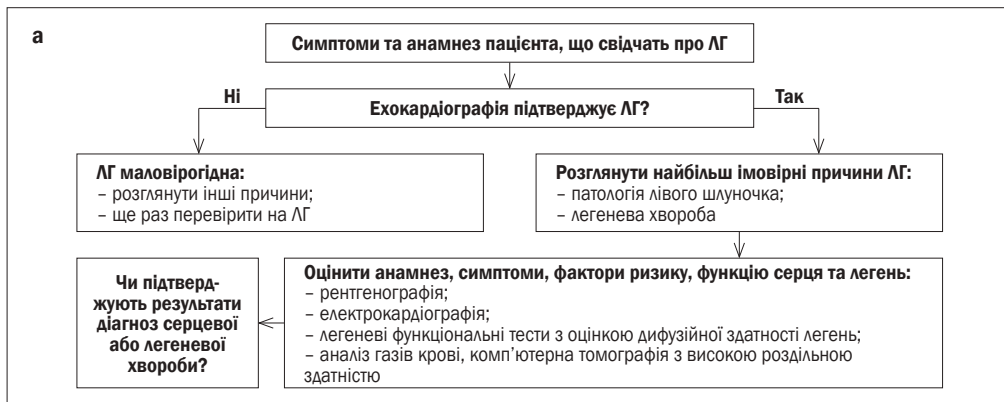
Група 5 – ЛГ, яку викликано різними причинами, більшість з яких не дуже вивчено. Найпоширеніша з них у західних країнах – саркоїдоз. Поширеність ЛГ за саркоїдозу висока та становить 28 % в цілому та 74 % у хворих, які очікують на трансплантацію легень. Етіологія ЛГ за такого захворювання не дуже зрозуміла, але може передбачати легеневий фіброз або утворення судинних «потік-стримувальних» гранулом. Існує небагато досліджень із лікування ЛГ за саркоїдозу, у кількох з яких припускають, що вазодилатори за ЛАГ можуть мати певний ефект.

Залежність терміну життя від деяких показників внутрішньосерцевої гемодинаміки наведено в таблиці 1, схему діагностування ЛГ – на рисунку 1.

Таблиця 1

Оцінка середнього виживання у хворих на легеневу гіпертензію залежно від основних показників центральної гемодинаміки

| Ознака | 1 рік | | 3 роки | | 5 років | |
|---|----------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------|
| Передбачуваність виживання, % | 68 | | 48 | | 34 | |
| Розбіжність, % | 61-75 | | 41-45 | | 24-44 | |
| Прогноз перебігу ЛГ | | | | | | |
| Предиктори виживання | Рівень тиску в легеневій артерії | | Середній тиск у правому передсерді | | Середній серцевий індекс | |
| | < 55 мм рт. ст. | ≥ 85 мм рт. ст. | < 10 мм рт. ст. | ≥ 20 мм рт. ст. | ≥ 4 л/хв/м ² | < 2 л/хв/м ² |
| Референтні значення | | | | | | |
| Оцінний середній час тривалості життя, місяці | 48 | 12 | 46 | 1 | 43 | 17 |



г

ЧИ Є ПРЕКАПІЛЯРНИЙ КОМПОНЕНТ?

- фізичні навантаження та рідина важливі для виявлення ЛГ у зв'язку з патологією лівого шлуночка, але необхідні перевірка та стандартизація;
- нещодавні досягнення свідчать про потенційну роль цих інструментів у виявленні основної причини та патофізіології ЛГ

Рисунок 1**Схема діагностичного підходу до легеневої гіпертензії**

Примітка. Джерела: Hooper M. M. (2013) Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology, vol. 62, pp. 42–50; Vachieri J. L. et al. (2013) Pulmonary hypertension due to left heart diseases. Journal of the American College of Cardiology, vol. 62, pp. 100–108.

За даними D'Alonzo G. E. et al. (1991), за середнього терміну життя 2,8 роки індивідуальне виживання залежить від значень тиску в легеневій артерії, правому передсерді та серцевого індексу.

Основними цілями лікування всіх форм ЛГ є поліпшення симптомів у пацієнта, покращення якості життя та збільшення виживання. Варто зазначити, що це сповільнює прогресування або навіть попереджує правошлуночкову недостатність. Лікування покращує функціональний клас (що віддзеркалює функціональний клас серцевої недостатності за NYHA), толерантність до фізичного навантаження (тест із 6-хвилинною ходою, кардіопульмональний тест, тредміл-тест), гемодинаміку, визначену катетеризацією правих відділів серця та виживання.

Водночас декілька сучасних препаратів зменшують смертність, у той час як багато інших покращують результат тесту з 6-хвилинною ходою, що не корелює зі смертністю або госпіталізацією [9]. Останнім часом використання тесту з 6-хвилинною ходою як первинної кінцевої точки за лікування ЛГ було поставлено під сумнів [10, 11].

Дані щодо лікування ЛГ у групах 2–5 не такі численні, ніж за ЛАГ, бо для них не схвалено терапію. На сьогодні Управлінням продовольства та медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) США затверджено три класи препаратів для лікування ЛАГ: аналоги простацикліну, антагоністи рецепторів ендотеліну та інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (таблиця 2, рисунок 2). Через те, що немає зручних, ефективних методів лікування ЛГ, сьогодні розробляють нові – для зворотного ремоделювання легневих судин і поліпшення наслідків. Через гетерогенність у етіології та клініці ЛГ це захворювання є чудовою можливістю для індивідуального підходу до лікування. Корисною в цьому може бути фармакогеноміка [12].

Таблиця 2**Класи препаратів для лікування легеневої артеріальної гіпертензії, схвалені FDA США**

| Клас препарату | Вплив на смертність | Побічні ефекти | Лікарські форми (інтервал між прийомами) |
|--------------------------------------|---------------------|----------------|--|
| Аналоги простацикліну | Так | Незначні | Вдихання (2–6 год), підшкірна інфузія (постійно), внутрішньовенна інфузія (постійно) |
| Антагоністи рецепторів ендотеліну | Немає | Помірні | Пероральні (12–24 год) |
| Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу | Немає | Значні | Пероральні (8–24 год) |

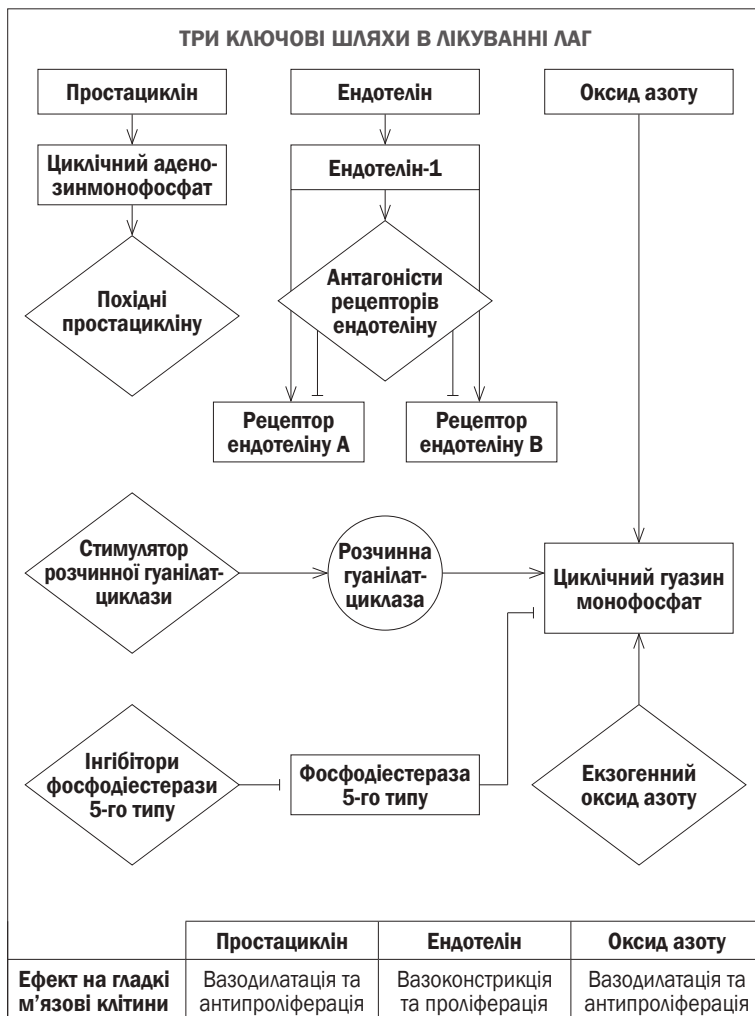


Рисунок 2

Три ключові шляхи в лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії

Примітка. Джерело: Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. (2004) Treatment of pulmonary arterial hypertension. The New England Journal of Medicine, vol. 351, pp. 1425–1436.

АНАЛОГИ ПРОСТАЦИКЛІНУ

Фармакологія

Простациклін синтезовано з арахідонової кислоти, він є потужним вазодилатором з антитромбоцитарними та антипроліферативними ефектами, що збільшує внутрішньоклітинний циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ).

Простациклін-синтаза (фермент, відповідальний за утворення простацикліну) може бути в недостатній кількості в ендотелії легеневих артерій деяких пацієнтів із тяжкою ЛГ, що призводить до надмірної вазоконстрикції та агрегації тромбоцитів. Аналоги простацикліну як клас проявляють свої ефекти в прямій артері-

альній вазодилатації та інгібуванні агрегації тромбоцитів. Для лікування ЛАГ FDA схвалило три аналоги простацикліну: епопростенол, трепростиніл та ілопрост.

Епопростенол безпосередньо розширює легеневі та системні артеріальні судини, що зменшує постнавантаження шлуночка, легеневий судинний опір і агрегацію тромбоцитів, а також збільшує серцевий викид. Епопростенол швидко та спонтанно гідролізується в крові за допомогою ферментів, у результаті чого період напіввиведення становить менше 6 хв, що вимагає безперервного внутрішньовенного введення. Через його потужні судинорозширювальні властивості та вузьке терапевтичне вікно різка відміна чи значні коливання в дозах можуть призвести до серйозного синдрому відміни чи, можливо, смерті. Інфузія епопростенолу вимагає встановлення центрального венозного катетера. Через це у пацієнтів є ризик серйозних ускладнень, таких як сепсис і помилки під час встановлення.

Відновлені препарати епопростенолу чутливі до температури та вимагають безперервного використання пакетів із льодом під час введення, однак тепер доступний термостабільний препарат, який можна вводити за кімнатної температури протягом 24 годин.

Трепростиніл – це аналог простацикліну з поліпшеною хімічною стабільністю, який доступний у вигляді стерильного розчину для підшкірної або внутрішньовенної інфузії та у вигляді розчину для інгаляцій. Через свою стабільність за кімнатної температури та більш тривалий період напіввиведення (4 години) трепростиніл можна вводити внутрішньовенно в разі низької швидкості інфузії за допомогою перфузору (інфузомату), але подібно до епопростенолу він повинен бути застосований тільки досвідченим лікарем.

Вдихають препарат чотири рази на добу за допомогою спеціальної системи. Спочатку трепростиніл метаболізується в печінці цитохромом P450 (CYP2C8), а його метаболіти екскретують нирки, тому за uszkodження печінки кліренс може бути порушений. За поєднання з антигіпертензивними засобами, гемостатиками та сильними індукторами або інгібіторами CYP2C8 можуть відбуватися адитивні ефекти, що може вплинути на концентрацію трепростинілу.

Ілопрост – це синтетичний аналог простацикліну, доступний у США як розчин для інгаляцій. Його необхідно застосовувати 6–9 разів на добу за допомогою спеціальної системи через нетривалий період напіввиведення – 20–30 хвилин. Ілопрост метаболізується β-окисленням, тому ферменти печінки істотно не впливають на нього. Лікарська взаємодія подібна до інших аналогів простацикліну та проявляється за рахунок збільшення гіпотензивного ефекту та пригнічення агрегації тромбоцитів.

Клінічне застосування

Переваги епопростенолу в лікуванні ЛАГ уперше спостерігали Barst R. J., Rubin L. J., Long W. A., et al. у 1996 р. у відкритому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні, в якому порівняли епопростенол, що постійно вводили, зі звичайним лікуванням протягом 12 тижнів у 81 хворого з ЛАГ [13]. Групу простацикліну титрували до дуже низької середньої дози – 9,2 нг/кг/хв. Лікування епопростенолом продемонструвало значне поліпшення результатів тесту з 6-хвилинною ходою, функціонального класу серцевої недостатності та центральної гемодинаміки впродовж 12 тижнів порівняно зі стандартним лікуванням. Важливо зазначити, що лікування епопростенолом мало позитивний вплив на виживання. Проте автори спостерігали істотні ускладнення, пов'язані з інфекцією або кровотечами на місці введення катетера.

Простациклін синтезовано з арахідонової кислоти, він є потужним вазодилатором з антипроліферативними та антипроліферативними ефектами, що збільшує внутрішньоклітинний циклічний аденозинмонофосфат.

Аналогічні результати, зокрема поліпшення симптомів і серцевої гемодинаміки, було знайдено в дослідженні з внутрішньовенним епопростенолом за ЛГ, зумовленою склеродермією, однак без суттєвого впливу на виживання [14].

Трепростиніл спочатку використовували для підшкірного введення. Simonneau G., Barst R. J., Galie N., et al. (2006) призначали трепростиніл у дуже низькій середній дозі 9,3 нг/кг/хв або плацебо в постійній підшкірній інфузії 470 пацієнтам групи 1, яких було рандомізовано в 12-тижневе подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження [15].

Автори спостерігали покращення результатів тесту з 6-хвилинною ходою, рівня задишки, оціненої за шкалою Борга, зменшення середнього тиску в легеневій артерії, периферичного судинного опору, серцевого індексу та середнього тиску в правому передсерді в групі трепростинілу порівняно з плацебо.

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні TRUST у 44 пацієнтів із ЛАГ внутрішньовенний трепростиніл продемонстрував значну клінічну ефективність порівняно з плацебо [16].

Усі учасники отримували безперервне введення або трепростинілу (середня доза – 72 нг/кг/хв), або плацебо за допомогою центрального венозного катетера зі значним поліпшенням клінічної картини та гемодинамічних показників із тенденцією до покращення виживаності в групі трепростинілу. Проте це дослідження було припинено достроково у зв'язку з виникненням серйозних катетер-асоційованих ускладнень.

Ефективність інгаляційного трепростинілу оцінювали за додавання до перорального лікування чи силденафілу, чи бозентану в 235 пацієнтів із III або IV функціональним класом ЛАГ [17]. Пацієнтам призначали інгаляційний трепростиніл (доза – 54 мкг) або плацебо на тлі терапії бозентаном. У групі трепростинілу спостерігалось покращення результатів тесту з 6-хвилинною ходою через 6 і 12 тижнів порівняно з групою плацебо.

Дослідження AIR було першим, яке продемонструвало ефективність переривчастого дозування інгаляційних аналогів простацикліну для лікування ЛАГ. McLaughlin V. V., Oudiz R. J., Frost A., et al. (2006) рандомізували 203 пацієнта з III або IV класом ЛАГ або ЛГ, зумовленою хронічною тромбоемболією, на плацебо або ілопрост 2,5–5 мкг інгаляційно 6–9 разів на день протягом 12 тижнів. Значно більше пацієнтів, які отримували ілопрост, досягли основної кінцевої точки – поліпшення результатів тесту з 6-хвилинною ходою $\geq 10\%$, покращення функціонального класу та відсутність погіршення або смерті порівняно з плацебо.

У дослідженні STEP додавання інгаляційного ілопросту до пероральної терапії бозентаном поліпшувало результати тесту з 6-хвилинною ходою та функціональний клас ЛГ і подовжувало час до погіршення порівняно з плацебо [18].

Подальші дослідження з лікування ЛГ групи 2 аналогами простацикліну обмежені через негативні результати дослідження FIRST, яке достроково припинили. Це дослідження вивчало епопростенол у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю та не тільки показало погіршення симптомів, а й збільшення рівня смертності, що призвело до написання протипоказань його використання в цій групі.

Призначення простациклінів у ЛГ групи 3 є спірним.

Епопростенол спочатку поліпшував периферичний судинний опір і серцевий викид за гострої дихальної недостатності, викликаной ХОЗЛ. Однак ці поліпшення відбувалися тільки на початку дослідження, та, що важливо, в основній групі спостерігалось погіршення оксигенації. З іншого боку, ілопрост покращував газообмін і толерантність до фізичного навантаження в короткостроковому дослідженні Minai O. A., Sahoo D., Chapman J. T. (2008), під час якого спостерігали 10 пацієнтів

із ЛГ, спричиною ХОЗЛ [19]. Але оскільки ці пацієнти отримували лише дві дози ілопросту, довгострокових ефектів не було виявлено. У більш тривалому ретроспективному дослідженні епопростенол, як і бозентан, покращував симптоми в пацієнтів із ЛГ, пов'язану з інтерстиціальним захворюванням легень, але ці ефекти зберігалися протягом менше одного року лікування.

Обидва – внутрішньовенний трепростиніл і епопростенол – виявили ефективність за неоперабельної ЛГ, зумовленої хронічним тромботичним та/або емболічним захворюванням (група 4).

У ретроспективному аналізі 27 пацієнтів із неоперабельною ЛГ, зумовленою хронічною тромбоемболією дистальних легеневи артерій, епопростенол довготривало поліпшував толерантність до фізичного навантаження та серцеву гемодинаміку.

В іншому ретроспективному дослідженні трепростиніл покращував симптоми, гемодинаміку та тривалість виживання в 31 хворого з неоперабельною ЛГ, зумовленою хронічною тромбоемболією легеневої артерії, порівняно з контрольною групою. У групі 5 ЛГ результати недостатні. У невеликому дослідженні Barnett C. F., Vonura E. J., Nathan S. D., et al. (2009) 5 пацієнтів із ЛГ, викликаною саркоїдозом, яких почали лікувати внутрішньовенним епопростенолом, отримали стійке поліпшення симптомів у середньому протягом 29 місяців [8].

Побічні ефекти простациклінів переважно пов'язані з їх судинорозширювальною дією, а саме гіпотензією, головним болем, діареєю, нудотою, гіперемією та запамороченням. Через антитромбоцитарні ефекти вони також можуть призвести до тромбоцитопенії та в зв'язку зі шляхом введення – до бактеріємії, тромбозу катетера, болю в місці введення, подразнення горла та кашлю. Інші побічні дії незрозумілої етіології, але спільними для цього класу препаратів є біль у ногах і щелепі.

Цікавими, на наш погляд, є фармакогеномічні дослідження простацикліну та його аналогів. У літературі є дуже мало інформації на цю тему, однак існує ген, що кодує рецептор простацикліну (PTGIR). В одному дослідженні продемонстровано, що кілька рідкісних варіантів PTGIR знижують афінність до ілопросту, що викликає зменшення продукції цАМФ.

Зміна рецептора до простацикліну знижує тромбоутворення та клітинну проліферацію через недостатній цАМФ. Можливо, це й було пов'язано зі збільшенням серцево-судинних захворювань у пацієнтів із факторами ризику.

Jing Z. C. et al. (2013) призначали трепростиніл (трициклічне похідне епопростену) із задовільною хімічною стабільністю, що дозволяє вводити його в фізіологічному розчині за температури навколишнього повітря як внутрішньовенно, так і підшкірно) в дозі 0,25 мг двічі на день 151 хворому на ЛГ. Через 12 тижнів середня дистанція 6-хвилинної ходи зросла на 23 м ($p = 0,125$). Автори визначили достовірне покращення комбінованої точки – збільшення дистанції / покращення дихання за протоколом апное Борга ($p = 0,0497$). Однак автори не знайшли позитивних відмінностей від плацебо з клінічного покращення перебігу ЛГ [41].

АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ЕНДОТЕЛІНУ

Фармакологія

Ендотелін-1 – це пептид з амінокислоти з потужними судинозвужувальними та мітогенними властивостями. Він утворюється в ендотелії та зв'язується спочатку з рецептором одного з двох G-білків ET_A і ET_B . Рецептор ET_A відповідає за вазоконстрикцію, а ET_B – за вазодилатацію за рахунок вивільнення NO та простацикліну. Експресія ET-1 і тривала взаємодія з рецептором ET_A призводить

Зміна рецептора до простацикліну знижує тромбоутворення та клітинну проліферацію через недостатній циклічний аденозинмонофосфат.

Ендотелін-1 – це пептид з амінокислоти з потужними судинозвужувальними та мітогенними властивостями. Він утворюється в ендотелії та зв'язується спочатку з рецептором одного з двох G-білків ET_A і ET_B .

до збільшення вазоконстрикції та має хронічний гіпертрофічний і антиапоптозний ефекти. У пацієнтів із ЛАГ ET-1 підвищений і слугує важливою терапевтичною мішенню для антагоністів рецепторів ендотеліну.

Бозентан – перший антагоніст рецепторів ендотеліну, затверджений у США, подвійний антагоніст рецепторів ET_A/ET_B із тріхи вищою афінністю до рецептора ET_A . Період напіввиведення бозентану становить приблизно 5 годин, тому приймають його перорально двічі на добу. Він піддається метаболізму в печінці за допомогою CYP2C9 і CYP3A4, тому інгібіція цих ферментів може призвести до підвищеної концентрації бозентану в плазмі. Через те, що бозентан є індуктором CYP3A4 і CYP2C9, він може знизити концентрації препаратів, що метаболізуються цими ферментами, у тому числі свою. Крім того, бозентан є субстратом поліпептидів, що транспортують органічні аніони, сильних інгібіторів (таким як циклоспорин А та глібурид), протипоказаних для використання з бозентаном через їх здатність викликати підвищену концентрацію бозентану.

Амбрізентан – це антагоніст рецепторів ендотеліну, який має в 4 000 разів більшу селективність до рецепторів ET_A , ніж ET_B . Він має ефективний період напіввиведення 9 годин (тобто приймати перорально його можна один раз на добу), метаболізується переважно CYP3A4, CYP2C19 і уридин-5'-дифосфат глюкуронілтрансферазами. Отже, циклоспорин А та кетоконазол можуть викликати підвищення концентрації амбрізентану в плазмі.

Клінічне застосування

Кілька з минулих досліджень показали переваги бозентану в лікуванні групи 1 ЛАГ. Найбільшим було дослідження BREATHE-1, в якому було рандомізовано в групи плацебо або бозентану 62,5 мг два рази на день протягом 4 тижнів 213 пацієнти з III або IV функціональним класом, а потім 125 мг два рази на день або 250 мг два рази на день протягом 16 тижнів. У групах комбінованого лікування бозентан поліпшував результати тесту з 6-хвилинною ходою, симптоми ЛАГ і подовжував час до клінічного погіршення. Водночас 125 мг бозентану добре переносили, прийом 250 мг супроводжувався значно більшою частотою побічних ефектів, у тому числі патологічними печінковими пробами. Дослідження EARLY оцінювало ефект терапії бозентаном у порівнянні з плацебо в 168 пацієнтів із II функціональним класом протягом 6 місяців. Результати тесту з 6-хвилинною ходою за лікування бозентаном істотно не відрізнялися від плацебо. Проте спостерігалось поліпшення периферичного судинного опору та збільшення часу до клінічного погіршення, які свідчать про те, що своєчасне лікування бозентаном може бути корисним.

Ефективність амбрізентану було продемонстровано в одночасних дослідженнях ARIES-1 і ARIES-2. У дослідженні ARIES-1 було рандомізовано 202 пацієнта з ЛАГ на плацебо або амбрізентані 5 мг чи 10 мг один раз на день, а в ARIES-2 рандомізували 192 пацієнта з ЛАГ на амбрізентані 2,5 мг або 5 мг один раз на день протягом 12 тижнів. Було досягнуто покращення результатів тесту з 6-хвилинною ходою, а у групі комбінованого лікування значне подовження часу до клінічного погіршення.

Існує невелика кількість досліджень із використання антагоністів рецепторів ендотеліну для лікування груп 2–5. Особливо вони обмежені в групі 2, частково тому, що сучасна література повідомляє про те, що антагоністи рецепторів ендотеліну не ефективні в пацієнтів із серцевою недостатністю. У дослідженні VERITAS вивчали внутрішньовенний антагоніст рецепторів ендотеліну короткої дії тезосетан (нині недоступний у США) у 1 435 пацієнтів із гострою серцевою недостатністю,

але не було досягнуто ніякого ефекту в порівнянні з плацебо. Бозентан також вивчали за важкої застійної серцевої недостатності, та, як у тезосетану, не було досягнуто поліпшення симптомів. Насправді дослідження було припинено достроково у зв'язку з підвищеним ризиком погіршення серцевої недостатності. Однак нещодавня ретроспективна оцінка 85 пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності та ЛГ, які очікують на трансплантацію серця, показала, що в більшості пацієнтів покращувалася гемодинаміка та знижувалася смертність упродовж 1 року в порівнянні з контролем [20]. Тим не менше використання антагоністів рецепторів ендотеліну в групі 2 не рекомендують через погіршення симптомів.

Подібні дослідження антагоністів рецепторів ендотеліну були в групі 3. Бозентан не поліпшував здатність до фізичного навантаження в порівнянні з плацебо та викликав погіршення гіпоксемії та функціонального класу в пацієнтів із ЛГ, пов'язаною з ХОЗЛ. Крім того, під час аналізу газообміну в 12 пацієнтів з ідіопатичним легенеvim фіброзом бозентан не призводив до клінічного покращення за первинною комбінованою кінцевою точкою (газообмін – у 1-й день; насичення киснем і вентиляція за хвилину – на 14-й день). Нещодавню дослідження ARIES-3 оцінювало використання амбрізентану за ЛГ різної етіології, у тому числі в пацієнтів без ЛАГ, а саме за хронічної гіпоксії, ЛГ, зумовленої хронічним тромботичним та/або емболічним захворюванням, саркоїдозу та інших [21]. Не спостерігалось ніякої різниці в тесті з 6-хвилинною ходою в цій підгрупі після 24 тижнів лікування.

У групі 4 дослідження BENEFIT рандомізовано 157 пацієнтів із неоперабельною ЛГ, зумовленою хронічним тромботичним та/або емболічним захворюванням, що отримували бозентан або плацебо протягом 16 тижнів [22]. У той час як здатність до фізичного навантаження була поліпшена, спостережено значне покращення периферичного судинного опору. У одному дослідженні вивчали антагоністи рецепторів ендотеліну в групі 5 (проспективне відкрите дослідження амбрізентану в 21 пацієнта з ЛГ, пов'язаною з саркоїдозом) [23]. Пацієнти кожного дня отримували 5 мг амбрізентану протягом 4 тижнів, потім 10 мг на день протягом 20 тижнів. Не було помічено покращення толерантності до фізичного навантаження, та більше половини пацієнтів не завершили дослідження. Однак з огляду на невеликий розмір вибірки та високий рівень відсіву зарано робити якісь висновки.

Загальні побічні ефекти антагоністів рецепторів ендотеліну характеризуються головним болем, периферичними набряками, закладеністю носа, синуситом і підвищенням ферментів печінки. До більш серйозних побічних ефектів належать анемія, загострення серцевої недостатності, вроджені дефекти та гепатотоксичність. Бозентан і амбрізентан належать за FDA до категорії X під час вагітності. Крім того, вони підпадають під програму FDA з оцінки ризику та важкодоступні для зменшення ризику внутрішньоутробного розвитку плода, а також (для бозентану) – гепатотоксичності.

Розроблено нові форми препаратів для підвищення зручності використання. Мацитентан, новий пероральний подвійний антагоніст рецепторів ендотеліну з високою ліпофільністю та властивостями повільної дисоціації рецепторів, продемонстрував зниження смертності та епізодів погіршення порівняно з плацебо в III фазі дослідження SERAPHIN (2013). Він знижував ризик смерті, частоти трансплантації легень, артеріальної септотомії, випадків призначення нового курсу протаностів і госпіталізації в зв'язку з погіршенням ЛАГ на 30 % ($p < 0,01$) в дозі 3 мг і на 45 % ($p < 0,00$) в дозі 10 мг. До того ж він достовірно поліпшував результати тесту з 6-хвилинною ходою та функціональний клас ЛГ через 6 місяців. Pulido T. et al. (2013) зауважують, що найбільшу частку несприятливих подій, які аналізували протягом дослідження, становили погіршення перебігу ЛАГ.

Загальні побічні ефекти антагоністів рецепторів ендотеліну характеризуються головним болем, периферичними набряками, закладеністю носа, синуситом і підвищенням ферментів печінки.

Фармакогеноміка

Ендотеліальна дисфункція надає численні можливості для дослідження генетичного поліморфізму в зв'язку з активацією ET-1 і подвійних рецепторних взаємодій. Не вистачає фармакогеномних досліджень за участі антагоністів рецепторів ендотеліну, незважаючи на дослідження, що показують різні відповіді на клас препаратів залежно від раси та статі. Існують гени для дослідження (як варіант His323His у рецепторі ET_A – основне місце дії антагоністів рецепторів ендотеліну), пов'язані з ЛАГ. Крім того, через здатність бозентану (і меншою мірою – амбрізентану) індукувати CYP3A4, ABCB1, ABCB11 і деякі поліпептиди, що транспортують органічні аніони, зміна в будь-якому з цих генів може значно збільшити лікарські взаємодії з бозентаном.

ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 5-ГО ТИПУ

Фармакологія

Важливими особливостями ЛАГ є експресія вазоконстриктора фосфодіестерази 5-го типу та зменшена продукція вазодилатора оксиду азоту в легених судинах. Фосфодіестераза 5-го типу є ферментом, що знаходиться в легенях і гідролізує циклічний гуазин монофосфат (цГМФ), вторинний месенджер NO в легенях. Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу попереджують гідроліз цГМФ, який має судинорозширювальну й антипроліферативну дію на судини легень. Два інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, а саме силденафіл і тадалафіл, схвалені FDA для лікування ЛАГ у США.

Силденафіл має високу селективність до фосфодіестерази 5-го типу порівняно з фосфодіестеразою 2-го, 3-го та 4-го типів. Однак селективність зменшується до фосфодіестерази 6-го та 1-го типів, які можуть підвищити цАМФ і викликати антипроліферативну дію силденафілу. Силденафіл має період напіввиведення приблизно 4 години, тому його приймають тричі на день. Він має обмежену взаємодію з їжею; однак всмоктування та дія (площа під кривою) знижуються в разі прийому з їжею з високим вмістом жиру. Силденафіл метаболізується CYP2C9, але переважно CYP3A4 у N-деметил-метаболіт, який також має деякі властивості інгібування фосфодіестерази 5-го типу. Отже, лікарські взаємодії можуть виникнути з інгібіторами CYP3A4, такими як еритроміцин, саквінавір або ритонавір. Важливо зазначити, що в дослідженнях з фармакокінетики показано, що площа під кривою силденафілу зменшується приблизно на 50 % у разі застосування з бозентаном, який є індуктором CYP3A4.

Подібно до силденафілу тадалафіл високоселективний до фосфодіестерази 5-го типу порівняно з типами 1–4 і 7–10. Через свій тривалий період напіввиведення (17 годин) тадалафіл, як правило, приймають один раз на день. Споживання їжі чи алкоголю не впливає на фармакокінетику тадалафілу, він одразу метаболізується CYP3A4 до неактивних метаболітів. Отже, такі індуктори CYP3A4, як рифампіцин, фенітоїн і карбамазепін, та інгібітори кетоконазол, ритонавір і еритроміцин можуть впливати на концентрацію тадалафілу в плазмі.

Клінічне застосування

Дослідження SUPER було основним, яке рекомендувало силденафіл для лікування групи 1. У SUPER залучали пацієнтів із ЛАГ II і III функціонального класів, яких було рандомізовано для отримання плацебо або силденафілу 20, 40 або 80 мг три рази на день протягом 12 тижнів. У порівнянні з плацебо силденафіл поліпшував результати тесту з 6-хвилинною ходою, середній тиск у легеневій артерії та функціональний клас залежно від дози. Тим не менше силде-

Важливими особливостями легеневої артеріальної гіпертензії є експресія вазоконстриктора фосфодіестерази 5-го типу та зменшена продукція вазодилатора оксиду азоту в легених судинах.

нафіл не відрізнявся за клінічним погіршенням. Грунтуючись на результатах SUPER, FDA рекомендував дозу для лікування ЛАГ 20 мг три рази на день.

Силденафіл також досліджували в поєднанні з іншими препаратами для ЛАГ. У дослідженні PACES пацієнтів на довготривалому внутрішньовенному епопростенолі рандомізували для отримання плацебо або 20 мг силденафілу тричі на день, який титрували до 40 або 80 мг тричі на день. У разі додавання силденафілу спостерігали поліпшення результатів тесту з 6-хвилинною ходою та подовження часу до клінічного погіршення. Це дослідження встановило, що комбінована терапія може бути ефективною в деяких пацієнтів. Одне недавнє дослідження вивчало силденафіл у пацієнтів із ЛГ, пов'язаною з серповидно-клітинною анемією, але було зупинено достроково через підвищення рівнів госпіталізації та болю в групі силденафілу [24].

Тадалафіл показав ефект за ЛАГ у дослідженні PHIRST. У це дослідження залучили 405 пацієнтів із ЛАГ (більшість була з II і III функціональними класами) і рандомізували до плацебо або 2,5, 10, 20 чи 40 мг тадалафілу на день протягом 16 тижнів. У порівнянні з плацебо 10, 20 і 40 мг тадалафілу значно покращували результати тесту з 6-хвилинною ходою залежно від дози, тоді як поліпшення функціонального класу незначуще відрізнялося від дози. Тільки 40 мг подовжували час до клінічного погіршення. Слід зазначити, що приблизно половина зареєстрованих пацієнтів була також на бозентані, і в цій підгрупі пацієнтів спостерігалася тільки тенденція до поліпшення результатів тесту з 6-хвилинною ходою. Грунтуючись на результатах цього дослідження, FDA рекомендувало дозу для лікування ЛАГ 40 мг на день.

У той час як більшість досліджень з інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу було проведено у хворих групи 1, поліпшення відбувалося також у групах 2, 3 і 4. У групі 2 використання вазодилаторів теоретично може спричинити набряк легень за підвищення тиску наповнення лівого шлуночка. Тим не менше це може бути нівельовано в разі застосування з препаратами, які зменшують постанавантаження та тиск наповнення лівого шлуночка. Недавнє клінічне пілотне дослідження лікування силденафілом упродовж одного року (50 мг три рази на день) у 44 пацієнтів групи 2 асоціювалося з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка [25]. Покращувалися не тільки середній тиск у легеневій артерії та легеневий капілярний тиск заклинювання, а також функція правого шлуночка та якість життя. Крім того, ретроспективне дослідження «випадок-контроль» у пацієнтів із ЛГ, пов'язаною з прогресуючою серцевою недостатністю, які очікують на трансплантацію, показало, що силденафіл знижував периферичний судинний опір і поліпшував функціональний клас за NYHA та виживання після трансплантації [26]. У наш час проводиться велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження для того, щоб більш чітко встановити терапевтичні ефекти лікування силденафілом хворих групи 2 [27].

Сьогодні використання інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу в пацієнтів групи 3 не рекомендовано. У пацієнтів із ХОЗЛ одне мале клінічне дослідження показало, що одна доза силденафілу покращувала середній тиск у легеневій артерії, але погіршувала газообмін, що знижувало оксигенацію артеріальної крові [28]. Порушений силденафілом газообмін був підтверджений у недавньому дослідженні пацієнтів із ХОЗЛ без ЛГ [29]. Тим не менше інші невеликі дослідження силденафілу у хворих на ХОЗЛ із і без ЛГ не виявили будь-яких змін ударного об'єму, CO_2 , здатності до фізичного навантаження та оксигенації. За інтерстиціального захворювання легень клінічні дослідження показали, що силденафіл призводить до вазодилатації переважно судин легень, а також збільшення

результатів тесту з 6-хвилинною ходою. Однак, на відміну від ХОЗЛ, силденафіл може поліпшити газообмін у цих пацієнтів.

У пацієнтів групи 4 із неоперабельною ЛГ, зумовленою хронічним тромботичним та/або емболічним захворюванням, в одному дослідженні виявлено, що 3 місяці лікування силденафілом (50 мг тричі на день) значно знижували легеневий судинний опір і збільшували результати тесту з 6-хвилинною ходою. І в пацієнтів із саркоїдозом (група 5) у невеликому ретроспективному дослідженні показано, що силденафіл покращував середній тиск у легеневій артерії та периферичний судинний опір.

У порівнянні з аналогами простацикліну й антагоністами рецепторів ендотеліну інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, як правило, добре переносять. Побічні ефекти схожі в силденафілу та тадалафілу. До найбільш поширених ефектів належать головний біль, диспепсія, порушення зору та закладеність носа. Через занепокоєння щодо важкої гіпотонії інгібітори фосфодіестерази 5-го типу не радять використовувати з нітратами. Більш серйозні, але рідкісні побічні ефекти передбачають ретинопатію, інфаркт міокарда та неартеріальну ішемічну оптичну нейропатію.

Фармакогенетика

Хоча їх і небагато, але щодо інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу існує більше фармакогенетичних досліджень, ніж з інших препаратів, і майже виключно з силденафілу. Більшість фармакогенетичних досліджень, проведених із силденафілом, були з його використання за еректильної дисфункції. Тим не менше деякі з цих даних можуть бути екстрапольовані на застосування силденафілу за ЛГ, бо його механізм судинної вазодилатації гладких м'язів однаковий за обох захворювань. Отже, багато генетичних зв'язків, знайдених за еректильної дисфункції, можуть бути використані під час дослідження ЛГ.

Не було знайдено поліморфізм T-1142G у межах промотора фосфодіестерази 5-го типу в разі лікування силденафілом у хворих на еректильну дисфункцію. Хоча в літературі немає даних з вивчення інших поліморфізмів у гені, потрібно продовжувати дослідження фосфодіестерази 5-го типу. Ключовим ефектором на шляху NO-цГМФ є ендотеліальна NO-синтаза. У двох окремих дослідженнях різне число тандемних повторів у інtronі 4 NOS3 (гена, який кодує ендотеліальну NO-синтазу) було пов'язане з кращою відповіддю на силденафіл за еректильної дисфункції. Знайдено зв'язок між окремою групою змінної кількості тандемних повторів у процесі реплікації та С-алелем у T-786C і бажаною відповіддю на силденафіл [30]. У ретроспективному дослідженні виявлено, що зміна в GNB3, гені, що кодує ключовий компонент внутрішньоклітинного передання сигналу в подвійні рецептори G-білка, впливає на відповідь силденафілу за еректильної дисфункції. Однак кількість пацієнтів була невеликою, і цей висновок потребує подальшого вивчення.

Так, CYP2C9 перетворює близько 20 % силденафілу, потенційні поліморфізми CYP2C9 можуть вплинути на відповідь силденафілу. Однак коли ретроспективно вивчали гетерозиготи в фармакокінетичному дослідженні силденафілу, було виявлено незначущі збільшення площі під кривою. Важливо зазначити, що не було жодної з гомозигот, які часто пов'язані з більшим зменшенням активності ферменту *in vivo*. Отже, фармакогенетичні ефекти CYP2C9 на фармакокінетику силденафілу не можуть бути виключені.

ІНШІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Незважаючи на те, що немає схвалення від FDA, високі дози блокаторів кальцієвих каналів роками використовували для лікування деяких підгруп ідіопатич-

ної ЛАГ. Вони демонстрували гостру судинорозширювальну реакцію під час катеризації правих відділів серця. Нині вони здатні швидко знижувати тиск у легеневої артерії в середньому на 10 мм рт. ст., особливо серед хворих із середнім тиском близько 40 мм рт. ст. Проте в цій невеликій групі хворих на ЛГ, які добре відповідали на вазодилатацію дігідропіридинами в гострому тесті, тільки половина мала довготривале покращення за лікування блокаторами кальцієвих каналів.

На відміну від блокаторів кальцієвих каналів, інгаляції NO схвалені FDA для лікування ЛАГ, але тільки в новонароджених протягом короткого часу. Діуретики, киснева терапія та пероральні антикоагулянти можна також використовувати як підтримувальну терапію, хоча з ними не проводили рандомізованих контрольованих досліджень (рисунк 3).

| | |
|---|---|
| <p>Дигоксин:</p> <ul style="list-style-type: none"> - змінний іотропний ефект і використання; - немає довгострокових даних; потрібен баланс між недоведеною користю та відомими ризиками | <p>Діуретики</p> <ul style="list-style-type: none"> - найбільш необхідні; гіпотензія не є протипоказанням (під контролем артеріального тиску); - потребують уважного стеження за нирковою функцією та електролітами |
| <p>Кисень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - використовують для запобігання гіпоксичної вазоконстрикції; - передбачає фізичне навантаження, сон, висоту; - тяжіння до цільової сатурації > 90 %; - гіпоксія може не ліквідуватися шунтом | <p>Антикоагулянти:</p> <ul style="list-style-type: none"> - рекомендовані за ідіоматичної легеневої артеріальної гіпертензії; - тільки ретроспективні дані; потрібен баланс між недоведеною користю та відомими ризиками; - міжнародне нормалізоване відношення 1,5–2,5 |

Рисунок 3

Ад'ювантна терапія легеневої артеріальної гіпертензії за McLaughlin V. V. et al. (2009)

Примітка. Джерело: McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B., et al. (2009) Expert consensus document on pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology, vol. 53, pp. 1573–1619.

Майбутнє лікування

Жоден із наявних у наш час методів лікування не забезпечує зворотній розвиток або вилікування ЛГ, тому необхідно шукати нові методи лікування. Одним зі способів вивчення нових методів лікування є використання препаратів за іншим призначенням. Наприклад, інгібітори ГМГ-КоА редукази (статини) мають плейотропні протизапальні та антипроліферативні властивості, які можуть бути корисними для лікування ЛГ [31, 32]. Однак невелике клінічне дослідження Kawut S. M., Bagiella E., Lederer D. J., et al. (2011) аспірину та симвастатину або одного симвастатину в пацієнтів із ЛАГ не виявило значущої різниці за тестом із 6-хвилинною ходою порівняно з плацебо [33]. Наголосимо, що в цьому дослідженні аналіз гемодинаміки не проводили та, як згадувалося вище, тест із 6-хвилинною ходою тепер сумнівний за якістю точного сурогатного наслідку.

Іншим прикладом є вальпроєва кислота, яка має плейотропні властивості гістон-деацетилази. Інгібування гістон-деацетилази пригнічує проліферацію клітин гладких м'язів легень і може зменшувати тиск у легеневої артерії навіть більше, ніж тадалафіл [34]. Вальпроєва кислота за допомогою її механізму інгібування гістон-деацетилази покращувала гемодинаміку за гіпоксичної ЛГ у щурів і зменшувала проліферацію гладких м'язів легень людини *in vitro* [35]. Проте

Жоден із наявних у наш час методів лікування не забезпечує зворотній розвиток або вилікування легеневої гіпертензії, тому необхідно шукати нові методи. Одним зі способів вивчення нових методів лікування є використання препаратів за іншим призначенням.

інгібітори гістон-деацетилази можуть негативно впливати на ремоделювання правого шлуночка, а вальпроєва кислота спричиняти дилатацію правого шлуночка та тенденцію до збільшення фіброзу в легеневиx артеріях шурів [36].

Оскільки патогенез ЛАГ має проліферативний компонент, подібний до неоплазії, можна використовувати інгібітори тирозинкінази іматиніб, сорафеніб і нілотиніб, які можуть відіграти важливу роль у попередженні та зворотному розвитку ремоделювання легеневиx судин [37, 38]. Іматиніб покращував результат тесту з 6-хвилинною ходою, периферичний судинний опір і середній тиск у легеневій артерії спочатку в багатьох невеликих дослідженнях, а ІІІ фаза дослідження IMPRES показала, що він також ефективний для лікування пацієнтів із рефрактерною ЛАГ на додаток до стандартної терапії [39]. Нілотиніб, який має менше побічних дій із подібним ефектом, сьогодні проходить ІІ фазу досліджень. Також можна застосовувати лозартан, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які продемонстрували неоднозначні результати [40].

Іншим підходом є розробка нових препаратів, які впливають на інші ланки патогенезу ЛГ. Селексіпаг – це пероральний простагландин, агоніст ІР-рецептора, що був ефективний у зниженні периферичного судинного опору у ІІ фазі дослідження і тепер проходить ІІІ фазу.

Останні клінічні випробування ріоцігуату, стимулятора розчинної гуанілатциклази, що збільшує чутливість до NO, показали, що він добре переноситься та покращує гемодинаміку та результат тесту з 6-хвилинною ходою в пацієнтів із ЛАГ, ЛГ, зумовленою хронічним тромботичним та/або емболічним захворюванням або інтерстиціальним захворюванням легень. Зокрема Ghofrani H. A. et al. (2013) призначали препарат 254 хворим на ЛАГ протягом 12 тижнів (PATENT-1). Спостерігалось подовження результатів тесту з 6-хвилинною ходою на 30 м ($p < 0,001$), зменшення опору в легеневиx артеріях на 223 дин/с/см² ($p < 0,001$), зменшення в 40 разів показника погіршення дихання за протоколом апное Борга ($p < 0,001$). Було визначено достовірне зменшення частоти погіршень стану хворих ($p = 0,005$) і покращення функціонального класу ЛГ ($p = 0,003$) [42, 43]. У хворих на ЛГ, зумовлену хронічною тромбоемболією легеневої артерії, ефект препарату був ще кращим. Згідно з результатами дослідження CHEST-1 призначення ріоцігуату 2,5 мг тричі на день із подальшою корекцією дози подовжувало результат тесту з 6-хвилинною ходою серед 173 хворих на 36 м ($p < 0,001$), зменшувало опір у легеневиx артеріях на 226 дин/с/см² ($p < 0,001$), показник погіршення дихання за протоколом апное Борга був зменшений майже у 80 разів (порівняно з групою плацебо) ($p < 0,003$). Автори також визначали достовірне покращення функціонального класу ЛГ ($p = 0,003$).

Оскільки шлях Rho-кінази регулює такі клітинні функції, як скорочення та проліферація, інгібітор Rho-кінази фасудил – відносно новий препарат для лікування ЛГ. У 2006 р. FDA зареєструвало цей препарат для лікування стабільної стенокардії, він широко використовується для лікування глаукоми, внутрішньоочної гіпертензії. Відомо, що препарат блокує перетворення ангіотензину І у ангіотензин ІІ. Проводять дослідження з використання його під час лікування артеріальної гіпертензії. Декілька неконтрольованих досліджень показали, що він покращує гемодинаміку за багатьох форм ЛГ [44, 45].

Сапроптерин належить до інгібіторів тирозинкінази завдяки зменшенню експресії тромбоцитарного фактора росту (PDGF) рецепторів у пацієнтів із ЛАГ. Він поліпшував результат тесту з 6-хвилинною ходою в дослідженнях ЛАГ і за неоперабельної ЛГ, зумовленої хронічним тромботичним та/або емболічним захворюван-

ням. Клінічне випробування MPRES оцінювало сапроптерин у пацієнтів із судинною резистентністю в легеневи артеріях $\geq 800 \text{ дин с}^{-1} \text{ см}^{-5}$. Загалом 202 пацієнта було зараховано, і результати показали значну різницю в результатах тесту з 6-хвилинною ходою та поліпшення параметрів серцевої гемодинаміки порівняно з плацебо. Однак через низку серйозних побічних ефектів, таких як субдуральні гематоми, на початку 2013 р. Novartis вирішив відкликати свою заявку на отримання торгової авторизації для цього препарату для лікування ЛАГ.

Відомо, що рівень серотоніну в плазмі збільшується за ЛАГ, і вважається, що серотонін відповідає за звуження кровеносних судин, ремоделювання легеневої судинної стінки, індукування проліферації фібробластів і PAMSCs. Тергурід, антагоніст серотонінових рецепторів, здатний модулювати широкий спектр рецепторів нейромедіаторів, зокрема 5-гідроксітриптаміну 2-го типу серотонінових рецепторів, а також частково активних дофамінових рецепторів. In vitro він блокує проліферацію та міграцію культивованих первинних людських PAMSCs залежно від дози. Тривале призначення лікування тергуріду в запобіганні розвитку та прогресуванні monocrotaline-індукованої ЛАГ у щурів. На жаль, результати клінічних випробувань II фази в пацієнтів із ЛАГ були негативними.

На останній сесії ACC у 2015 р. йшлося про селексіпаг, селективний агоніст IP-рецептора простагліну, який у дозі 200–1 600 мг двічі на 40 % ($p = 0,0001$) знижував ризик несприятливих подій серед 1 156 хворих на ЛАГ у дослідженні GRIPNON.

Нещодавно генна терапія стала новим терапевтичним методом для лікування ЛГ, який досліджується. Простаглілін-синтаза, ендотеліальна NO-синтаза та BMPR2 істотно зменшують прогресування правошлуночкової серцевої недостатності за ЛГ у гризунів [50, 51]. Крім того, зменшення тріптофангідроксілази, ферменту, відповідального за більшість біосинтезу серотоніну не в центральній нервовій системі, зменшує розвиток ЛГ, викликаній гіпоксією в щурів [52]. Однак досі не повідомляли про дослідження з використанням генної терапії для лікування ЛГ у організмі людини. Якщо генна терапія вийде на ринок, фармакогенетика буде дуже корисним засобом для визначення пацієнтів із генетичними мутаціями.

Також досліджуються деякі інші препарати для лікування ЛАГ, зокрема блокатори серотоніну, оскільки останній бере участь у проліферації клітин гладких м'язів артерій [46]. Вивчають гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію, регулювання на пруги закритих калієвих каналів, дисрегуляцію ендоплазматичного ретикуліуму в легеневій артерії як майбутні терапевтичні мішені [47–49].

Фінансові витрати передбачають собівартість госпіталізації (середня вартість в залежності від Medicare або приватного страхування) – \$ 16000–46000 за середньої тривалості перебування 10,9–12,8 ліжко-днів, втрата робочих днів/доходу – ще 70 % від зазначеної суми, а також міжособистісні, психологічні стреси в родині хворого. Відчуття ізоляції має більше половини хворих на ЛАГ, більше третини – розчарування в житті.

На наш погляд, цікавими є практичні спостереження Tapson V. L. (Los Angeles, California, 2015) з дослідження ЛГ:

- у середньому ЛГ діагностують тільки через 1 рік після появи перших симптомів;
- диспное в разі навантаження вважають загальним симптомом для всіх форм ЛГ;
- правильна діагностика можлива лише за всебічного обстеження;
- визначення причини та тяжкості ЛГ зумовлює призначення тривалості лікування;

Нещодавно генна терапія стала новим терапевтичним методом для лікування легеневої гіпертензії, який досліджується.

– ехокардіографію вважають ключовим методом обстеження, що підтверджує ЛГ;

- варто завжди проводити катетеризацію правих відділів серця;
- якщо ЛГ визначена, необхідно виключити хронічну тромбоемболію легеневої артерії за допомогою доплерографії судин нижніх кінцівок;
- на сьогодні є більше 10 препаратів, рекомендованих для лікування ЛГ.

Мета лікування повинна бути обов'язково досягнута. Нею є, перш за все, виживання та зменшення симптоматики, покращення якості життя. Стратегія лікування ґрунтується на тяжкості перебігу ЛАГ.

За менш тяжкого стану призначають антагоністи кальцію (якщо пацієнт відповідає на них вазодилатацією), далі – антагоністи ендотелінових рецепторів (бозентан, амбрізертан, мацїтентан). Можливий перехід або додавання інгібіторів фосфодіестерази (силденофіл або тадалафіл). Серед простаноїдів перевагу слід надавати трепростинілу. За недостатньої ефективності – обговорити призначення ріоцігуату (sGC-стимулятора).

За більш тяжкого перебігу лікування потрібно починати з простаноїдів. Перевагу слід надавати інгаляційним формам (ілопрост, трепростиніл) або ін'єкційним (трепростиніл підшкірно або внутрішньовенно, епопростенол – внутрішньовенно).

Хоча група 1 рідкісна, більшість досліджень було зроблено саме в ній. Запропоновано три фармакологічні класи для її лікування: інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, аналоги простацикліну й антагоністи рецепторів ендотеліну. Проте доступне лікування не є ідеальними. Єдиний клас препаратів, який знижував смертність (аналоги простацикліну), має поганий профіль побічних ефектів і вимагає складних парентеральних методів введення.

Ще досліджують нові методи лікування (зокрема пероральний аналог простацикліну), а також використання нових препаратів для лікування захворювань, які впливають на інші ланки патогенезу, генну терапію.

Як не дивно, набагато менше досліджень було проведено в більш поширених групах 2 і 3 або більш рідкісних групах 4 і 5. Було показано, що класи, які затверджені для групи 1, не підходять для інших. Фармакогенетика, яка могла б допомогти в індивідуальному підході до лікування ЛГ, не дуже добре вивчена за будь-яким із класів препаратів. Для того, щоб поліпшити лікування цього захворювання, потрібно впроваджувати фармакогенетичне дослідження ЛГ (таблиця 3).

Досліджують нові методи лікування (зокрема пероральний аналог простацикліну), а також використання нових препаратів для лікування захворювань, які впливають на інші ланки патогенезу, генну терапію.

Таблиця 3
Лікувальні ефекти сучасних класів препаратів для легеневої артеріальної гіпертензії за всіх форм легеневої гіпертензії

| Клас препаратів | Класифікація ЛГ за ВООЗ (доказова база) | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------------|---------------------|----------------------|----------|
| | Група 1 | Група 2 | Група 3 | Група 4 | Група 5 |
| Антагоністи рецепторів ендотеліну | Корисні (сильна) | Шкідливі (слабка) | Нейтральні (слабка) | Нейтральні (помірна) | Невідомо |
| Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу | Корисні (сильна) | Корисні (слабка) | Шкідливі (слабка) | Корисні (слабка) | Невідомо |
| Аналоги простацикліну | Корисні (сильна) | Шкідливі (помірна) | Нейтральні (слабка) | Корисні (слабка) | Невідомо |

Примітка. Сильна – погодили кілька рандомізованих клінічних досліджень; помірна – завершено одне клінічне дослідження або конфлікт декількох досліджень; слабка – лише невелике або нерандомізоване дослідження; невідомо – мало даних, щоб визначити ефект.

Критерії ефективності медикаментозної терапії – позитивні зміни в клініці як відповідь на лікування та визначення сприятливого прогнозу:

- функціональний клас за NYHA: I або II;
- результати ехокардіографії або магнітно-резонансної томографії: нормальні або субнормальні розміри правого шлуночка та його функції;
- показники гемодинаміки: функція правого шлуночка – тиск у правому шлуночку менше 8 мм рт. ст., серцевий індекс більше 2,5–3 л/хв/м²;
- 6-хвилинний тест більше 380–440 м (у молодих може бути недостатньо агресивним);
- кардіопульмональний навантажувальний тест: пікова VO₂ більше 15 мл/хв/кг, EqCO₂ менше 45 л/хв;
- рівень мозкового натрійуретичного протеїну нормальний.

МАЙБУТНЯ ПЕРСПЕКТИВА

Незважаючи на збільшення виживання хворих із ЛГ майже вдвічі за останні 20 років, смертність залишається високою [1]. Імовірно, це пов'язано зі складним і ще не зовсім зрозумілим патогенезом цих форм ЛГ. Більш глибоке розуміння процесу захворювання за всіх форм ЛГ повинно привести до розвитку більш численних і ефективних варіантів лікування, особливо з можливістю зворотного легеневого судинного ремоделювання.

Через неоднорідність етіології ЛГ для успішного лікування необхідний індивідуальний підхід. Отже, ЛГ є чудовим об'єктом для дослідження індивідуального підходу. У найближчі роки дослідження в галузі генетики та епігенетики стануть основою патогенезу ЛГ, і відповідь на лікування швидко зросте завдяки більш ефективним стратегіям лікування, які будуть продовжувати знижувати смертність від цього захворювання.

Майбутніми напрямками в менеджменті ЛАГ необхідно вважати комп'ютерне моделювання судин легень і правого шлуночка, розвиток фармакогеніки, дослідження ролі запалення, неопластичних змін, апоптозу. У плані майбутнього лікування – кардіальна регенерація та ангіогенез за допомогою попередників ендотеліальних клітин, ксенотрансплантація.

ВИСНОВКИ

1. Легенева гіпертензія – це прогресуюче захворювання, яке ВООЗ класифікує на п'ять основних форм, кожна з яких має свою етіологію та патогенез і середній тиск у легеневій артерії 25 мм рт. ст. або вище.

2. Затверджено три класи препаратів для лікування групи 1 (ЛАГ), у той час як жодні препарати не було схвалено для груп 2–5.

3. Сучасні методи лікування передбачають:

- аналоги простацикліну – єдиний клас препаратів, який знижує смертність за ЛАГ, але має поганий профіль побічних ефектів і незручний спосіб прийому;
- антагоністи рецепторів ендотеліну можна приймати перорально, але вони не впливають на смертність і мають помірний профіль побічних ефектів;
- інгібітори фосфодіестерази 5-го типу приймають перорально, вони мають більш прийнятний профіль побічних ефектів, також не впливають на смертність.

4. Через неоднорідність ЛГ фармакогеніка має визначити найкраще індивідуальне лікування, однак фармакогенічні дослідження інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу проводили мало; жодного дослідження не було проведено щодо антагоністів рецепторів ендотеліну або аналогів простацикліну.

5. Майбутнє лікування пов'язане з новими методами, які передбачають препарати для лікування інших захворювань, зокрема інгібітори тирозинкінази, статини та вальпроєву кислоти. Розробляють агоністи рецепторів простагландину, стимулятори гуанілатциклази та генну терапію.

Pulmonary hypertension: current diagnostic approaches and choice of medication

Batushkin V. V.¹, Pasko V. S.²

¹Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

²State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of State Administration Department, Kyiv, Ukraine

Summary. Pulmonary hypertension is a progressive disease that is classified by the World Health Organization (WHO) into five broad categories, each with a different etiology and pathogenesis but all involving a mean pulmonary artery pressure of 25 mm Hg or greater. Three drug classes are approved by Food and Drug Administration for chronic treatment of WHO Group 1 pulmonary hypertension (pulmonary arterial hypertension), whereas no drugs have been approved for groups 2–5. Prostacyclin analogs are the only drug class that have demonstrated a mortality benefit in pulmonary arterial hypertension, but are plagued by a poor side-effect profile and inconvenient non-oral dosage forms. Endothelin receptor antagonists can be administered orally, but have not yet demonstrated mortality benefits and have a moderate side-effect profile. Phosphodiesterase type 5 inhibitors are administered orally and have a more acceptable side-effect profile; however, they also have yet to demonstrate a mortality benefit. Because of the heterogeneity of pulmonary hypertension presentation, pharmacogenomics could help identify the best treatment for individuals; however, while little pharmacogenomic research has been done on phosphodiesterase type 5 inhibitors, almost none has been undertaken on endothelin receptor antagonists or prostacyclin analogs. New treatments are being developed and include repurposed drugs including tyrosine kinase inhibitors, statins and valproic acid. New drug entities are also under development including prostaglandin receptor agonists, guanylate cyclase stimulators and gene therapy.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, prostacyclin analogs, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type 5 inhibitors.

ЛІТЕРАТУРА

1. Benza R. L., Miller D. P., Barst R. J., Badesch D. B., Frost A. E., McGoon M. D. (2012) An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, vol. 142, no. 2, pp. 448–456.
2. Simonneau G., Gatzoulis M. A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A., Gomez Sanchez M. A., Krishna Kumar R., Landzberg M., Machado R. F., Olschewski H., Robbins I. M., Souza R. (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, pp. 43–54.
3. Machado R. D., Aldred M. A., James V., Harrison R. E., Patel B., Schwalbe E. C., Gruenig E., Janssen B., Koehler R., Seeger W., Eickelberg O., Olschewski H., Elliott C. G., Glissmeyer E., Carlquist J., Kim M., Torbicki A., Fijalkowska A., Szewczyk G., Parma J., Abramowicz M. J., Galie N., Morisaki H., Kyotani S., Nakanishi N., Morisaki T., Humbert M., Simonneau G., Sitbon O., Soubrier F., Coulet F., Morrell N. W., Trembath R. C. (2006) Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Human Mutation*, vol. 27, no. 2, pp. 121–132.
4. Archer S. L., Michelakis E. D. (2009) Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 19, pp. 1864–1871.
5. Cogan J., Austin E., Hedges L., Womack B., West J., Loyd J., Hamid R. (2012) Role of BMPR2 alternative splicing in heritable pulmonary arterial hypertension penetrance. *Circulation*, vol. 126, no. 15, pp. 1907–1916.

6. Schwartzberg S., Redfield M. M., From A. M., Sorajja P., Nishimura R. A., Borlaug B. A. (2012) Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, pp. 442–451.
7. Bursi F., McNallan S. M., Redfield M. M., Nkomo V. T., Lam C. S., Weston S. A., Jiang R., Roger V. L. (2012) Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, pp. 222–231.
8. Barnett C. F., Bonura E. J., Nathan S. D., Ahmad S., Shlobin O. A., Osei K., Zaiman A. L., Hassoun P. M., Moller D. R., Barnett S. D., Girgis R. E. (2009) Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest*, vol. 135, no. 6, pp. 1455–1461.
9. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., D'Amore C., Cecere M., Losco T., Musella F., Gargiulo P., Marciano C., Perrone-Filardi P. (2012) Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, no. 13, pp. 1192–1201.
10. Rubin L. J. (2012) The 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension: how far is enough? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 5, pp. 396–397.
11. Rich S. (2012) The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, no. 13, pp. 1202–1203.
12. Said S. I., Hamidi S. A. (2011) Pharmacogenomics in pulmonary arterial hypertension: toward a mechanistic, target-based approach to therapy. *Pulmonary Circulation*, vol. 3, pp. 383–388.
13. Barst R. J., Rubin L. J., Long W. A., McGoon M. D., Rich S., Badesch D. B., Groves B. M., Tapson V. F., Bourge R. C., Brundage B. H., Koerner S. K., Langleben D., Keller C. A., Murali S., Uretsky B. F., Clayton L. M., Jobsis M. M., Blackburn S. D., Shortino D., Crow J. W. (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, no. 5, pp. 296–301.
14. Badesch D. B., Tapson V. F., McGoon M. D., Brundage B. H., Rubin L. J., Wigley F. M., Rich S., Barst R. J., Barrett P. S., Kral K. M., Jobsis M. M., Loyd J. E., Murali S., Frost A., Girgis R., Bourge R. C., Ralph D. D., Elliott C. G., Hill N. S., Langleben D., Schilz R. J., McLaughlin V. V., Robbins I. M., Groves B. M., Shapiro S., Medsger T. A. Jr. (2000) Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, vol. 132, no. 6, pp. 425–434.
15. Simonneau G., Barst R. J., Galie N., Naeije R., Rich S., Bourge R. C., Keogh A., Oudiz R., Frost A., Blackburn S. D., Crow J. W., Rubin L. J. (2002) Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 6, pp. 800–804.
16. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K., Shanmugasundaram S., Bangera S., Shapiro L., Pott G. B., Vnencak-Jones C. L., Arneson C., Wade M., White R. J. (2010) Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 29, no. 2, pp. 137–149.
17. McLaughlin V. V., Benza R. L., Rubin L. J., Channick R. N., Voswinckel R., Tapson V. F., Robbins I. M., Olschewski H., Rubenfire M., Seeger W. (2010) Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 18, pp. 1915–1922.
18. McLaughlin V. V., Oudiz R. J., Frost A., Tapson V. F., Murali S., Channick R. N., Badesch D. B., Barst R. J., Hsu H. H., Rubin L. J. (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 174, no. 11, pp. 1257–1263.
19. Dernaika T. A., Beavin M., Kinasewitz G. T. (2010) Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, vol. 79, no. 5, pp. 377–382.
20. Hefke T., Zittermann A., Fuchs U., Schulte-Eistrup S., Gummert J. F., Schulz U. (2012) Bosentan effects on hemodynamics and clinical outcome in heart failure patients with pulmonary hypertension awaiting cardiac transplantation. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, vol. 60, no. 1, pp. 26–34.
21. Badesch D. B., Feldman J., Keogh A., Mathier M. A., Oudiz R. J., Shapiro S., Farber H. W., McGoon M., Frost A., Allard M., Despain D., Dufton C., Rubin L. J. (2012) ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovascular Therapeutics*, vol. 30, no. 2, pp. 93–99.
22. Jais X., D'Armini A. M., Jansa P., Torbicki A., Delcroix M., Ghofrani H. A., Hoeper M. M., Lang I. M., Mayer E., Pepke-Zaba J., Perchenet L., Morganti A., Simonneau G., Rubin L. J. (2008) Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, pp. 2127–2134.
23. Judson M. A., Highland K. B., Kwon S., Donohue J. F., Aris R., Craft N., Burt S., Ford H. J. (2011) Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, vol. 28, no. 2, pp. 139–145.
24. Machado R. F., Barst R. J., Yovetich N. A., Hassell K. L., Kato G. J., Gordeuk V. R., Gibbs J. S., Little J. A., Schraufnagel D. E., Krishnamurti L., Girgis R. E., Morris C. R., Rosenzweig E. B., Badesch D. B., Lanzkrón S., Onyekwere O., Castro O. L., Sachdev V., Waclawiw M. A., Woolson R., Goldsmith J. C., Gladwin M. T. (2011) Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*, vol. 118, no. 4, pp. 855–864.
25. Guazzi M., Vicenzi M., Arena R., Guazzi M. D. (2011) Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*, vol. 124, no. 2, pp. 164–174.
26. Reichenbach A., Al-Hiti H., Malek I., Pirk J., Goncalvesova E., Kautzner J., Melenovsky V. (2012) The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *International Journal of Cardiology*. pii: S0167-5273(12)01180-1.
27. Cooper T. J., Guazzi M., Al-Mohammad A., Amir O., Bengal T., Cleland J. G., Dickstein K. (2012) Sildenafil in Heart Failure (SILHF). An investigator-initiated multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. *European Journal of Heart Failure*, vol. 15, no. 1, pp. 119–122.
28. Blanco I., Gimeno E., Munoz P. A., Pizarro S., Gistau C., Rodriguez-Roisin R., Roca J., Barbera J. A. (2010) Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 181, no. 3, pp. 270–278.
29. Lederer D. J., Bartels M. N., Schluger N. W., Brogan F., Jellen P., Thomashow B. M., Kawut S. M. (2012) Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 9, no. 3, pp. 268–275.
30. Muniz J. J., Lacchini R., Rinaldi T. O., Nobre Y. T., Cologna A. J., Martins A. C., Tanus-Santos J. E. (2011) Endothelial nitric oxide synthase genotypes and haplotypes modify the responses to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Pharmacogenomics Journal*, vol. 13, no. 2, pp. 189–196.
31. Carlin C. M., Celnik D. F., Pak O., Wadsworth R., Peacock A. J., Welsh D. J. (2012) Low-dose fluvastatin reverses the hypoxic pulmonary adventitial fibroblast phenotype in experimental pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 47, no. 2, pp. 140–148.
32. Ali O. F., Growcott E. J., Butrous G. S., Wharton J. (2011) Pleiotropic effects of statins in distal human pulmonary artery smooth muscle cells. *Respiratory Research*, vol. 12, pp. 137.
33. Kawut S. M., Bagiella E., Lederer D. J., Shimbo D., Horn E. M., Roberts K. E., Hill N. S., Barr R. G., Rosenzweig E. B., Post W., Tracy R. P., Palevsky H. I., Hassoun P. M., Girgis R. E. (2011) Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation*, vol. 123, no. 25, pp. 2985–2993.
34. Cavaşin M. A., Demos-Davies K., Horn T. R., Walker L. A., Lemon D. D., Birdsey N., Weiser-Evans M. C., Harral J., Irwin D. C., Anwar A., Yeager M. E., Li M., Watson P. A., Nemenoff R. A., Buttrick P. M., Stenmark K. R., McKinsey T. A. (2012) Selective class I histone deacetylase inhibition suppresses hypoxia-induced cardiopulmonary remodeling through an antiproliferative mechanism. *Circulation Research*, vol. 110, no. 5, pp. 739–748.
35. Zhao L., Chen C. N., Hajji N., Oliver E., Cotroneo E., Wharton J., Wang D., Li M., McKinsey T. A., Stenmark K. R., Wilkins M. R. (2012) Histone deacetylation inhibition in pulmonary hypertension: therapeutic potential of valproic acid and suberoylanilide hydroxamic acid. *Circulation*, vol. 126, no. 4, pp. 455–467.
36. Bogaard H. J., Mizuno S., Hussaini A. A., Toldo S., Abbate A., Kraskauskas D., Kasper M., Natarajan R., Voelkel N. F. (2011) Suppression of histone deacetylases worsens right ventricular dysfunction after pulmonary artery banding in rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, no. 10, pp. 1402–1410.
37. Hatano M., Yao A., Shiga T., Kinugawa K., Hirata Y., Nagai R. (2010) Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension. *International Heart Journal*, vol. 51, no. 4, pp. 272–276.
38. Gombert-Maitland M., Maitland M. L., Barst R. J., Sugeng L., Coslet S., Perrino T. J., Bond L., Lacouture M. E., Archer S. L., Ratain M. J. (2010) A dosing/cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 87, no. 3, pp. 303–310.
39. Ghofrani H. A., Morrell N. W., Hoepfer M. M., Olschewski H., Peacock A. J., Barst R. J., Shapiro S., Golpon H., Toshner M.,

- Grimminger F., Pascoe S. (2010) Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 182, no. 9, pp. 1171–1177.
40. de Man F. S., Tu L., Handoko M. L., Rain S., Ruiters G., Francois C., Schalij I., Dorfmueller P., Simonneau G., Fadel E., Perros F., Boonstra A., Postmus P. E., van der Velden J., Vonk-Noordegraaf A., Humbert M., Eddahibi S., Guignabert C. (2012) Dysregulated rennin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 8, pp. 780–789.
41. Tapson V. F., Torres F., Kermeen F., Keogh A. M., Allen R. P., Frantz R. P., Badesch D. B., Frost A. E., Shapiro S. M., Laliberte K., Sigman J., Arneson C., Galie N. (2012) Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest*, vol. 142, no. 6, pp. 1383–1390.
42. Hoepfer M. M., Halank M., Wilkens H., Gunther A., Weimann G., Gebert I., Leuchte H. H., Behr J. (2013) Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *European Respiratory Journal*, vol. 41, no. 4, pp. 853–860.
43. Ghofrani H. A., Hoepfer M. M., Halank M., Meyer F. J., Staehler G., Behr J., Ewert R., Weimann G., Grimminger F. (2010) Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal*, vol. 36, no. 4, pp. 792–799.
44. Kojonazarov B., Myrzaakhmatova A., Sooronbaev T., Ishizaki T., Aldashev A. (2012) Effects of fasudil in patients with high-altitude pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 2, pp. 496–498.
45. Fujita H., Fukumoto Y., Saji K., Sugimura K., Demachi J., Nawata J., Shimokawa H. (2010) Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*, vol. 25, no. 2, pp. 144–149.
46. Robbins I. M., Hemnes A. R., Gibbs J. S., Christman B. W., Howard L., Meehan S., Cabrita I., Gonzalez R., Oyler T., Zhao L., Du R. H., Mendes L. A., Wilkins M. R. (2011) Safety of sapropterin dihydrochloride (6r-bh4) in patients with pulmonary hypertension. *Experimental Lung Research*, vol. 37, no. 1, pp. 26–34.
47. Dromparis P., Paulin R., Stenson T. H., Haromy A., Sutendra G., Michelakis E. D. (2013) Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension. *Circulation*, vol. 127, no. 1, pp. 115–125.
48. Li J., Long C., Cui W., Wang H. (2013) Iptakalim ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 18, no. 1, pp. 60–69.
49. Perez-Vizcaino F., Cogolludo A., Moreno L. (2010) Reactive oxygen species signaling in pulmonary vascular smooth muscle. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 174, no. 3, pp. 212–220.
50. Reynolds A. M., Holmes M. D., Danilov S. M., Reynolds P. N. (2012) Targeted gene delivery of BMPR2 attenuates pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 2, pp. 329–343.
51. Kataoka M., Kawakami T., Tamura Y., Yoshino H., Satoh T., Tanabe T., Fukuda K. (2013) Gene transfer therapy by either type 1 or type 2 adeno-associated virus expressing human prostaglandin I₂ synthase gene is effective for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 18, no. 1, pp. 54–59.
52. Morecroft I., White K., Caruso P., Nilsen M., Loughlin L., Alba R., Reynolds P. N., Danilov S. M., Baker A. H., Maclean M. R. (2012) Gene therapy by targeted adenovirus-mediated knockdown of pulmonary endothelial Tph1 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Molecular Therapy*, vol. 20, no. 8, pp. 1516–1528.

REFERENCES

1. Benza R. L., Miller D. P., Barst R. J., Badesch D. B., Frost A. E., McGoon M. D. (2012) An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, vol. 142, no. 2, pp. 448–456.
2. Simonneau G., Gatzoulis M. A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A., Gomez Sanchez M. A., Krishna Kumar R., Landzberg M., Machado R. F., Olschewski H., Robbins I. M., Souza R. (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, pp. 43–54.
3. Machado R. D., Aldred M. A., James V., Harrison R. E., Patel B., Schwalbe E. C., Gruenig E., Janssen B., Koehler R., Seeger W., Eickelberg O., Olschewski H., Elliott C. G., Glissmeyer E., Carlquist J., Kim M., Torbicki A., Fijalkowska A., Szewczyk G., Parma J., Abramowicz M. J., Galie N., Morisaki H., Kyotani S., Nakanishi N., Morisaki T., Humbert M., Simonneau G., Sitbon O., Soubrier F., Coulet F., Morrell N. W., Trembath R. C. (2006) Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Human Mutation*, vol. 27, no. 2, pp. 121–132.
4. Archer S. L., Michelakis E. D. (2009) Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 19, pp. 1864–1871.

-
5. Cogan J., Austin E., Hedges L., Womack B., West J., Loyd J., Hamid R. (2012) Role of BMPR2 alternative splicing in heritable pulmonary arterial hypertension penetrance. *Circulation*, vol. 126, no. 15, pp. 1907–1916.
 6. Schwartzberg S., Redfield M. M., From A. M., Sorajja P., Nishimura R. A., Borlaug B. A. (2012) Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, pp. 442–451.
 7. Bursi F., McNallan S. M., Redfield M. M., Nkomo V. T., Lam C. S., Weston S. A., Jiang R., Roger V. L. (2012) Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, pp. 222–231.
 8. Barnett C. F., Bonura E. J., Nathan S. D., Ahmad S., Shlobin O. A., Osei K., Zaiman A. L., Hassoun P. M., Moller D. R., Barnett S. D., Girgis R. E. (2009) Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest*, vol. 135, no. 6, pp. 1455–1461.
 9. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., D'Amore C., Cecere M., Losco T., Musella F., Gargiulo P., Marciano C., Perrone-Filardi P. (2012) Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, no. 13, pp. 1192–1201.
 10. Rubin L. J. (2012) The 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension: how far is enough? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 5, pp. 396–397.
 11. Rich S. (2012) The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, no. 13, pp. 1202–1203.
 12. Said S. I., Hamidi S. A. (2011) Pharmacogenomics in pulmonary arterial hypertension: toward a mechanistic, target-based approach to therapy. *Pulmonary Circulation*, vol. 3, pp. 383–388.
 13. Barst R. J., Rubin L. J., Long W. A., McGoon M. D., Rich S., Badesch D. B., Groves B. M., Tapson V. F., Bourge R. C., Brundage B. H., Koerner S. K., Langleben D., Keller C. A., Murali S., Uretsky B. F., Clayton L. M., Jobsis M. M., Blackburn S. D., Shortino D., Crow J. W. (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, no. 5, pp. 296–301.
 14. Badesch D. B., Tapson V. F., McGoon M. D., Brundage B. H., Rubin L. J., Wigley F. M., Rich S., Barst R. J., Barrett P. S., Kral K. M., Jobsis M. M., Loyd J. E., Murali S., Frost A., Girgis R., Bourge R. C., Ralph D. D., Elliott C. G., Hill N. S., Langleben D., Schilz R. J., McLaughlin V. V., Robbins I. M., Groves B. M., Shapiro S., Medsger T. A. Jr. (2000) Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, vol. 132, no. 6, pp. 425–434.
 15. Simonneau G., Barst R. J., Galie N., Naeije R., Rich S., Bourge R. C., Keogh A., Oudiz R., Frost A., Blackburn S. D., Crow J. W., Rubin L. J. (2002) Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 6, pp. 800–804.
 16. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K., Shanmugasundaram S., Bangera S., Shapiro L., Pott G. B., Vnencak-Jones C. L., Arneson C., Wade M., White R. J. (2010) Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 29, no. 2, pp. 137–149.
 17. McLaughlin V. V., Benza R. L., Rubin L. J., Channick R. N., Voswinckel R., Tapson V. F., Robbins I. M., Olschewski H., Rubenfire M., Seeger W. (2010) Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 18, pp. 1915–1922.
 18. McLaughlin V. V., Oudiz R. J., Frost A., Tapson V. F., Murali S., Channick R. N., Badesch D. B., Barst R. J., Hsu H. H., Rubin L. J. (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 174, no. 11, pp. 1257–1263.
 19. Dernaika T. A., Beavin M., Kinasewitz G. T. (2010) Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, vol. 79, no. 5, pp. 377–382.
 20. Hefke T., Zittermann A., Fuchs U., Schulte-Eistrup S., Gummert J. F., Schulz U. (2012) Bosentan effects on hemodynamics and clinical outcome in heart failure patients with pulmonary hypertension awaiting cardiac transplantation. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, vol. 60, no. 1, pp. 26–34.
 21. Badesch D. B., Feldman J., Keogh A., Mathier M. A., Oudiz R. J., Shapiro S., Farber H. W., McGoon M., Frost A., Allard M., Despain D., Dufton C., Rubin L. J. (2012) ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovascular Therapeutics*, vol. 30, no. 2, pp. 93–99.

22. Jais X., D'Armini A. M., Jansa P., Torbicki A., Delcroix M., Ghofrani H. A., Hoeper M. M., Lang I. M., Mayer E., Pepke-Zaba J., Perchenet L., Morganti A., Simonneau G., Rubin L. J. (2008) Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, pp. 2127–2134.
23. Judson M. A., Highland K. B., Kwon S., Donohue J. F., Aris R., Craft N., Burt S., Ford H. J. (2011) Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, vol. 28, no. 2, pp. 139–145.
24. Machado R. F., Barst R. J., Yovetich N. A., Hassell K. L., Kato G. J., Gordeuk V. R., Gibbs J. S., Little J. A., Schraufnagel D. E., Krishnamurti L., Girgis R. E., Morris C. R., Rosenzweig E. B., Badesch D. B., Lanzkron S., Onyekwere O., Castro O. L., Sachdev V., Waclawiw M. A., Woolson R., Goldsmith J. C., Gladwin M. T. (2011) Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*, vol. 118, no. 4, pp. 855–864.
25. Guazzi M., Vicenzi M., Arena R., Guazzi M. D. (2011) Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*, vol. 124, no. 2, pp. 164–174.
26. Reichenbach A., Al-Hiti H., Malek I., Pirk J., Goncalvesova E., Kautzner J., Melenovsky V. (2012) The effects of phosphodiesterase 5 inhibition on hemodynamics, functional status and survival in advanced heart failure and pulmonary hypertension: a case-control study. *International Journal of Cardiology*. pii: S0167-5273(12)01180-1.
27. Cooper T. J., Guazzi M., Al-Mohammad A., Amir O., Bengal T., Cleland J. G., Dickstein K. (2012) Sildenafil in Heart Failure (SILHF). An investigator-initiated multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. *European Journal of Heart Failure*, vol. 15, no. 1, pp. 119–122.
28. Blanco I., Gimeno E., Munoz P. A., Pizarro S., Gistau C., Rodriguez-Roisin R., Roca J., Barbera J. A. (2010) Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 181, no. 3, pp. 270–278.
29. Lederer D. J., Bartels M. N., Schluger N. W., Brogan F., Jellen P., Thomashow B. M., Kawut S. M. (2012) Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 9, no. 3, pp. 268–275.
30. Muniz J. J., Lacchini R., Rinaldi T. O., Nobre Y. T., Cologna A. J., Martins A. C., Tanus-Santos J. E. (2011) Endothelial nitric oxide synthase genotypes and haplotypes modify the responses to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Pharmacogenomics Journal*, vol. 13, no. 2, pp. 189–196.
31. Carlin C. M., Celnik D. F., Pak O., Wadsworth R., Peacock A. J., Welsh D. J. (2012) Low-dose fluvastatin reverses the hypoxic pulmonary adventitial fibroblast phenotype in experimental pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 47, no. 2, pp. 140–148.
32. Ali O. F., Growcott E. J., Butrous G. S., Wharton J. (2011) Pleiotropic effects of statins in distal human pulmonary artery smooth muscle cells. *Respiratory Research*, vol. 12, pp. 137.
33. Kawut S. M., Bagiella E., Lederer D. J., Shimbo D., Horn E. M., Roberts K. E., Hill N. S., Barr R. G., Rosenzweig E. B., Post W., Tracy R. P., Palevsky H. I., Hassoun P. M., Girgis R. E. (2011) Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation*, vol. 123, no. 25, pp. 2985–2993.
34. Cavasin M. A., Demos-Davies K., Horn T. R., Walker L. A., Lemon D. D., Birdsey N., Weiser-Evans M. C., Harral J., Irwin D. C., Anwar A., Yeager M. E., Li M., Watson P. A., Nemenoff R. A., Buttrick P. M., Stenmark K. R., McKinsey T. A. (2012) Selective class I histone deacetylase inhibition suppresses hypoxia-induced cardiopulmonary remodeling through an antiproliferative mechanism. *Circulation Research*, vol. 110, no. 5, pp. 739–748.
35. Zhao L., Chen C. N., Hajji N., Oliver E., Cotroneo E., Wharton J., Wang D., Li M., McKinsey T. A., Stenmark K. R., Wilkins M. R. (2012) Histone deacetylation inhibition in pulmonary hypertension: therapeutic potential of valproic acid and suberoylanilide hydroxamic acid. *Circulation*, vol. 126, no. 4, pp. 455–467.
36. Bogaard H. J., Mizuno S., Hussaini A. A., Toldo S., Abbate A., Kraskauskas D., Kasper M., Natarajan R., Voelkel N. F. (2011) Suppression of histone deacetylases worsens right ventricular dysfunction after pulmonary artery banding in rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, no. 10, pp. 1402–1410.
37. Hatano M., Yao A., Shiga T., Kinugawa K., Hirata Y., Nagai R. (2010) Imatinib mesylate has the potential to exert its efficacy by down-regulating the plasma concentration of platelet-derived growth factor in patients with pulmonary arterial hypertension. *International Heart Journal*, vol. 51, no. 4, pp. 272–276.
38. Gombert-Maitland M., Maitland M. L., Barst R. J., Sugeng L., Coslet S., Perrino T. J., Bond L., Lacouture M. E., Archer S. L., Ratain M. J. (2010) A dosing/cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial

hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 87, no. 3, pp. 303–310.

39. Ghofrani H. A., Morrell N. W., Hoepfer M. M., Olschewski H., Peacock A. J., Barst R. J., Shapiro S., Golpon H., Toshner M., Grimminger F., Pascoe S. (2010) Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 182, no. 9, pp. 1171–1177.
40. de Man F. S., Tu L., Handoko M. L., Rain S., Ruitter G., Francois C., Schalij I., Dorfmueller P., Simonneau G., Fadel E., Perros F., Boonstra A., Postmus P. E., van der Velden J., Vonk-Noordegraaf A., Humbert M., Eddahibi S., Guignabert C. (2012) Dysregulated rennin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 8, pp. 780–789.
41. Tapson V. F., Torres F., Kermeen F., Keogh A. M., Allen R. P., Frantz R. P., Badesch D. B., Frost A. E., Shapiro S. M., Laliberte K., Sigman J., Arneson C., Galie N. (2012) Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest*, vol. 142, no. 6, pp. 1383–1390.
42. Hoepfer M. M., Halank M., Wilkens H., Gunther A., Weimann G., Gebert I., Leuchte H. H., Behr J. (2013) Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *European Respiratory Journal*, vol. 41, no. 4, pp. 853–860.
43. Ghofrani H. A., Hoepfer M. M., Halank M., Meyer F. J., Staehler G., Behr J., Ewert R., Weimann G., Grimminger F. (2010) Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal*, vol. 36, no. 4, pp. 792–799.
44. Kojonazarov B., Myrzaakhmatova A., Sooronbaev T., Ishizaki T., Aldashev A. (2012) Effects of fasudil in patients with high-altitude pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 2, pp. 496–498.
45. Fujita H., Fukumoto Y., Saji K., Sugimura K., Demachi J., Nawata J., Shimokawa H. (2010) Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*, vol. 25, no. 2, pp. 144–149.
46. Robbins I. M., Hemnes A. R., Gibbs J. S., Christman B. W., Howard L., Meehan S., Cabrita I., Gonzalez R., Oyler T., Zhao L., Du R. H., Mendes L. A., Wilkins M. R. (2011) Safety of sapropterin dihydrochloride (6r-bh4) in patients with pulmonary hypertension. *Experimental Lung Research*, vol. 37, no. 1, pp. 26–34.
47. Dromparis P., Paulin R., Stenson T. H., Haromy A., Sutendra G., Michelakis E. D. (2013) Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension. *Circulation*, vol. 127, no. 1, pp. 115–125.
48. Li J., Long C., Cui W., Wang H. (2013) Iptakalim ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 18, no. 1, pp. 60–69.
49. Perez-Vizcaino F., Cogolludo A., Moreno L. (2010) Reactive oxygen species signaling in pulmonary vascular smooth muscle. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, vol. 174, no. 3, pp. 212–220.
50. Reynolds A. M., Holmes M. D., Danilov S. M., Reynolds P. N. (2012) Targeted gene delivery of BMPR2 attenuates pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 2, pp. 329–343.
51. Kataoka M., Kawakami T., Tamura Y., Yoshino H., Satoh T., Tanabe T., Fukuda K. (2013) Gene transfer therapy by either type 1 or type 2 adeno-associated virus expressing human prostaglandin I₂ synthase gene is effective for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 18, no. 1, pp. 54–59.
52. Morecroft I., White K., Caruso P., Nilsen M., Loughlin L., Alba R., Reynolds P. N., Danilov S. M., Baker A. H., Maclean M. R. (2012) Gene therapy by targeted adenovirus-mediated knockdown of pulmonary endothelial Tph1 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Molecular Therapy*, vol. 20, no. 8, pp. 1516–1528.

Рецензент: Мальчевська Т. Й., д-р мед. наук, професор кафедри внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Стаття надійшла в редакцію 25.11.2015 р.