

*Х.О. Семен*

Сучасні підходи до лікування легеневої артеріальної гіпертензії: акцент на початковому комбінованому лікуванні та корекції дисфункції правого шлуночка

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

За останні десятиріччя в клінічну практику впроваджено низку препаратів, що суттєво вплинули на прогноз пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Водночас ЛАГ є тяжким захворюванням із прогресуючим перебігом, що обґрунтовує доцільність у пошуку шляхів підвищення ефективності лікування. На особливу увагу заслуговує концепція початкового комбінованого лікування, що передбачає призначення кількох ЛАГ-специфічних препаратів хворим із II–IV функціональним класом. Також активно вивчають засоби, що можуть коригувати мальадаптаційне ремоделювання правого шлуночка. У статті проаналізовано результати досліджень, що стосуються обох напрямків лікування ЛАГ.

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, початкове комбіноване лікування, правошлуночкова серцева недостатність.

Термін «легенева артеріальна гіпертензія» (ЛАГ) об'єднує групу захворювань, що характеризуються підвищенням тиску в прекапілярному сегменті легеневої циркуляції понад 25 мм рт. ст. з подальшим прогресуванням правошлуночкової серцевої недостатності (ПШ СН). Відколи Робін Барст описала ефективність епопростенолу як препарату, що змінює прогноз виживання у пацієнтів, які перебувають у «королівстві близької смерті», минуло майже 20 років [4]. За цей час у США та країнах Європи зареєстровано 10 препаратів для лікування ЛАГ, що супроводжувалося поліпшенням прогнозу для таких хворих. За інформацією американського реєстру REVEAL, на 2012 р. виживання хворих із ідіопатичною/сімейною ЛАГ протягом семи років зросло до 59 % порівняно із розрахованими за формулою NIN реєстру 32 % [5]. Досягнення у галузі ЛАГ висвітлено в рекомендаціях 5-го Всесвітнього симпозиуму легеневої гіпертензії (Ніцца, 2013) та Рекомендаціях Асоціації кардіологів України з діагностики й лікування легеневої гіпертензії [2].

Запровадження у клінічну практику ЛАГ-специфічного лікування є, насамперед, досягненням трансляційної науки, що на підставі вивчення патогенезу та патобіології хвороби дала змогу ідентифікувати важливі терапевтичні мішені.

Дослідження механізму дії та ефектів ендотеліну 1, рівні якого значно підвищені як у крові, так і в легеневій тканині хворих із ЛАГ, дало підстави припустити, що блокатори ендотелінових рецепторів можуть стати ефективними вазодилаторами легневих артеріол [15, 34]. Продемонстроване зниження експресії NO-синтази в експлантах легень пацієнтів із ЛАГ стимулювало пошук ліків, здатних потенціювати функцію шляху NO-цГМ і, таким чином, зменшувати вазоконстрикцію в легеневій артерії [35]. Такого ефекту вдалося досягти за рахунок блокування фосфодіестерази 5-го типу (ферменту, що розщеплює цГМ) або стимулювання розчинної гуанілатциклази (ферменту, який сприяє синтезу цГМ). Ще одним патогенетичним механізмом виникнення ЛАГ є простагландиновий дисбаланс, що характеризується зменшенням кількості простагландину I₂ та зростанням рівня тромбоксану A₂ [8]. Саме поповнення дефіциту цього вазодилатора вперше дало змогу збільшити тривалість життя хворих із ідіопатичною ЛАГ [4]. ЛАГ-специфічне лікування на сьогодні полягає в призначенні препаратів, що впливають на три основні сигнальні шляхи, залучені до патогенезу хвороби (рисунок).

Прогноз перебігу ЛАГ визначають компенсаторні можливості правого шлуночка (ПШ). Концепцію поєднаного функціонування ПШ та легеневої циркуляції запропоновано на підставі спостережень, що сповільнення чи зворотний розвиток змін у легневих судинах супроводжується поліпшенням клінічного статусу і виживання хворих лише за умови покращення функції

Стаття надійшла до редакції 26 листопада 2014 р.

Семен Христина Олегівна, к. мед. н., доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 2
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
E-mail: khrystyna_semen@yahoo.com

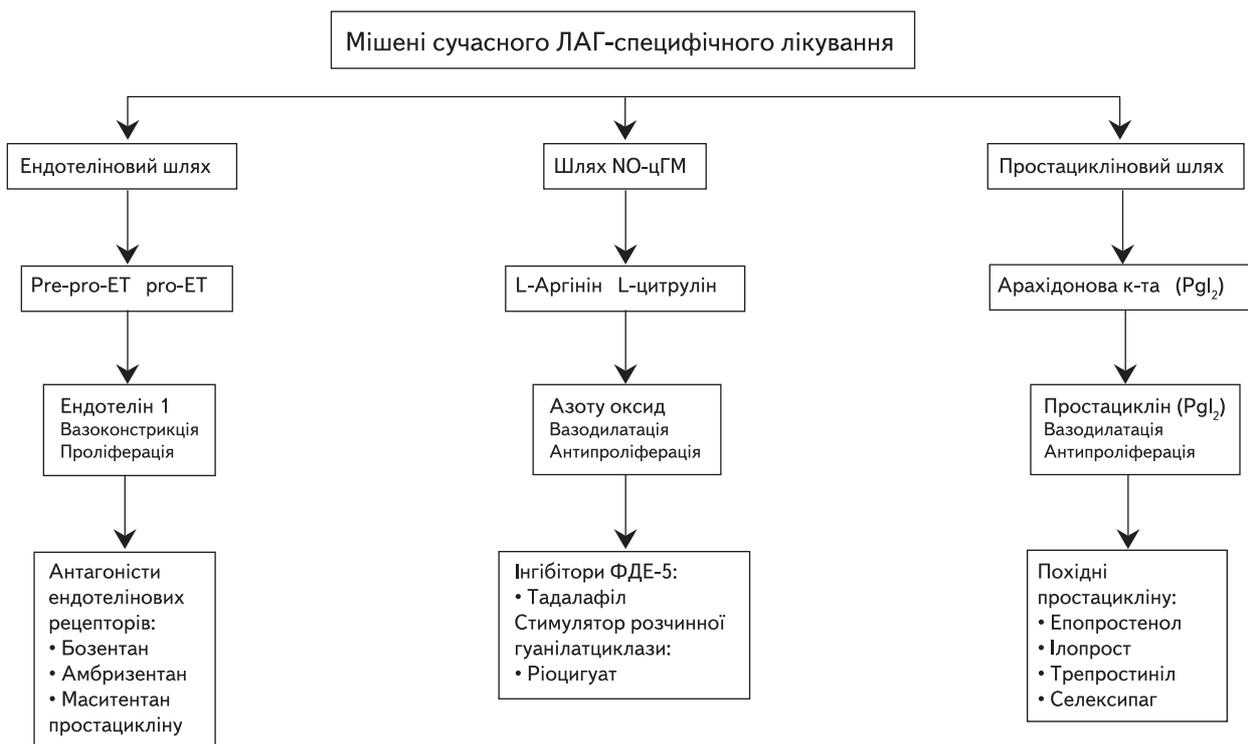


Рисунок. ЛАГ-специфічне лікування забезпечує розширення судин у басейні легеневої артерії за рахунок потенціювання ефектів оксиду азоту, простагландину I₂ та блокування рецепторів до ендотеліну 1

ПШ [7]. Так, інгібітор тироксин кінази імаїніб позитивно впливає на ремоделювання легеневих судин, однак є кардіотоксичним [17]. Клінічні дослідження ефективності імаїнібу у хворих із ЛАГ засвідчили збільшення толерантності до фізичного навантаження та поліпшення легеневої гемодинаміки. Водночас препарат не відтермінував клінічного погіршення та спричинював серйозні побічні дії, що перешкодило його затвердженню. Пошук стратегій, здатних сповільнити прогресування ПШ СН, залишається актуальним завданням біомедичної науки.

Мета роботи — на підставі огляду літератури дослідити тенденції лікування ЛАГ.

Початкова монотерапія чи комбіноване лікування?

Згідно з рекомендаціями, лікування пацієнта із ЛАГ ФК II–IV розпочинають із призначення одного зі специфічних препаратів із переглядом лікувальної тактики через 3–6 міс [1, 2]. Метою лікування є досягнення: 1) модифікованого ФК I або II (NYHA); 2) нормальних або близьких до нормальних розмірів та функції ПШ, за результатами Ехо-КГ або магнітно-резонансного дослідження; 3) нормалізація показників гемодинаміки, що характеризують функцію ПШ, зі зниженням тиску в правому передсерді менше 8 мм рт. ст. та підтриманням серцевого індексу > 2,5–3,0 л/хв/м²; 4) дистанція в тесті 6-хвилинної ходьби (6-XX) >

> 380 м; 5) кардіолегеневий тест із фізичним навантаженням із піковим споживанням кисню > 15 мл/хв/кг та EqCO₂ < 45 л/хв/л/хв; 6) нормалізація рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) [25]. Якщо відповідь на початкове лікування неадекватна, рекомендують послідовну комбіновану терапію двома або трьома препаратами. Така тактика ведення хворих з ЛАГ має достатню доказову базу (клас рекомендацій I, рівень доказовості C), проте не забезпечує контролю за прогресуванням перебігу захворювання [1, 12].

Останніми роками все більшої популярності набуває концепція «раннього та сильного удару», що передбачає призначення одразу кількох ЛАГ-специфічних препаратів. Доцільність застосування комбінованого лікування на початкових стадіях доведена для таких тяжких захворювань, як застійна СН, СНІД, злоякісні пухлини, отже, логічним є припущення про її потенційну ефективність у хворих із ЛАГ.

Початкове комбіноване лікування, згідно з чинними рекомендаціями, можна вважати доцільним у пацієнтів із ФК III та IV [12]. Одним із перших рандомізованих досліджень ефективності початкового комбінованого лікування стало BREATHE-2 (n = 33), у якому пацієнтам із уперше діагностованою ЛАГ із ФК III/IV призначали епопростенол та бозентан [18]. Було продемонстровано

но тенденцію до поліпшення гемодинамічних показників у групі комбінованого лікування порівняно із пацієнтами, яких лікували епопростенолом. Результати, однак, не були статистично вірогідними, ймовірно, через невелику вибірку. Результати дослідження BREATHE-2, з одного боку, засвідчили потребу в подальшому вивченні ефективності початкового комбінованого лікування, а з іншого, — не забезпечили належної доказової бази для введення цього підходу в клінічні рекомендації 2009 р.

У 2012 р. було опубліковано дослідження К. Кемп та співавторів, у якому аналізували ефективність та безпеку початкового комбінованого лікування епопростенолом і бозентаном хворих із ЛАГ ФК IV порівняно із історичним контролем (монотерапія епопростенолом). Виявлено вірогідне збільшення дистанції в тесті 6-XX від (287 ± 133) до (421 ± 100) м та зменшення резистентності легеневих судин від (1493 ± 398) до (784 ± 364) дін/с/см⁵ після 4 міс лікування із збереженням ефекту протягом тривалого періоду спостереження (30 міс \pm \pm 19 міс). Вживання хворих у групі комбінованого лікування 1, 2, 3 та 4 роки становило відповідно 100,

94, 94 та 60 % і було тенденційно ліпшим, ніж у історичному контролі ($p = 0,07$) [20].

Цією ж групою проведено пілотне дослідження із вивчення ефектів початкової трійної комбінованої терапії у хворих із тяжкою ЛАГ (ФК III/IV) [31]. На сьогодні препаратом, що поліпшує виживання пацієнтів із ФК III/IV, є епопростенол, який вводять внутрішньовенно, причому, за інформацією Французького реєстру, очікуване виживання 1, 2 та 3 роки у цієї категорії хворих становить 75 (95 % СІ 68—92 %), 60 (95 % СІ 50—70 %) та 49 % (95 % СІ 38—60 %) відповідно. Призначення початкового потрійного лікування (в/в епопростенол + бозентан + силденафіл) пацієнтам із уперше діагностованою тяжкою ЛАГ дало змогу значно поліпшити прогноз із досягненням стовідсоткового виживання хворих до 3 років [31]. Помічено вірогідне зростання серцевого індексу та зниження резистентності легеневих судин (PVR) — показників, що мають незалежне прогностичне значення у разі ЛАГ після 4 міс лікування та протягом усього періоду спостереження (в середньому 32 міс). Значне поліпшення параметрів гемодинаміки та ФК зауважено вже в корот-

Таблиця
Клінічні дослідження, у яких вивчали ефективність початкового комбінованого лікування ЛАГ

Автори, рік, тип дослідження	Комбінація	Кількість хворих	Тривалість	Кінцеві точки, досягнення їх	Інші важливі результати
Humbert M. та співавт., 2004; BREATHE-2, рандомізоване	Епопростенол та бозентан	33	16 тиж	Не відзначено зменшення загальної резистентності легеневих судин	3 смерті в активній групі
Кемп К. та співавт., 2012; ретроспективне, обсерваційне	Епопростенол та бозентан	23	16 тиж	Вірогідне збільшення дистанції у тесті 6-XX* та зниження резистентності легеневих судин	Підтримання зазначеного ефекту (30 ± 19) міс
Sitbon O. та співавт., 2014; пілотне, проспективне, обсерваційне	Епопростенол, бозентан, силденафіл	19	16 тиж	Значиме зростання дистанції у тесті 6-XX* та поліпшення показників легеневої гемодинаміки. У 17 хворих досягнуто ФК I—II	Підтримання зазначеного ефекту (32 ± 19) міс; 100 % виживання 3 роки
Galie N., 2014; Rubin L. та співавт., 2014; рандомізоване	Амбризентан і тадалафіл	610	Кероване подіями	Збільшення періоду до клінічного погіршення	Виразніше зниження рівня NT-proBNP, збільшення дистанції 6-XX*
Kulhammar D. та співавт., 2014; ретроспективне, обсерваційне	Бозентан і силденафіл (n = 9), бозентан та ілопрост (n = 1), бозентан і епопростенол (n = 1), бозентан, силденафіл та ілопрост (n = 1), бозентан, силденафіл і трепростиніл (n = 1)	13	12 міс	Початкове комбіноване лікування вірогідно значимо знижувало резистентність легеневих судин порівняно із початковою монотерапією	Вірогідне зростання серцевого індексу в групі комбінованого лікування

Примітка. * 6-XX — шестихвилинна ходьба.

кий термін після початку лікування, що може свідчити про додаткову перевагу стосовно прогнозу в цих пацієнтів, як це спостерігалось за позитивного тесту вазореактивності легеневих судин [31, 32]. Саме у пацієнтів зі значним зниженням середнього тиску в легеневій артерії (mPAP) та одночасним підвищенням серцевого викиду під час катетеризації правих відділів серця невдовзі після початку лікування блокаторами кальцієвих каналів швидко нормалізація гемодинамічних показників асоціювалася із ліпшим прогнозом виживання [31]. Позитивний вплив початкової поєднаної терапії на показники резистентності легеневих судин також зауважено в дослідженні D. Kuhlhamm та співавторів (таблиця) [21].

Важливим кроком у формуванні доказової бази початкового комбінованого лікування стало дослідження AMBITION, в якому вивчали ефективність початкового комбінованого лікування тадалафілом та амбризентаном порівняно з монотерапією кожним із цих препаратів у нелікованих пацієнтів із ЛАГ (ФК II/III) (ClinicalTrials.gov NCT01178073). Результати дослідження повністю не опубліковано, однак у повідомленнях зазначено, що лікування амбризентаном і тадалафілом збільшувало тривалість періоду до клінічного погіршення ЛАГ зі зменшенням ризику на 50 % (HR 0,502, 95 % CI: 0,348; 0,724; $p = 0,0002$) та забезпечило значне зниження рівня NT-proBNP (на 67 % порівняно із монолікуванням), збільшення відсотка хворих, в яких досягнуто задовільної клінічної відповіді на 24-му тижні (39 % порівняно з 29 % у групі монотерапії) та збільшення дистанції в тесті 6-XX (медіана змін 49 м порівняно з 23,8 м під час монотерапії) [13]. Переваги початкового комбінованого лікування помічено й під час аналізу в підгрупах, розподілених за віком, статтю й дистанцією у тесті 6-XX та етіологією ЛАГ [30]. Таким чином, результати досліджень свідчать про ефективність та добру переносимість початкового комбінованого лікування у хворих із ЛАГ.

Можливості комбінованого лікування в Україні

Доступними в Україні препаратами, що їх використовують для лікування ЛАГ, є пероральний силденафіл та інгаляційний ілопрост. Рандомізованих досліджень, які б вивчали ефективність комбінованого лікування цими препаратами, не проводили. Водночас концепція потенційної позитивної ролі такого поєднання підтверджується результатами невеликих досліджень. Одноразове застосування комбінації перорального силденафілу та інгаляційного ілопросту більшою мірою знижувала mPAP порівняно із монотерапією ілопростом: відповідно ($13,8 \pm 1,4$) і ($9,4 \pm 1,3$) мм рт. ст. ($p < 0,009$). Силденафіл спричинював тривале зниження mPAP

та резистентності легеневих судин, і ці ефекти підсилювалися після інгаляції ілопросту [38].

N.A. Ghofrani та співавтори (2003) оцінювали ефективність силденафілу в дозі 25–50 мг тричі на добу в 14 хворих із ЛАГ (9 пацієнтів із ідіопатичною ЛАГ, 4 із асоційованою з системними захворюваннями сполучної тканини), у яких спостерігалось клінічне погіршення під час лікування інгаляційним ілопростом. У всіх хворих збільшилася дистанція у тесті 6-XX зі збереженням ефекту впродовж 12 міс з моменту приєднання силденафілу. Також відзначено зменшення резистентності легеневих судин під час комбінованого лікування. Автори вказують на хорошу переносність комбінованого лікування інгаляційним ілопростом та силденафілом у хворих із ЛАГ [14].

Корекція правошлуночкової дисфункції як одне із основних завдань лікування ЛАГ

Виживання хворих із ЛАГ, насамперед, залежить від функціонування ПШ. Хоча первинним під час ЛАГ є ураження легеневих судин, саме адаптаційний резерв ПШ, його спроможність функціонувати в умовах значного перевантаження тиском визначає клінічний перебіг захворювання. Зростання навантаження на стінки ПШ, дисинхронія, зміни біоенергетики серцевого м'яза, його ішемія та нейрогуморальна активація призводять до мальадаптаційного ремоделювання ПШ і прогресування хвороби [37].

Поліпшення функції ПШ можна досягти за рахунок зменшення його післянавантаження або ж призначення препаратів, які безпосередньо впливають на ремоделювання серцевого м'яза. ЛАГ-специфічне лікування, крім впливу на толерантність до фізичного навантаження та резистентність легеневих судин, веде до зворотного розвитку процесів ремоделювання у ПШ. Мало того, вазодилатор силденафіл може зумовлювати прямий позитивний інотропний ефект на гіпертрофованій ПШ [26]. Дигоксин у гіпоксійній моделі ЛГ зменшував гіпертрофію ПШ, запобігав ремоделюванню судин легень [3].

Поглиблене розуміння патогенезу ПШ дисфункції стимулювало пошук нових підходів до лікування. Одним із напрямків стали дослідження препаратів, що обмежуючи активність адренергічного та ангіотензинового шляхів ефективно використовуються для лікування хворих із лівошлуночковою СН зі зниженою фракцією викиду. Експериментальні дослідження свідчать, що застосування карведилолу та метопрололу сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, поліпшує серцевий викид та функцію ПШ у щурів із ЛГ, індукованою монокроталіном або гіпоксією/SU5416 [6]. Під час порівняння впливу

метопрололу та небівололу виявили, що останній ефективніше коригує патологічний ЛАГ-подібний фенотип ендотеліальних клітин, зменшуючи продукцію прозапальних медіаторів (IL-6, MCP, фактора росту FGF2) та вазоконстриктора ендотеліну 1 [28]. Мало того, небіволол вірогідно поліпшував виживання, функцію серцевого м'яза, зменшував ремоделювання легеневи артерій та запалення в щурів із монокроталін-індукованою ЛГ [28].

Позитивні гемодинамічні ефекти бета-блокаторів у експерименті знайшли лише часткове підтвердження в клінічних дослідженнях. Під час ретроспективного огляду канадійської когорти хворих із ЛАГ виявлено, що 28 % осіб приймали бета-блокатори переважно в разі супутніх захворювань (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, тахіаритмії). Однак, за динамікою ФК дистанцією в тесті 6-XX, зміною середнього тиску в легеневій артерії та резистентністю легеневи судин переваг порівняно із групою, що приймала лише ЛАГ-специфічне лікування, не зазначено [33]. За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження ефективності бисопрололу в хворих із ЛАГ не виявлено значного впливу препарату на систолічну і діастолічну функції ПШ у хворих із ідіопатичною ЛАГ, водночас як профіль безпеки та переносимості препарату був задовільним [36]. На противагу цьому позитивним виявився результат пілотного дослідження ефективності карведилолу, проведеного в невеликій групі хворих із ЛАГ ($n = 6$). Засвідчено вірогідне зростання фракції викиду ПШ та поліпшення його ударного об'єму за рахунок зменшення кінцево-сistolічного без змін кінцево-діастолічного об'єму, що, однак, супроводжувалося зростанням рівня BNP [16]. Таким чином, незважаючи на добру переносимість бета-блокаторів, потрібно визначити показання до застосування їх у хворих із ЛАГ.

Тривала активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у відповідь на зниження серцевого викиду є важливим патогенетичним механізмом маладаптаційного ремоделювання ПШ. Описано взаємозалежність виникнення гіпонатріємії (показника активації РААС), ПШ СН та погіршення виживання хворих із ЛАГ [11]. Підвищені рівні реніну, ангіотензину (АГ) I і АГ II корелюють із прогресуванням захворювання та смертністю у хворих із ЛАГ [10]. В імуногістохімічних дослідженнях доведено посилення експресії ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) в ендотелії інтраацинарних легеневи артерій хворих із ЛАГ [27]. Також описано залежність поліморфізму рецепторів типу I до АГ II та віку пацієнтів із ЛАГ [9].

Попри ознаки підвищеної активності РААС у хворих із ЛАГ, результати ранніх клінічних досліджень із застосуванням інгібітору АПФ каптоприлу були неоднозначні. Короткотривале (48 год) призначення каптоприлу не впливало на тиск у легеневій артерії, резистентність легеневи судин та серцевий викид у стані спокою й під час навантаження [29]. Триваліше (12 тиж) застосування каптоприлу (300 мг) у 7 жінок із ЛАГ спричинило зменшення артеріального тиску без значних гемодинамічних ефектів щодо легеневої циркуляції [22]. Водночас у 5 хворих, що значно обмежували вживання солі, призначення каптоприлу (150 мг) зменшувало mPAP та поліпшувало фракцію викиду ПШ [19]. На сьогодні у модельних дослідженнях доведено, що лозартан зменшує ремоделювання легеневи артерій та відновлює спряженість функціонування ПШ і легеневої циркуляції [10]. Проте рандомізованих клінічних досліджень ефективності інгібіторів АПФ чи блокаторів рецепторів АГ у хворих із ЛАГ не проводили.

Спостереження, що інгібітори АПФ позитивно впливають на перебіг захворювання лише за умови зниженого рівня альдостерону, засвідчили ключову роль цього гормону в РААС-опосередкованому ремоделюванні судин у разі ЛГ. Важливо, що ендотелін 1 є одним із ключових вазоконстрикторів, задіяних у патогенезі ЛАГ, стимулює утворення альдостерону безпосередньо в ендотеліоцитах легеневи судин. Причому, останній обмежує зв'язування ендотеліну із рецепторами типу В, отже, зменшує В-рецептор-стимульовану активацію ендотеліальної форми синтази оксиду азоту (eNOS), що призводить до пригнічення утворення NO та посилює вазоконстрикцію [23].

Доцільність інгібування ефектів альдостерону у хворих із ЛАГ продемонстровано під час ретроспективного аналізу в підгрупах хворих, які брали участь у клінічних дослідженнях ARIES-1 та ARIES-2. Досягнуто первинної кінцевої точки та продемонстровано, що застосування амбризентану (блокатора ендотелінових рецепторів) у дозі 10 мг порівняно із плацебо підвищує дистанцію у тесті 6-XX. Під час порівняння результатів хворих, котрі приймали амбризентан, та пацієнтів, котрим призначали спіронолактон і амбризентан, виявлено додатковий позитивний ефект комбінованого лікування: вірогідно збільшилася дистанція 6-XX (у 2,3 разу) та зменшився рівень BNP [24].

Висновки

Хоча специфічне лікування дає змогу поліпшити клінічний статус та прогноз у хворих із ЛАГ, повністю контролювати прогресування злоякіс-

ного перебігу захворювання не вдається. На сьогодні формується доказова база, що свідчить про переваги одночасного впливу на основні патогенетичні механізми захворювання за рахунок призначення початкового комбінованого ЛАГ-

специфічного лікування. Розуміння важливої ролі ПШ для перебігу ЛАГ стимулює пошуки нових препаратів, здатних обмежувати прогресування правошлуночкової СН. Дослідження у цьому напрямку тривають.

Література

1. Коноплева Л.Ф., Шишкіна Н.В. Комбинированная терапия легочной артериальной гипертензии // *Consilium medicum*. — 2013. — Т. 7, № 2. — С. 20—25.
2. Конопльова Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М. та ін. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневої гіпертензії // *Укр. кардіол. журн.* — 2014. — Додаток 3. — С. 3—40.
3. Abud E.M., Maylor J., Udem C. et al. Digoxin inhibits development of hypoxic pulmonary hypertension in mice // *PNAS*. — 2012. — Vol. 109. — P. 1239—1244.
4. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334 (5). — P. 296—301.
5. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry // *CHEST*. — 2012. — Vol. 142 (2). — P. 448—456.
6. Bogaard H.J., Natarajan R., Mizuno S. et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182. — P. 652—660.
7. Champion H.C., Michelakis E.D., Hassoun P.M. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle—pulmonary circulation unit state of the art and clinical and research implications // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — P. 992—1007.
8. Christman B.W., McPherson C.D., Newman J.H. et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327 (2). — P. 70—75.
9. Chung W.K., Deng L., Carroll J.S. et al. Polymorphism in the angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) is associated with age at diagnosis in pulmonary arterial hypertension // *J. Heart Lung. Transplant.* — 2009. — Vol. 28. — P. 373—379.
10. De Man F.S., Handoko M.L., Rain S. et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 186. — P. 780—789.
11. Forfia P.R., Mathai S.C., Fisher M.R. et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 177. — P. 1364—1369.
12. Galiè N., Corris P.A., Frost A. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62 (Suppl. 25S). — P. D60—72.
13. Galiè N. The AMBITION study: design and results // *Europ. Respir J.* — 2014. — Vol. 44 (Suppl. 58). — P. A2916.
14. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 158—164.
15. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1732—1739.
16. Grinnan D., Bogaard H.J., Grizzard J. et al. Treatment of group I pulmonary arterial hypertension with carvedilol is safe // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 189. — P. 1562—1564.
17. Hoeper M.M., Barst R.J., Bourge R.C. et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127. — P. 1128—1138.
18. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // *Europ. Respir J.* — 2004. — Vol. 24 (3). — P. 353—359.
19. Ikram H., Maslowski A.H., Nicholls M.G. et al. Haemodynamic and hormonal effects of captopril in primary pulmonary hypertension // *Brit. Heart J.* — 1982. — Vol. 48. — P. 541—545.
20. Kemp K., Savale L., O'Callaghan D.S. et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study // *J. of Heart and Lung Transplantation*. — 2012. — Vol. 31 (2). — P. 150—158.
21. Kylhammar D., Persson L., Hesselstrand R., Radegran G. Prognosis and response to first-line single and combination therapy in pulmonary arterial hypertension // *Scandinavian Cardiovascular J.* — 2014. — Vol. 48. — P. 223—233.
22. Leier C.V., Bambach D., Nelson S. et al. Captopril in primary pulmonary hypertension // *Circulation*. — 1983. — Vol. 67. — P. 155—161.
23. Maron B.A., Zhang Y.Y., White K. et al. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. — 2012. — Vol. 126. — P. 963—974.
24. Maron B.A., Waxman A.B., Opatowsky A.R. et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials) // *Am. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 112. — P. 720—725.
25. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Howard L.S. et al. Treatment goals of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62 (Suppl. D). — P. D73—81.
26. Nagerdran J., Ercher S.L., Soliman D. et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 238—248.
27. Orte C., Polak J.M., Haworth S.C. et al. Expression of

- pulmonary vascular angiotensin-converting enzyme in primary and secondary plexiform pulmonary hypertension // *J. Pathol.* — 2000. — Vol. 192. — P. 379–384.
28. Perros F., Bentebbal S., Ranchoux B. et al. Nebivolol For Improving Endothelial Dysfunction, Pulmonary Vascular Remodeling, And Right Heart Function In Pulmonary Hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 189. — P. A3333.
 29. Rich S., Martinez J., Lam W., Rosen K.M. Captopril as treatment for patients with pulmonary hypertension: problem of variability in assessing chronic drug treatment // *Brit. Heart J.* — 1982. — Vol. 48. — P. 272–277.
 30. Rubin L., Barbera J., Frost A. et al. Upfront Combination Therapy With Ambrisentan and Tadalafil in Treatment Naive Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Subgroup Analyses by Functional Class (FC), Etiology, and Region From the AMBITION Study // *CHEST.* — 2014. — Vol. 146 (Meeting Abstracts). — P. 339A.
 31. Sitbon O., Jais X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study // *Europ. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43 (6). — P. 1691–1697.
 32. Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111 (23). — P. 3105–3111.
 33. So P.S., Davies R.A., Chandy G. et al. Usefulness of beta-blocker therapy and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 109. — P. 1504–1509.
 34. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P., Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // *Ann Int. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 464–469.
 35. Tuder R.M., Cool C.D., Geraci M.W. et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 159 (6). — P. 1925–1932.
 36. van Campen J., van der Bruggen C., Trip P. et al. The effects of beta-blocker therapy on systolic and diastolic function in pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled trial // *Europ. Respir. J.* — Vol. 44 (Suppl. 58). — P. A 3422.
 37. Vonk-Noordegraaf A., Haddad F., Chin K.M. et al. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension: Physiology and Pathobiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62 (Suppl. 25). — P. D23–33.
 38. Wilkens H., Guth A., König J. et al. Effect of Inhaled Iloprost Plus Oral Sildenafil in Patients With Primary Pulmonary Hypertension // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1218–1222.

Х.О. Семен

Современные подходы к лечению легочной артериальной гипертензии: акцент на исходное комбинированное лечение и коррекцию дисфункции левого желудочка

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

За последние десятилетия для применения в клинической практике было предложено несколько препаратов, которые существенно изменили прогноз у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). В то же время, ЛАГ является тяжелым заболеванием с прогрессирующим течением, что свидетельствует о необходимости поиска путей повышения эффективности лечения. Сегодня имеется особый интерес к исходному комбинированному лечению, который предполагает изначальное назначение нескольких ЛАГ-специфических препаратов пациентам с II–IV функциональным классом. Также активно изучаются средства, способные влиять на мальадаптивное ремоделирование правого желудочка. В статье проанализированы результаты исследований касательно обоих направлений лечения ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, исходное комбинированное лечение, правожелудочковая сердечная недостаточность.

К.О. Semen

Modern approaches to management of pulmonary arterial hypertension: focus of the upfront combination therapy and correction of the right ventricular dysfunction

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Over the last decades, several drugs have been implemented into the clinical practice which significantly improved prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). However, PAH remains to be a fatal progressive disease and, thus, development of the new treatment strategies is extremely important. Currently the upfront combination therapy approach for the PAH patients in FC II–IV is gaining more attention. Also, the targeted right heart therapy is widely investigated. The article presented the review current evidence on these two approaches in the PAH treatment.

Key words: pulmonary arterial hypertension, upfront combination therapy, right-sided heart failure.