

20. Manay P, Satoskar RR, Karthik V, Prajapati RP. Studying morbidity and predicting mortality in patients with blunt chest trauma using a novel clinical score. *Journal of Trauma, Emergencies and Shock*. 2017;10(3):128-33.

21. Veysi VT, Nikolaou VS, Paliobeis C, et al. Prevalence of chest trauma, associated injuries and mortality:

a level I trauma centre experience. *International Orthopaedics*. 2009;33(5):1425-33.

22. Okugbo SU, Okoro E, Iribogbe PE. Chest trauma in a regional trauma centre. *Journal of the West African College of Surgeons*. 2012;2(2):74-84.

The article has been received
2018.07.25



УДК 616.131-008.331.1:616.5-004]-085

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3.147959>

**Е.Д. Егудина,
О.С. Калашишникова**

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (часть 1)

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра внутренней медицины 3
(зав. – д. мед. н. А.А. Ханюков)
ул. В. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of internal medicine 3
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: oksana.dma@gmail.com*

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системная склеродермия, медикаментозная терапия легочной гипертензии

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, системна склеродермія, медикаментозне лікування легеневої гіпертензії

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic scleroderma, pharmacological treatment of pulmonary hypertension

Реферат. Медикаментозна терапія пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією на тлі системної склеродермії (частина 1). Єгудина Є.Д., Калашишникова О.С. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – тяжке захворювання, зумовлене ураженням судин легеневого мікроциркуляторного русла, що призводить до підвищення в них тиску, збільшення легеневого судинного опору, правошлуночкової серцевої недостатності та смерті. ЛАГ належить до актуальних проблем сучасної медицини через низьке виживання, швидку інвалідизацію пацієнтів та велику вартість лікування. ЛАГ є одним з основних чинників смертності при системній склеродермії (ССД). ЛАГ, асоційована зі склеродермією (ССД-ЛАГ), є унікальним фенотипом, який поєднує ССД та ЛАГ, патогенетичні механізми котрого модифікують клінічну картину цих станів. Сучасна діагностика та лікування ЛАГ значно впливає на показник виживання, однак раннє виявлення ЛАГ все одно викликає труднощі при ССД через декілька факторів. Перш за все, це обмеження сучасних діагностичних методів скринінгу та поліорганність ураження при ССД. Порівняно з іншими підгрупами ЛАГ, пацієнти з ССД-ЛАГ погано реагують на звичайні форми терапії ЛАГ. ССД-ЛАГ та ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ІЛАГ) належать до I групи за класифікацією легеневої гіпертензії та відповідно до сучасного уявлення мають схожий патогенез та клінічну картину, однак клінічні відмінності відповіді на терапію демонструють, що в патогенетичних побудовах ССД-ЛАГ можуть брати участь різні механізми. Недавні результати

показують, що такі фактори, як аутоімунні, більш виражене ремоделювання судин та безпосереднє ураження міокарда при ССД, можуть пояснити ці відмінності. Медикаментозна терапія ЛГ при ССД аналогічна такій при ЛАГ та включає простагландини, антагоністи рецепторів до ендотеліну, блокатори кальцієвих каналів, які призначаються у випадках позитивного вазореактивного тесту, інгібітори ФДЕ-5. У цьому літературному огляді ми розглянули традиційні методи лікування ЛАГ та їх актуальність при ССД-ЛАГ відповідно до рандомізованих клінічних досліджень та показали нові методи лікування ССД-ЛАГ.

Abstract. Management of patients with pulmonary arterial hypertension against of systemic scleroderma (part 1). Yehudina Ye.D., Kalashnykova O.S. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a serious condition caused by the damage to the small pulmonary vessels, leading to the increase of pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, development of right ventricular failure and death. PAH is one of the actual problems of modern medicine due to low survival rate, rapid disability of the patients and a high cost of treatment. PAH is one of the leading causes of death in systemic scleroderma (SSD). PAH associated with scleroderma is a unique phenotype combining the manifestations of both SSD and PAH, the pathogenetic mechanisms of which modify the clinical picture and the course of these conditions. Timely diagnosis and treatment of PAH show significant effect on survival rates, however, early detection of PAH is still difficult in SSD due to several factors. The main causes are restriction of modern screening methods and polyorganic involvement in SSD. In comparison with other subgroups of PAH the patients with SSD-PAH poorly answer to the specific PAH therapy. SSD-PAH, along with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH), belongs to group I of pulmonary hypertension classification and according to modern consensus has a similar pathogenesis and clinical picture, however, differences in the response to therapy in these groups are observed, that indicates the role of other pathobiological mechanisms. Recent investigations explain these differences by such factors as autoimmune and inflammatory responses, more severe vascular remodeling and direct myocardial damage in the SSD. Drug therapy of PH in SSD is similar to that in IPAH and includes prostaglandins, endothelin receptor antagonists, calcium channel blockers, which are prescribed in cases of a positive vasoreactive test, PDE-5 inhibitors. In this literature review we showed traditional and new methods of PAH treatment and their relevance to SSD-PAH in accordance with randomized clinical trials.

Одним из наиболее частых осложнений системной склеродермии (ССД) является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), это состояние - основная причина смерти в популяции пациентов с ССД, достигая 40% в течение года при развернутой стадии заболевания. Хотя риск развития легочной гипертензии среди пациентов с ССД достаточно высок, оптимальная тактика лечения все еще окончательно не разработана. Кроме того, несмотря на большое количество новых препаратов, применяемых в лечении ЛАГ, многочисленные клинические исследования эффективности этих лекарственных средств, терапевтические эффекты относительно новой интервенции у пациентов с ССД-ЛАГ обескураживают. Отсутствие достаточного клинического ответа на эти методы лечения подчеркивает гетерогенность проявлений болезни. Важно отметить, что, поскольку вовлечение в патологический процесс при ССД желудочно-кишечного тракта и почек ограничивает возможности направления таких пациентов на трансплантацию легких, в настоящее время изучаются новые методы лечения, которые нацелены на аномальную клеточную пролиферацию в сосудистой стенке, и могут быть особенно важны для ССД-ЛАГ.

Цель работы – рассмотреть традиционные методы лечения ЛАГ и их актуальность при ССД-ЛАГ в соответствии с рандомизированными

клиническими исследованиями, представить новые методы лечения ССД-ЛАГ, алгоритмы диагностики и лечения данного состояния.

Определение и классификация легочной гипертензии при системной склеродермии

Легочная гипертензия (ЛГ) является заболеванием сосудистого русла малого круга кровообращения, характеризующимся повреждением и ремоделированием сосудов легких, что приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), правожелудочковой сердечной недостаточности и, в итоге, смерти [5, 36]. ЛГ может быть идиопатической и развиваться в сочетании со многими заболеваниями, включая системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), такие как ССД, системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани, и может быть результатом процессов, которые вовлекают в патологический процесс не только сосуды легких, но и сердце, паренхиму легких, печень, почки [20]. Вовлечение легочных сосудов может быть следствием перенесенной тромбоэмболии легочной артерии. Редким осложнением является вено-окклюзионная болезнь, при которой фиброз интимы мелких легочных венул приводит к повышению давления в легочной артерии.

Критериями диагностики ЛАГ является повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) более 25 мм рт. ст. в состоянии покоя и

более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, при этом давление заклинивания легочной артерии не должно превышать 15 мм рт. ст. при нормальном или пониженном сердечном индексе (СИ) [15] во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС).

СЗСТ – это полиорганные и мультисистемные заболевания, и, таким образом, ЛГ, связанная с СЗСТ, может быть отнесена к любой из пяти групп ЛГ. Чаще всего ЛГ при СЗСТ относится к группе I –ЛАГ или группе III –ЛГ (связанная с болезнью легких). Важно отметить, что ЛАГ

относится к легочному васкулиту с повышенным средним давлением в легочной артерии при отсутствии заболеваний сердца, легких, тромбоэмболии легочной артерии [1, 35]. В настоящее время ЛГ при ССД классифицируется на пять групп в зависимости от ассоциированных заболеваний и факторов риска [1, 35] (рис. 1). На рисунке 2 представлен диагностический алгоритм для ЛАГ-ССД. Однако, независимо от причины, наличие ЛГ любого типа связано с повышенным риском заболеваемости и смертности.

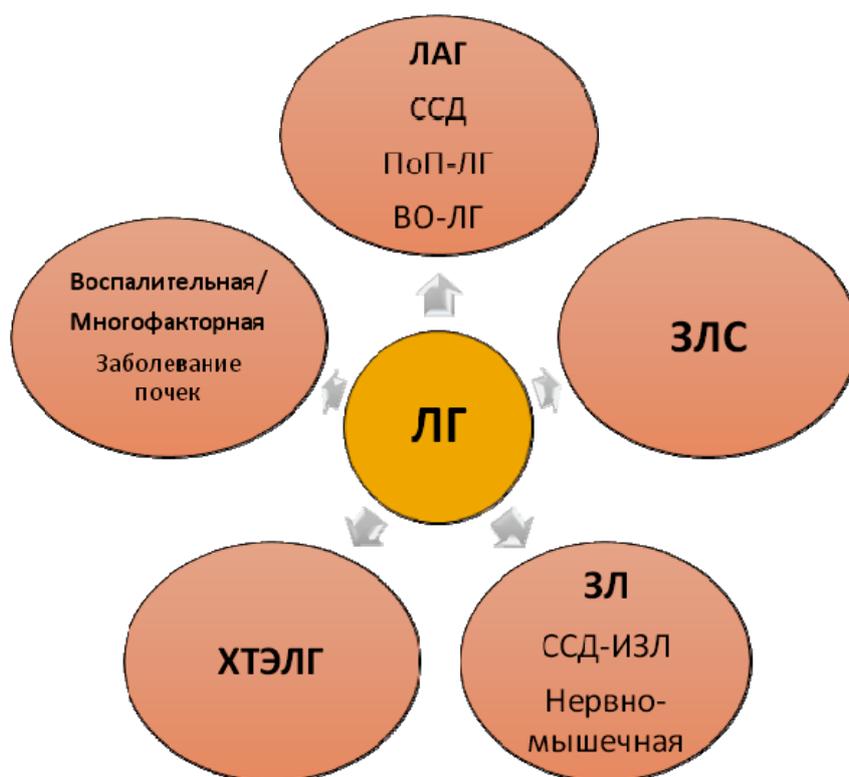


Рис. 1. Типы ЛГ при ССД

ЛГ-легочная гипертензия, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ПоП-ЛГ – портупульмональная гипертензия, связанная с первичным билиарным циррозом, ВО-ЛГ – вено-окклюзионная легочная гипертензия, ЗЛС – заболевания левых отделов сердца, ЗЛ – заболевания легких, ССД-ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, связанное с системной склеродермией, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Эпидемиология ЛАГ и влияние ее на прогнозы развития заболевания

ЛАГ встречается у 8-14% пациентов с ССД, при условии проведения КПОС; более высокие цифры заболеваемости ЛАГ (до 45% в некоторых исследованиях) обусловлены использо-

ванием эхокардиографии для диагностики данного состояния, которая имеет значительные ограничения в точности [3]. Факторы риска развития ЛАГ при ССД включают женский пол, более старший возраст при диагностике ССД, более длительный анамнез ССД и лимитированную форму заболевания (ранее известную как CREST синдром) [20, 21]. Из-за высокого риска развития ЛАГ при ССД рекомендуется скрининг: для этого может быть использован алгоритм DETECT, разработанный в недавно завершеном исследовании, который включает маркеры сыворотки крови, физиологические данные и эхокардиографические параметры [16]. Однако неизвестно, есть ли положительное влияние раннего обнаружения ЛАГ на исходы течения

болезни. В целом выживаемость пациентов с ССД-ЛАГ намного хуже, чем при других формах ЛАГ, в том числе при других СЗСТ-ЛАГ [25, 34].

У пациентов с ССД также может развиваться ЛГ, связанная с интерстициальным заболеванием легких (ССД-ИЗЛ), однако имеется мало данных, описывающих заболеваемость и распространенность ЛГ при ССД-ИЗЛ. Хотя наличие ИЗЛ при ССД в отсутствие ЛГ является предиктором плохого прогноза, выживаемость пациентов с ССД-ИЗЛ еще хуже, чем у пациентов с ССД в

сочетании с ЛГ [6]. В когорте из 59 пациентов с ССД-ЛГ, у 20 из которых было тяжелое ИЗЛ (определяемая как ОЕЛ <60% от должного или ОЕЛ 60-70% в сочетании с умеренным и тяжелым фиброзом легких на КТ высокого разрешения грудной клетки), наличие ИЗЛ приводило к пятикратному увеличению риска смерти по сравнению с ЛАГ [30]. Аналогичные 3-летние показатели выживаемости (47%) отмечались в другой когорте из 47 пациентов с ССД-ЛГ-ИЗЛ [6].

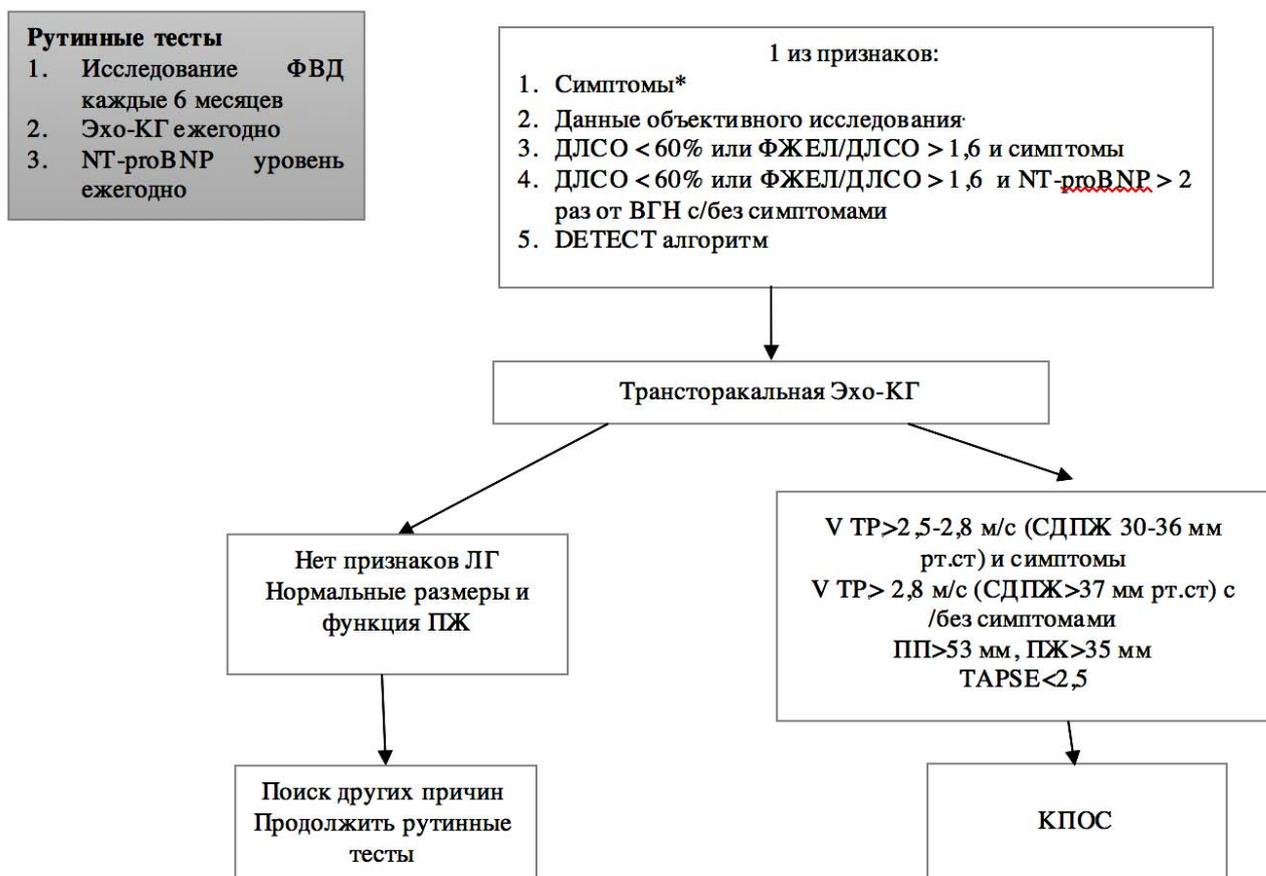


Рис. 2. Диагностический алгоритм ЛАГ-ССД

Примечание. * – одышка в покое или при физической нагрузке, слабость, синкопе, боль в груди, сердцебиение; ФВД – функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; Эхо-КГ – эхокардиография; ДЛСО - диффузионная способность легких оксида углерода; NT-проBNP - N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЛГ – легочная гипертензия; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия площади трикуспидального клапана; V TP- максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; СДПЖ – систолическое давление правого желудочка.

Терапия ССД-ЛАГ: общие рекомендации

В то время, как специфические методы лечения ЛАГ были изучены во многих рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), которые включали пациентов с ССД-ЛАГ, было проведено только одно исследование исключительно у пациентов с ССД-ЛАГ [8]. Так как в настоящее время нет одобренной терапии,

специфичной для терапии ССД-ЛАГ, согласно современным рекомендациям лекарственная терапия ССД-ЛАГ аналогична таковой при идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ). Ответ на терапию в краткосрочных исследованиях варьирует в зависимости от типа СЗСТ-ЛАГ, причем пациенты с ССД-ЛАГ демонстрируют самый худший ответ среди

пациентов с СЗСТ [7]. В когортных исследованиях наблюдалась более низкая выживаемость пациентов с ССД-ЛАГ по сравнению с другими формами СЗСТ-ЛАГ, что свидетельствует о более плохом ответе на терапию в этой популяции пациентов [7].

Для всех без исключения больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие влияния внешних факторов. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать условий возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным ЛГ следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные дозированные физические нагрузки, не вызывающие вышеуказанных симптомов, что способствует улучшению качества жизни и уменьшению тяжести клинической симптоматики. Существует широкая доказательная база использования реабилитационных программ при ЛАГ, имплементация которых приемлема для всех пациентов с ЛГ [15]. Кроме того, все пациенты с ЛГ должны придерживаться диеты с ограничением потребления натрия, ежедневно проводить мониторинг массы тела.

Несмотря на отсутствие конкретных данных по поводу ведения пациентов с ССД-ЛАГ, современные руководства рекомендуют использовать оксигенотерапию у пациентов с гипоксией в покое или при физических нагрузках $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., диуретики для пациентов с отеками или выраженной правожелудочковой сердечной недостаточностью (ПСН) [15, 36]. Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных с ЛГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации, хотя специальные РКИ до настоящего времени не проводились. Право выбора конкретного препарата остается за клиницистами. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного давления. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Профилактика инфекционных заболеваний является крайне важной задачей для больных ЛГ. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции.

Возникновение пневмонии усугубляет течение ЛГ и является причиной смертельных исходов у 7% больных ЛГ [15].

Беременность, роды, заместительная гормональная терапия в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности у этой категории больных. Всем пациенткам с ЛГ репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. Взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и возникновением ЛГ в значительном числе исследований доказать не удалось. У больных ЛГ более предпочтительно использование не содержащих эстрогены контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации [36]. Заместительная гормональная терапия показана пациенткам ЛГ в постменопаузе лишь при выраженных климактерических симптомах при условии достижения адекватного контроля системы свертывания крови [20, 21].

Больные ЛГ высокочувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия требует быстрого эффективного лечения. У больных ЛГ с выраженной гипоксией, например на фоне легочно-системных шунтов, возникает вторичный эритроцитоз. При уровне гематокрита более 65% и наличии симптомов, указывающих на повышенную вязкость крови (головные боли, нарушение концентрации внимания), показаны кровопускания [7].

Антикоагулянты в терапии ЛАГ

ЛАГ ассоциируется с повышенным тромбообразованием, нарушением коагуляции и фибринолиза, исходя из этого, терапия антикоагулянтами обоснована у таких больных. Однако в контролируемых проспективных исследованиях не было обнаружено терапевтического потенциала антикоагуляции при ЛАГ.

В современных рекомендациях антикоагулянты рекомендуются пациентам с ИЛАГ. Так, в рекомендациях по лечению ЛГ ACCF/AHA 2009 рекомендуется антикоагуляция варфарином с международным стандартизованным соотношением (МНО) 1,5-2,5 у пациентов с ИЛАГ, ссылаясь на одно проспективное и два ретроспективных неконтролируемых исследования [1], рекомендации ESC/ERS 2015 года для диагностики и лечения легочной гипертензии [15] также рекомендуют антикоагуляцию для этой популяции пациентов, особенно при приеме анорексигенных препаратов, но целевой уровень МНО составляет 2,0-3,0. Такая терапия обоснована

высокой распространенностью тромбоза *in situ* при гистопатологической оценке ткани легких у пациентов с ИЛАГ. Однако использование этой группы препаратов не рекомендуется пациентам с ССД-ЛАГ [21]. Недавнее крупное ретроспективное исследование относительно эффективности антикоагулянтов при ССД-ЛАГ показало значительную тенденцию к неблагоприятным исходам у таких пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, по сравнению с теми, кто ими не лечился (ОШ 1,82, 95% ДИ 0,94-3,54, $p=0,08$) [4]. Некоторые эксперты склонны не проводить антикоагуляцию пациентам с ССД-ЛАГ, исходя из опасений относительно повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения из сосудистых эктазий, которые являются характерным признаком ССД [21]. Хотя распространенность тромбоза *in situ* у пациентов с ИЛАГ высока, эти поражения менее часты у пациентов с ССД-ЛАГ [29].

Большинство исследователей склоняется к использованию оральной антикоагулянтной терапии у пациентов с ИЛАГ и воздерживается от назначения препаратов данной группы у пациентов с ССД-ЛАГ [4]. При других формах ЛГ решение о назначении антикоагулянтов должно в каждом случае приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/эффективность.

Противовоспалительные препараты

Воспаление является ключевым медиатором в патогенезе ССД, и недавние наблюдения выявили воспалительный характер в патогенезе ЛАГ. Гистологически периваскулярные воспалительные инфильтраты наблюдаются вокруг плексиформных поражений при ЛАГ [7], но не вокруг интактных легочных сосудов, что подразумевает активное воспаление как ключевой фактор патогенеза болезни. ССД-ЛАГ описана как прототипическое воспалительное заболевание, характеризующееся аутоантителоподобным повреждением эндотелиальных клеток, повышенным высвобождением цитокинов и повышенной экспрессией генов, участвующих в воспалительном ответе. У пациентов с другими формами СЗСТ, ассоциированными с ЛАГ (системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани), было продемонстрировано улучшение ФК, гемодинамических показателей и выживаемости в ответ на противовоспалительное лечение циклофосфамидом и преднизолоном [20, 21].

К сожалению, подобный ответ на иммуносупрессивную терапию не наблюдается у пациентов с ССД-ЛАГ. Учитывая отсутствие доказательной эффективности и потенциально

неблагоприятное воздействие высокодозной или долгосрочной иммуносупрессивной терапии, эти препараты обычно не используются для пациентов с ССД-ЛАГ. В частности, риск склеродермического почечного кризиса с применением высоких доз стероидов настораживает в отношении его использования в этой популяции пациентов [11, 21].

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) обычно назначаются пациентам с ССД для лечения синдрома Рейно, однако роль этих препаратов в лечении ССД-ЛАГ минимальна. Показанием к назначению БКК при ССД-ЛАГ является положительный вазореактивный тест при КПС. Вазореактивность определяется как снижение среднего артериального давления в легочной артерии, по меньшей мере, на 20% и/или более чем на 10 мм рт. ст., и/или менее 40 мм рт. ст. без снижения СИ или увеличения давления заклинивания в легочных капиллярах в ответ на вазодилататор короткого действия, такой как вдыхаемый оксид азота. Данный результат можно обнаружить только у небольшого количества пациентов с ИЛАГ (~ 12%) и примерно у 1% пациентов с ССД-ЛАГ [21, 28].

Согласно исследованию Stibbon O. et al., оральные формы БКК (нифедипин, дилтиазем), назначаемые в высоких дозах, оказались эффективными при долгосрочном приеме у небольшого числа пациентов с ИЛАГ (<7%), которые демонстрируют острую вазодилатацию в ответ на оксид азота, эпопростенол или аденозин во время гемодинамического тестирования [28]. К сожалению, подавляющее большинство пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ (> 97%), не реагируют на вазодилатацию при гемодинамическом тестировании. Кроме того, менее 1% пациентов с ЛАГ, обусловленной СЗСТ, принимающих лечение БКК, имеют устойчивый ответ через 1 год. Примерно у половины пациентов, первоначально ответивших на БКК, вазореактивность будет уменьшаться с течением времени [18].

Титрование дозы препарата должно проводиться постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимой. Иногда системная гипотония, отеки голеней и стоп препятствуют увеличению дозы. Назначение дигоксина и/или диуретиков в некоторых случаях позволяет справиться с побочными эффектами антагонистов кальция.

Терапия антагонистами кальция показана: пациентам с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O₂ венозной крови

более 63% и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. и с положительным ответом на вазореактивный тест. Пациенты, наилучшим образом реагирующие на назначение антагонистов кальция, как правило, демонстрируют снижение давления в легочной артерии и ЛСС до 50% от исходного, а часто до нормальных значений.

У пациентов с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O₂ венозной крови более 63% и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. и с отрицательной вазореактивностью назначение БКК малоэффективно и может вызвать побочные эффекты.

При сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O₂ венозной крови менее 63% и/или давлением в правом предсердии более 10 мм рт. ст. БКК абсолютно противопоказаны.

Простагландины

Простациклин, продуцируемый эндотелиальными клетками, является мощным сосудорасширяющим средством, ингибирует агрегацию тромбоцитов и эффективно предотвращает высвобождение факторов роста из эндотелиальных клеток, тромбоцитов и макрофагов [21], воздействуя на многие фундаментальные аномалии при ЛАГ. Известны такие простациклины, как эпопростенол, трепростинил, илопрост, подкожные (трепростинил), ингаляционные (илопрост, трепростинил) и пероральные (трепростинил, берапрост).

Эпопростенол был одобрен FDA в 1995 году для непрерывной инфузионной внутривенной терапии ИЛАГ функционального класса (ФК) III-IV ВОЗ, наследственной ЛАГ (НЛАГ), СЗСТ-ЛАГ. Доказано, что непрерывная внутривенная инфузия эпопростенола обеспечивает устойчивое улучшение переносимости физической нагрузки, уменьшение ЛСС, СрДЛА и качества жизни у пациентов с ЛАГ [19]. Внутривенную терапию эпопростенолом рассматривают как терапию первой линии при тяжелой ЛАГ IV ФК ВОЗ, ССД-ЛАГ, а у некоторых пациентов - в качестве терапии перед трансплантацией легких или альтернативой ей [27, 31].

Эпопростенол ассоциировался с улучшением выживаемости у пациентов с ИЛАГ ФК III – IV ВОЗ в течение 12-недельного периода лечения по сравнению с контрольной группой [14]. Однако в исследовании McLaughlin et al. у пациентов с ССД-ЛАГ, получавших эпопростенол, не было уменьшения уровня смертности, в отличие от пациентов с ИЛАГ [2, 31], что, вероятно, связано с мультиорганным поражением при ССД. Badesch D.V. et al. [8] провели

первое крупномасштабное открытое рандомизированное многоцентровое исследование для оценки эффективности непрерывной инфузии эпопростенола для лечения 111 пациентов ССД-ЛАГ с умеренной или тяжелой склеродермией. После 12 недель терапии пациенты, рандомизированные в группу эпопростенола, показали улучшение гемодинамических параметров, ФК и достигли 6-минутный тест ходьбы (6МТХ) на 108 метров больше, чем в группе контроля, но улучшения уровня выживаемости также не было получено.

Проспективное, неконтролируемое открытое исследование внутривенного эпопростенола у пациентов с ССД-ЛАГ продемонстрировало 1-летнюю выживаемость у 71% и 3-летнюю выживаемость у 48% пациентов [20]. Такие же результаты были получены при приеме оральных форм. Но по сравнению с пациентами с ИЛАГ, получавшими эпопростенол, выживаемость пациентов с ССД-ЛАГ, принимавших этот же препарат, была хуже [20]. К сожалению, терапия обременительна из-за короткого периода полураспада эпопростенола и нестабильности его при температуре окружающей среды. Необходимость частого смешивания, использование пакетов льда особенно не удобно для пациентов со склеродактилией и синдромом Рейно. Кроме того, внутривенный эпопростенол требует непрерывной инфузии через выделенный постоянный центральный венозный катетер, что приводит к увеличению риска тромбоэмболических осложнений и связанных с катетером инфекций. Наконец, резкое прекращение терапии может привести к немедленной легочной вазоконстрикции, потенциально смертельному побочному эффекту.

Чтобы смягчить некоторые из этих осложнений, был разработан трепростинил, трициклический бензидиновый аналог эпопростенола. Трепростинил имеет три способа введения: подкожный, внутривенный и ингаляционный. Для подкожного и внутривенного введения трепростинил был одобрен в FDA 2002 году, применяется для II-IV ФК ВОЗ ИЛАГ, НЛАГ, при врожденных легочных шунтах и СЗСТ-ЛАГ. Трепростинил стабилен при температуре окружающей среды и имеет более длительный период полураспада, чем эпопростенол, получен в виде непрерывной подкожной инфузии (устраняющей потребность в постоянном катетере) [27]. Во время 12-недельного исследования у пациентов с различными формами ЛАГ препарат приводил к уменьшению одышки, увеличению

физической работоспособности и улучшенной гемодинамике [2, 23, 32].

Около 90 пациентов с различными типами СЗСТ-ассоциированных ЛАГ были включены в большое рандомизированное клиническое исследование подкожного введения трепростинила. Oudiz R.J. [33] и его коллеги наблюдали клиническую эффективность с уменьшением показателей одышки, улучшением функциональной способности и гемодинамики, хотя различия в 6МТХ между группами лечения и плацебо имели пограничную статистическую значимость (25 м, $p=0,055$).

Что касается внутривенной формы введения трепростинила, то в небольшом открытом исследовании пациентов с ЛАГ Tapson V.F. et al. при непрерывной внутривенной инфузии трепростинила у 16 пациентов обнаружили значительное улучшение переносимости физической нагрузки, уменьшение выраженности клинических симптомов, ФК [23, 24]. Были достигнуты первичная конечная точка: улучшение 6МТХ – с увеличением до 82 м, а также вторичные конечные точки – улучшенные показатели гемодинамики и уменьшения степени одышки. Несмотря на то, что требуется центральный венозный катетер, препарат имеет несколько преимуществ, включая стабильность при температуре окружающей среды и менее частое перемешивание, что привлекает для лечения пациентов с ССД-ЛАГ. Однако в сравнительном анализе эпопростенола и трепростинила последний показал эффективность в два раза большей дозировке [19]. Наиболее распространенным побочным эффектом подкожного трепростинила является боль на месте подкожного введения.

Трепростинил также доступен в ингаляционной форме. В 2011 году McLaughlin V.V. et al. [2] опубликовали результаты трех пилотных исследований, оценивающих гемодинамические эффекты ингаляционного трепростинила в общей сложности у 123 пациентов с ИЛАГ. Исследование показало, что максимальные эффекты трепростинила и илопроста на ЛСС были сопоставимы, однако эффект трепростинила длился дольше ($p<0,0001$). Группа трепростинила проявляла устойчивое увеличение сердечного выброса без снижения системного артериального давления. Ни один препарат не повлиял на газообмен. Пероральная форма трепростинила была недавно одобрена для использования у пациентов с ЛАГ на основании результатов нескольких рандомизированных клинических исследований [13, 21]. Однако, в целом, влияние на улучшение переносимости

физических нагрузок кажется пограничным и менее выраженным, чем у других препаратов простаглицина, влияние на пациентов с СЗСТ-ЛАГ неясно. Независимо от способа введения трепростинил вызывает типичные простаглицидные побочные эффекты: боль в челюсти, головную боль, боль в груди, приливы, тошноту и диарею.

Существует еще несколько аналогов простаглицина, которые в настоящее время могут использоваться при лечении ЛАГ и изучены при СЗСТ-ЛАГ. Илопрост выпускается в двух формах – внутривенной и ингаляционной. Внутривенный илопрост изучался у пациентов с СЗСТ без ЛАГ для лечения поражения периферических сосудов, эффект был значительный, кроме того улучшалась переносимость физических нагрузок и гемодинамика по сравнению с исходными значениями [12, 32]. Исследования ингаляционной формы илопроста при различных формах ЛАГ, включая СЗСТ-ЛАГ, продемонстрировали значительное улучшение ФК, переносимости физических нагрузок и гемодинамики по сравнению с плацебо [17].

Не было проведено никаких исследований или конкретных анализов подгрупп по эффективности вдыхаемого илопроста при ССД-ЛАГ. Эффективность вдыхаемого илопроста обусловлена частотой ингаляций, с которой лекарство должно быть дозировано; многие пациенты не могут или не хотят принимать лекарство 6-9 раз в день, как это необходимо. Ингаляционные препараты можно использовать в качестве вспомогательной терапии у пациентов, которые физически неспособны поддерживать парентеральную терапию простаглицлином [32].

Недавнее большое клиническое исследование, посвященное изучению эффекта оральной формы селексипага, препарата-агониста простаглицлиновых рецепторов для пациентов с медленно прогрессирующей ЛАГ II-III ФК в качестве моно- и комбинированной терапии, показало уменьшение риска госпитализации таких пациентов [22]. Его стабильность и относительно длительный период полураспада обеспечивают удобства по сравнению с традиционной терапией простаглицидами. Подобно простаглицидным аналогам, селексипаг имеет дозозависимый профиль побочных эффектов, который включает тошноту, рвоту, диарею, головную боль и мышечно-скелетную боль [9]. Хотя селексипаг предлагает отличные фармакологические преимущества перед другими агентами для лечения ЛАГ, необходимо учитывать проблемы стоимости и доступности препарата. В то время как предварительные

результаты показывают эффективность этого агента при ЛАГ в целом, в популяции СЗСТ-ЛАГ исчерпывающие результаты еще не опубликованы.

Берапрост – первый химически стабильный и орально активный аналог простаглицлина. В РКИ, которое проводилось в Европе, и во втором РКИ, которое проводилось в США, было показано улучшение переносимости нагрузки, наблюдаемое в течение 3-6 месяцев. Улучшения гемодинамики или положительных результатов в отношении исходов не было, оценка эффективности у пациентов в ССД-ЛАГ не проведена ни в одном РКИ. Наиболее распространенными нежелательными эпизодами являлись головная боль, покраснение, боль в челюстях и диарея [10, 12, 11].

Простаглицлины из-за их быстрого сосудорасширяющего действия могут потенцировать

острый отек легких у пациентов с веноокклюзионной болезнью (ВОБ). Поскольку распространенность ВОБ у пациентов с ССД-ЛАГ достаточно высока, особое внимание необходимо уделять титрованию доз простаглицлинов в этой группе пациентов во время начала терапии [36]. Таким образом, в то время как в целом простаглицлины обеспечивают эффективную симптоматическую ремиссию и улучшают толерантность к физической нагрузке у пациентов с ССД-ЛАГ, следует проявлять особую осторожность при их использовании.

Из этой группы препаратов для лечения ССД-ЛАГ в Украине зарегистрирован и используется ингаляционный илопрост (Вентавис).

(Продолжение в следующем номере).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association / V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badesch [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, N 17. – P. 1573-1619. PM ID: 19389575
2. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial / V.V. McLaughlin, R.L. Benza, L.J. Rubin [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55, N 18. – P. 1915-22.
3. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension / N. Galie, A. Manes, L. Negro [et al.] // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30, N 4. – P. 394-403.
4. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPETE) / K.M. Olsson, M. Delcroix, H.A. Ghofrani [et al.] // Circulation. - 2014. – Vol. 129, N 1. – P. 57-65.
5. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease / D. Launay, M. Humbert, A. Bereznice [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140, N 4. – P. 1016-1024
6. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era / R. Condliffe, D.G. Kiely, A.J. Peacock [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2009. – Vol. 179, N 2. P. 151-157.
7. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial / D.B. Badesch, V.F. Tapson, M.D. McGoon [et al.] // Ann Intern Med. – 2010. – Vol. – 132, N 6. – P. 425-434.
8. Current Clinical Management of Pulmonary Arterial Hypertension / R.T. Zamanian, K.T. Kudelko, Y.K. Sung [et al.] // Circ Res. – 2014. – Vol. 115, N 1. – P. 131–147. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303827
9. Duggan S.T. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension / S.T. Duggan, S.J. Keam, C.B. Burness // Am J Cardiovasc Drugs. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 73-80. doi: 10.1007/s40256-016-0
10. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo controlled trial / N. Galie, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 39. – P. 1496-1502.
11. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series / G. Montanelli, L. Beretta, A. Santaniello, R. Scorza // Clin Exp Rheumatol. – 2013. – Vol. 31, N 76. – P. 135-139.
12. Effect of treatment with iloprost with or without bosentan on nailfold videocapillaroscopic alterations in patients with systemic sclerosis / V. Cestelli, A. Manfredi, M. Sebastiani [et al.] // Mod Rheumatol. – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 110-114. doi: 10.1080/14397595.2016.1192761.
13. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial / Z.C. Jing, K. Parikh, T. Pulido [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127, N 5. – P. 624-633.
14. Epoprostenol sodium for treatment of pulmonary arterial hypertension / Y. Saito, K. Nakamura, S. Akagi, [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2015. – Vol. 11. – P. 265-270.
15. ESC/ERS guidelines 2015 for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for

Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 67-119.

16. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study / J.G. Coghlan, C.P. Denton, E. Grunig [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73, N 7. – P. 1340-1349.

17. Inhaled iloprost for therapy in pulmonary arterial hypertension / R. Ewert, S. Gläser, T. Bollmann, C. Schäper // *Expert Rev Respir Med.* – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 145-52.

18. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension / D. Montani, L. Savale, D. Natali [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, N 15. – P. 1898-1907.

19. Long-term survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol / D.B. Badesch, M.D. McGoon, R.J. Barst [et al.] // *J Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, N 10. – P. 2244-2249.

20. Mathai S.C. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. In: Dellaripa PF, Fischer A, Flaherty KR, editors. *Pulmonary manifestations of rheumatic diseases: a comprehensive guide* / S.C. Mathai, L.K. Hummers // 1st ed. New York: Springer. – 2014. – P. 139-166.

21. Mathai S.C. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases / S.C. Mathai, P.M. Hassoun // *Heart Fail Clin.* – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 413-425.

22. Noel Z.R. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension / Z.R. Noel, K. Kido, T.E. Macaulay // *Am J Health Syst Pharm.* – 2017. – Vol. 74, N 15. – P. 1135-1141. doi: 10.2146/ajhp160798.

23. 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 / V.F. Tapson, F. Torres, F. Kermeen [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 142, N 6. – P. 1383-1390.

24. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial / V.F. Tapson, Z.C. Jing, K.F. Xu [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, N 3. – P. 952-958.

25. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry / M. Humbert, O. Sitbon,

A. Chaouat [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173, N 9. – P. 1023-1030.

26. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial / V.F. Tapson, M. Gomberg-Maitland, V.V. McLaughlin, R.L. Benza, A.C. Widlitz, A. Krichman // *Chest.* – 2006. – Vol. 129, N 3. – P. 683-688.

27. Sitbon O. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension / O. Sitbon, M. Humbert, X. Jais // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, N 23. – P. 3105-3111.

28. Stash J.P. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease / J.P. Stasch, P. Pacher, O.V. Evgenov // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, N 20. – P. 2263-2273.

29. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease / S.C. Mathai, L.K. Hummers, H.C. Champion [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60, N 2. – P. 569-577.

30. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy / V.V. McLaughlin, A. Shillington, S. Rich [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 106, N 12. – P. 1477-82.

31. The safety of iloprost in systemic sclerosis in a real-life experience / S. Bellando-Randone, C. Bruni, G. Lepri [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2018. – Vol. 37, N 5. – P. 1249-1255. doi: 10.1007/s10067-018-4043-0.

32. Torres F. Treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension / F. Torres, L.J. Rubin // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2013. – Vol. 11, N1. – P. 13-25. doi: 10.1586/erc.12.160.

33. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease / R.J. Oudiz, R.J. Schilz, R.J. Barst [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 126, N 2. – P. 420-427.

34. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry / L. Chung, H.w. Farber, R. Benza R [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 146, N 6. – P. 1494-1504.

35. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, M.A. Gatzoulis, I. Adatia [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 25. – P. 34-41.

36. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension / N. Galie, P.A. Corris, A. Frost [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 25. – P. 60-72.

REFERENCES

1. Mc Laughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1573-619. PMID: 19389575.

2. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1915-22. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.027

3. Galie N, Manes A, Negro L. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(4):394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022

4. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526
5. Launay D, Humbert M, Berezne A et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest*. 2011;140(4):1016-24. doi: 10.1378/chest.10-2473
6. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(2):151-7.
7. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425-34.
8. Zamanian RT, Kudelko KT, SungYK, et al. Current Clinical Management of Pulmonary Arterial Hypertension *Circ Res*. 2014;115(1):131-47. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303827
9. Duggan ST. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):73-80. doi: 10.1007/s40256-016-0
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;39:1496-502.
11. Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, Scorza R. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(76):135-9.
12. Cestelli V, Manfredi A, Sebastiani M et al. Effect of treatment with iloprost with or without bosentan on nailfold videocapillaroscopic alterations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):110-4. doi: 10.1080/14397595.2016.1192761
13. Jing ZC, Parikh K, Pulido T et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(5):624-33.
14. Saito Y, Nakamura K, Akagi S, et al. Epoprostenol sodium for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:265-70.
15. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. ESC/ERS guidelines 2015 for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
16. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-9.
17. Ewert R1, Gläser S, Bollmann T, Schäper C. Inhaled iloprost for therapy in pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(2):145-52. doi: 10.1586/ers.11.14
18. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1898-907.
19. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, et al. Long-term survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2244-9.
20. Mathai SC, Hummers LK. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. In: Dellaripa PF, Fischer A, Flaherty KR, editors. *Pulmonary manifestations of rheumatic diseases: a comprehensive guide*. 1st ed. New York: Springer. 2014;139-66.
21. Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Heart Fail Clin*. 2012;8(3):413-25.
22. Noel ZR, Kido K, Macaulay TE. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(15):1135-41. doi: 10.2146/ajhp160798
23. Tapson VF, Torres F, Kermeen F et al. 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*. 2012;142(6):1383-90.
24. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2013;144(3):952-8.
25. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
26. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006;129(3):683-8.
27. Torres F, Rubin LJ. Treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(1):13-25. doi: 10.1586/erc.12.160
28. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
29. Stash JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73.
30. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):569-77.

31. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106(12):1477-82.

32. Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, et al. The safety of iloprost in systemic sclerosis in a real-life experience. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1249-55. doi: 10.1007/s10067-018-4043-0

33. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*. 2004;126(2):420-7.

34. Chung L, Farber HW, Benza R et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest*. 2014;146(6):1494-504.

35. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):34-41.

36. Galie N, Corris PA, Frost A et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):60-72.

Стаття надійшла до редакції
07.08.2018



УДК 616.36-089.87-005.3-08-092.9:615.84

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3.147961>

О.П. Тернавський

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОАГУЛЯЦІЇ
ВИСОКОЕНЕРГЕТИЧНИМИ МЕТОДАМИ
ЗДІЙСНЕННЯ ГЕМОСТАЗУ
НА РЕЗЕКЦІЙНУ ПОВЕРХНЮ ПЕЧІНКИ
(експериментальне дослідження)**

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна
National Medical Academy of Postgraduate Education
Dorohozhytska str, 9, Kyiv, 04112, Ukraine
e-mail: oleksandrternavskiy@gmail.com*

Ключові слова: конвекційно-інфрачервона термохірургічна технологія, коагуляційний гемостаз, біполярна електрокоагуляція, високочастотна електрокоагуляція біологічних тканин, зони коагуляції, паренхіма печінки, експеримент

Ключевые слова: конвекционно-инфракрасная термохирургическая технология, коагуляционный гемостаз, биполярная электрокоагуляция, высокочастотная электрокоагуляция биологических тканей, зоны коагуляции, паренхима печени, эксперимент

Key words: convection-infrared thermosurgical technology, coagulation hemostasis, bipolar electrocoagulation, high-frequency electric welding of living biological tissues, coagulation zone, liver parenchyma, experiment

Реферат. Исследование влияния коагуляции высокоэнергетическими методами осуществления гемостаза на резекционную поверхность печени (экспериментальное исследование). Тернавский А.П. Особенность использования высокоэнергетических методов с целью осуществления гемостаза заключается в сложности сопоставления степени воздействия высокой температуры с достижением желаемого эффекта, в то же время чрезмерная температура в области воздействия приводит к формированию слоя карбонизованных тканей или их испарения. С целью проанализировать особенности изменений паренхимы печени после коагуляции высокоэнергетическими методами осуществления гемостаза был произведен эксперимент, который предусматривал выполнение резекции печени с коагуляцией резекционной поверхности, используя конвекционно-инфракрасную термохирургическую технологию в температурном режиме 600°C (КИТТ 600°C), биполярную электрокоагуляцию (БЭК) и высокочастотное электросваривание биологических тканей (ВЧЭС). В процессе исследования проанализированы результаты экспериментальных исследований на 25 беспородных