

УДК: 616.12-008.331.1 -071:615.03-08

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ТРУДНОЩІ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ, СУМНІВНІ ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

О.О.Яковлева, А.В.Шаюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, курс клінічної фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Легенева гіпертензія (ЛГ) вперше була описана в 1891 р. німецьким лікарем Ромбергом, він виявив на аутопсії виражений склероз дрібних легеневих артерій (ЛА) без ознак будь-якої патології серця і паренхіми легень. Ця хвороба, незважаючи на усі зусилля лікарів і дослідників, до цього часу залишається однією із найменш вивчених. ЛГ вважається підвищення систолічного тиску в ЛА вище 25 мм рт. ст. в спокої і вище 30 мм рт. ст. при фізичному навантаженні. В середині ХХ сторіччя виникла буквально "епідемія" ЛГ після неконтрольованого прийому аноректиків (препарати, що знижують апетит), коли в Європі та в Америці її жертвами стали тисячі жінок: статистично - із 10 хворих на легеневу гіпертензію - 8 жінок. Але це не свідчить про якусь особливу схильність легеневих судин у жіночої статі до органічних змін, хоча ЛГ частіше зустрічається у жінок із-за контролювання ними ваги тіла шляхом вживання аноректиків. ЛГ вражає переважно осіб молодого, працездатного віку і має швидкопрогресуючий характер, призводячи до смерті через 3-5 років від появи перших симптомів. Відомо більше 100 захворювань, при яких розвивається ЛГ, вона в цьому випадку є вторинною, тобто ускладненням основного захворювання. При есенціальній ЛГ причина її залишається невідомою, відповідно рекомендаціям ВООЗ (1961), це захворювання має назву "первина легенева гіпертензія" (ПЛГ) [Demedts, Delcroix, 2004].

Іноземні колеги визначають фактори ризику і умови для розвитку ЛГ, що (в залежності від ймовірності) поділяють на точно визначені, дуже вірогідні, можливі, сумнівні (табл.1). В основі патогенезу ЛГ лежить вазоконстрикція, яка призводить до гіпертрофії м'язевого шару судин легень. В початковому періоді формування зміни судин і підвищення тиску зворотні. В подальшому, якщо продовжується дія пускового механізму ЛГ і приєднуються інші патогенетичні фактори (тромбоз, запалення) - розвиваються стійкі органічні зміни в судинах легень (склероз, дистрофія) [Паливода, Кривенко, 1998].

Патогенетичні механізми ЛГ поділяють на анатомічні і функціональні.

До функціональних або "активних" механізмів належать: спазм легеневих артеріол при низьких значеннях pO_2 (альвеолярна гіпоксія) і високих цифрах pCO_2 в альвеолярному повітрі; підвищення тиску в лівому передсерді, в бронхіолах, альвеолах; підвищення вмісту в крові вазоактивних гуморальних речовин; збільшення хвилинного об'єму

серця; гіперволемія малого кола кровообігу; підвищення в'язкості кровообігу.

Таблиця 1. Фактори ризику і умови для розвитку легеневої гіпертензії [Demedts, Delcroix, 2004].

	Точно визначені	Дуже вирогідно	Можливо	Сумнівно
Ліки і токсини	Амінорекс, фенфлюрамі н, декс-фенфлюрамін	Амфетамін, L-тріптофан	Мето-амфітаміни, кокаїн, хіміопрепарати	Антидепресанти, оральні контрацептиви, лікування естрогенами, паління
Демографічні і медичні умови	Стать: жіноча	-	Вагітність, системна гіпертензія, спленектомія	Ожиріння
Захворювання	ВІЛ	Портальна гіпертензія, колагенози, синдром Ейзенменгера	Захворювання щитоподібної залози, гемоглобінопатії (серповидно-клітинна анемія, таласемія, сфероцитоз), хвороби накопичення глікогену (хвороба Бон Гірка), хвороби ліпідного обміну, спадкова геморагічна телеангіоектазія	-

До анатомічних або "пасивних" механізмів належать: закриття просвіту судин системи легеневої артерії в результаті емболії, тромбозів, запалення і облітерації; зтиснення судин легеневої артерії ззовні; значне зменшення джерела малого кола кровообігу в результаті пульмонектомії [Health, 1998; Demedts, Delcroix, 2004].

До теперішнього часу існують декілька класифікацій ЛГ, складених за різним принципом. Відомо, що гострі ЛГ завжди вторинні, вони є ускладненням різних патологічних станів. Звичайно, в клінічній картині цих хвороб синдром ЛГ не виступає на першій план і не потребує спеціального лікування. Легеневий артеріальний тиск нормалізується, як тільки зникають прояви основного захворювання. В 1998 році на Всесвітньому конгресі в Евіані (Франція) була запропонована нова діагностична класифікація ЛГ, яка відображує сучасні напрямки в розумінні ЛГ і дозволяє визначити подібні риси між есенціальною ЛГ (первинна ЛГ) і легеневою АГ з відомою етіологією.

Клінічна класифікація легеневої гіпертензії [Demedts, Delcroix, 2004].

1) Легенева артеріальна гіпертезія

- Первинна легенева гіпертензія: спорадична, сімейна (спадкова)
- Пов'язана з: колагенозами, спадковими системно-легеневими шунтами, портальною гіпертензією, ВІЛ, ліками і токсинами, анорексигенами

- Персистуюча легенева гіпертензія у новонароджених

2) Легенева венозна гіпертензія

- Ураження лівого передсердя і шлуночка

- Ураження клапанів лівого відділу серця

- Зовнішня компресія центральних легеневих вен

- фіброзуючі медіастеніти

- аденопатії і пухлини

- Легеневі венооклюзивні захворювання

3) Легенева гіпертензія, пов'язана із порушеннями респіраторної системи і (або) гіпоксемією:

- Хронічні обструктивні захворювання легень

- Інтерстиціальні захворювання легень

- Альвеолярна гіповентиляція

- Вроджені захворювання легень

- Альвеолярно-капілярна дисплазія

4) Легенева гіпертензія, пов'язана із хронічною тромбоемболічною хворобою:

- Тромбоемболічна обструкція проксимальних легеневих артерій

- Обструкція дистальних легеневих артерій:

- легенева емболія (тромб, пухлина, паразити, іно-родні речовини)

- тромбоз in situ

- серповидно-клітинна анемія

5) Легенева гіпертензія, викликана порушеннями васкуляризації легень:

- Запалення шистосомоз саркоїдоз

Гемангіоматоз легеневих капілярів В залежності від величини систолічного тиску в ЛА розрізняють чотири ступеня ЛГ: I - від 25 до 50 мм рт. (ст., II - 51-75 мм рт. ст., III - 75-110 мм рт. ст., IV - вище 110 мм рт. ст.

По характеру протікання виділяють: швидко прогресуюча, повільно прогресуюча і рецидивуюча ЛГ [Health, 1998]. Клінічні прояви ЛГ залежать від ступеня підвищення тиску в ЛА і характеру основного захворювання. При помірній вираженості ЛГ переважають симптоми основного захворювання. Наростання гіпертензії може, в свою чергу, призвести до зміни симптомів основного захворювання. Наприклад, у випадку відкритого артеріального потоку, при значному підвищенні тиску в ЛА зникає діастолічний шум, ослаблений систолічний; при мітральному стенозі із-за високої ЛГ (при розвитку "другого бар'єру") і зменшенні серцевого викиду може не вислуховуватись діастолічний шум.

Найбільш характерною і постійною скаргою є інспіраторна задишка, що виникає при фізичному і емоційному напруженні та пояснюється

фіксованим малим хвилинним об'ємом серця. Періодично задишка набуває характер пароксизмальної, особливо при емоційному стресі, тоді вона пов'язана з ще більшим підвищенням тиску в ЛА - виникає гіпертонічний криз в малому колі кровообігу. Характерними скаргами для пацієнта з ЛГ є слабкість, швидка втомлюваність, що наростають з прогресуванням захворювання. Запаморочення при фізичному зусиллі - ознака малого серцевого викиду, не здатного збільшуватись при навантаженні, завдяки зменшенню припливу крові до лівого серця. Цим же пояснюється і часто виникаючі болі в ділянці серця зжимаючого, зтискаючого характеру, інколи з типовою стенокардитичною іррадіацією, відміною яких є поєднання їх із задишкою. В патогенезі больового синдрому також мають значення виражена гіпертрофія правого шлуночка (ПШ), розтягнення ЛА з рефлекторним звуженням коронарних судин. Більш рідкими скаргами є сухий кашель, який пов'язаний з подразненням стінок бронхів збільшеним стовбуром ЛА, інколи зміни голосу (сиплість, хрипкість) із-за стиснення зворотного нерва і парезу голосової зв'язки.

При об'єктивному обстеженні підтверджуються ознаки низького серцевого викиду - блідість шкіри, холодні кінцівки, малий пульс, миготлива аритмія рідко можлива при ХОЗЛ і практично не буває у хворих з ПЛГ. АТ має тенденцію до зниження, хоча і не виключено його підвищення.

Ціаноз характерний для хворих із вадами серця, при ХОЗЛ з дихальною недостатністю. В таких випадках він має характер дифузного, часто поєднується з поліците-мією, змінами пальців у вигляді "барабанних паличок" і "часових скелець". При ПЛГ, післяемболічної ЛГ ціаноз в спокої може не виявлятися і навіть в розгорнутій стадії хвороби має периферичний характер.

При огляді і пальпації грудної клітини визначається пульсація правого шлуночка в III-IV міжребер'ї зліва у грудини, а у хворих на ХОЗЛ і у випадках правошлуночкової недостатності - в епігастральній ділянці. Часто при високому тиску в ЛА можна пальпаторно визначити акцентований II тон (симптом молоточка). Перкуторно межі серця збільшуються вправо.

Основною аускультативною ознакою ЛГ є акцент II тону над ЛА, що часто поєднується з діастолічним шумом Грехема-Стілла (шум відносної недостатності клапана ЛА). Нерідко у хворих з вираженим перенавантаженням правого передсердя (ПП) вислуховується IV тон (поєднується з "P-pulmonale" на ЕКГ), при розвитку пра-вошлуночкової недостатності, іноді визначається правошлуночковий ритм галопу. Над ЛА при розвитку її склерозу і дилатації вислуховується систолічний шум вигнання. Систолічний шум у грудини, інколи і на верхівці, виникає за рахунок відносної недостатності трьохстулкового клапана, він посилюється на вдиху (симптом Риверо-Корвало) і супроводжується позитивним венним пульсом на яремній вені [Паливода, Кривенко, 1998].

ЛГ будь-якого генезу може давати різні ускладнення, які нерідко починають домінувати в клінічній картині захворювання. Також як при артеріальній гіпертензії, при ЛГ можливий розвиток легенево-гіпертензивного кризу. Може виникнути недостатність клапану ЛА, її аневризма, кровохаркання і легенева кровотеча, тромбоз в системі ЛА, парез голосової зв'язки, відносна недостатність трьохстулкового клапану, порушення ритму і провідності, серцева недостатність.

"Підступність" ЛГ полягає в тому, що вище названі діагностичні критерії, об'єктивні дані і ускладнення виявляються пізно. В легених судинах, разом з так називаємими зворотними морфологічними змінами (гіпертрофія медії і адвентиції), визначаються і незворотні зміни (фіброз інтими, дилатаційні ураження, некротизуючий артеріїт). Отже і зменшується площа терапевтичного впливу. В середньому, від початку захворювання до його діагностики проходить 2 роки, приблизно такий же термін від моменту діагностики до смерті. Хоча і не заперечується роль звичайних методів діагностики ЛГ (ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографія ОГП, катетеризація серця і легених судин, визначення газового складу крові, біопсія легень), але наші закордонні колеги, порівняно з нами, давно звертаються до більш сучасних, точних, малоінвазивних методів, що дозволяють набагато раніше визначити ЛГ. До них відносять ангіографію, перфузійно-вентиляційну сцинтиграфію, магнітно-резонансну ангіографію, спрямовану (прицільну) візуалізацію тромба.

При легеневій ангіографії виконується катетеризація ПП і селективне введення низькоосмолярних контрастних речовин. Легеневі емболи, функціональні і незворотні зміни візуалізуються як дефект наповнення, "обірваність" судин. Даний метод дозволяє діагностувати патологію тільки на субсегментарному рівні, мікропорушення даним методом майже не діагностуються. Метод легеневої сцинтиграфії заключається в використанні радіоактивних мічених атомів, що виявляються гама-камерами. Перфузійна легенева сцинтиграфія полягає у в/в введенні макросполуки Th99 з альбуміном. Легені досліджуються у 6 проєкціях. Дефект перфузії виявляється як ділянка гіпо- або аперфузії. Метод є високоінформативним і на мікрорівні, до того ж він дозволяє дати якісні і кількісну характеристику перфузії і вентиляції легень на стадії зворотних змін судин. Основні вимоги діагностики - це малоінвазивність, мінімум ускладнень і шкоди здоров'ю, інформативність, своєчасність. Цим вимогам найбільше відповідає магнітно-резонансна ангіографія зі спрямованою візуалізацією тромба. Дані методи діагностики висвітлюють картину ЛГ ще на стадії зворотних змін, на мікрорівні.

Методи лікування ЛГ складні і різноманітні. Незалежно від причини ЛГ, усім хворим показано обмеження фізичних навантажень, щорічна вакцинація проти грипу і пневмококової інфекції, активне лікування легених інфекцій. Медикаментозне лікування ЛГ направлено на

основні патофізіологічні механізми її формування: вазоконстрикцію, проліферацію інтими і порушення згортання крові.

Ефективним і обґрунтованим вважається використання антагоністів кальцію. В ряді публікацій вказується на збільшення тривалості життя хворих з ПЛГ, що отримували антагоністи кальцію, порівняно з хворими, що не отримували їх [Rich et al., 1999]. Певні труднощі, пов'язані з призначенням антагоністів кальцію, як і інших вазодилатуючих агентів, при ПЛГ полягають в необхідності призначення як найбільших доз, так як тиск при цій патології підвищено в 3-4 рази і більше, порівняно з нормальними значеннями. В більшій мірі знижують легенево-судинний опір і тиск в ЛА препарати дігідропіридинового ряду, а саме ніфедипін. Важливо, що, порівняно з іншими вазодилататорами (гідралазін, діазоксид, каптопріл), ніфедипін знижує загальний легеневий опір, більш виражено, ніж системний опір, тобто викликає селективну дилатацію легневих судин. Пролонговані форми ніфедипіну (адалат-СА, осмоадалат, кор-інфарретард), а також препарати з тривалим періодом напіввиведення застосовують 1 раз на добу (фелодіпін, лацидіпін, амлодіпін). Окрім антагоністів кальцію дігідропіридинового ряду призначають бензодіазепіни (ділтіазем), перевагою яких є відсутність тахікардії, а недоліком - більш слабка дія, можливість збільшення гіпоксії (за рахунок розширення судин-анастомозів). При призначенні антагоністів кальцію хворим ЛГ необхідно дотримуватись слідуючих правил: дозу препаратів потрібно "титрувати", починаючи з невеликої, і постійно збільшувати, доводячи до максимально переносимої; для прогнозування ефективності терапії доцільно проводити "гостру" пробу з препаратом. Контроль здійснюється по ЕхоКГ. Критеріями позитивного результату вважають наступні: зниження легенево-судинного опору (ЛСО) більше ніж на 20%; підвищення серцевого викиду більше ніж на 10% одночасно зі зменшенням середнього тиску в легеневій артерії; зниження ЛСО більше ніж на 30% в поєднанні зі зниженням тиску в легеневій артерії більш ніж на 10%; зниження ЛСО більше ніж на 20%, що супроводжується зниженням співвідношення ЛСО/загальний периферичний опір (ЗПО).

В комплексному лікуванні ЛГ ізоптин має певні переваги перед препаратами інших груп. Верапаміл не викликає затримки рідини, не впливає на реакцію АТ, пов'язану з виконанням фізичного навантаження, а при першопочатково-нормальному або низькому рівні АТ не знижує його. Крім того, верапаміл покращує міокардіальну потребу в кисні і, впливаючи на гладенькі м'язи в'язевих судин, призводить до підвищення кровообігу в міокарді, він зменшує ЧСС (яка першопочатково підвищена практично у всіх хворих), не спричиняючи вираженого впливу на хвилинний об'єм. За кордоном застосування антагоністів кальцію все ж таки обмежено із-за незначної кількості пацієнтів, чутливих до лікування, некерованості і величини доз.

В той час як респіраторна функція легень в нормі і при різній патології досліджена достатньо добре, "не-респіраторна" функція цього органа вивчена не так ретельно. Легені приймають участь у метаболізмі і депонуванні біологічно-активних речовин (БАР), які мають вазоактивні властивості, збирають венозну кров зі всього організму, в якій є гормональні і інші активні речовини. Легені, завдяки значній кількості в їх ендотелії та альвеолоцитах ферментів біотрансформації, грають важливу роль в регуляції рівня цих речовин в артеріальному джерелі, підтримується оптимальний тонус легеневих судин, що визначають стан гемодинаміки малого кола кровообігу. Порушення утилізації ряду БАР може призвести до підвищення тону легеневих судин, в першу чергу, легеневих артерій м'язового типу, і розвитку ЛГ. Порушення "нереспіраторної" функції легень, вірогідно, є ключовим моментом в розвитку ПЛГ або ЛГ невідомої етіології [Дубилей с соавт., 1987; Сыромятниковасоавт., 1987].

Наприклад, при інвазивному дослідженні брали проби крові із правого і лівого шлуночків серця, нижньої порожнистої вени з метою визначення в отриманих пробах плазми вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1), стабільного метаболіту простацикліну-6, 6-кето-простагландину F₁₂ (6-кетоПТГГF₁₂) методом радіоімунологічного і радіо-ферментного аналізу: вміст ЕТ-1 в крові із ПШ вірогідно перевищував його середній рівень в крові із ЛШ, а також із нижньої порожнистої вени. Отже, в нормі відбувається утилізація ЕТ-1 в легенях, наслідком якої і є визначений градієнт його концентрації в крові, що притікає до легень і відтікає від них. У пацієнтів з ПЛГ середні концентрації ЕТ-1 в плазмі периферійної крові, із ПШ і ЛШ в значному ступені перевищують відповідні показники у здорових. Так, у хворих з ПЛГ вміст ЕТ-1 в периферійної крові в середньому був вище, ніж в крові із ПШ, більш ніж в 3 рази. Майже 6-кратне підвищення середньої концентрації ЕТ-1 спостерігали в групі хворих з ПЛГ порівняно зі здоровими в крові із ЛШ. Подібні результати можуть бути обумовлені додатковою продукцією ЕТ-1 в пошкоджених легеневих судинах і порушенням утилізації цього сильного вазоконстриктора в легенях [Чазова с соавт., 2000].

Таким чином, при ПЛГ вже на ранніх стадіях хвороби значно страждає функція легень, пов'язана з інактивацією і утилізацією БАР, що мають вазоспастичні властивості, в першу чергу ЕТ-1. В подальшому, по мірі прогресування захворювання, відбувається (не характерна як для нормальних умов) підвищена потреба легенями сильного вазодилататора простацикліна, яка, вірогідно, носить компенсаторний характер, але все ж таки не призводить до нормалізації судинного тону.

Відновлення балансу між вазоконстриктивними і вазодилатуючими БАР може бути логічним і результативним підходом до лікування ЛГ. Достовірно підтверджено ефективність поєднання препаратів з принципово різним механізмом вазодилатуючої дії - ПГЕ1 (з його комплексом

ефектів) і ісрадипіну, які активно пригнічують кальцієві потоки. Більш широке застосування за кордоном знайшов простациклін, який також інгібує коагуляцію крові шляхом дезагрегації тромбоцитів. Тривале в/в застосування простацикліну сприяє збільшенню дворічної виживаємості хворих з високою ЛГ до 80% (порівняно з 33% при традиційній терапії). Рекомендовані дози: 2-24 мг/кг/хв з можливим підвищенням в процесі лікування до максимально переносимих. Необхідне тривале неперервне введення препарату (максимально - декілька місяців). Побічними ефектами є діарея, артралгії, шкірна еритема. Препарат дорогий, застосовується більше при ПЛГ, особливо у випадках підготовки хворих до трансплантації комплексу серце-легені. Менш ефективний, але більш популярним в нашій країні препаратом є простагландин E1 (вазопро-стан, аппростан), який також потребує постійного в/в введення для підтримання вазодилатації, через спеціальну портативну помпу, поєднану з катетером Хікма-на, що знаходиться в підключичній вені. Частіше всього рекомендують початкову дозу 5-10 нг/кг/хв з по-слідуючим збільшенням до 30 нг/кг/хв, при якій ускладнення спостерігаються рідко. Для лікування ЛГ застосовують антагоністи ендотеліну (босептан, ситаксетан). Ведеться подальше вивчення дії препаратів і схем призначення лікування [Коноплева с соавт., 1999; Марты-нюк с соавт., 1997].

Нещодавно була показана можливість використання для лікування інгаляційного оксиду азота (NO). Інгаляційний NO відповідає уявленням про ідеальний препарат для терапії ПЛГ і є сильним вазодилатором, має селективну дію, тобто діє тільки на судини малого кола кровообігу і, відповідно, відсутні системні побічні ефекти. Ендогенний NO утворюється із L-аргініну за допомогою кальційзалежного ензиму NO-синтази III. Анатомічною "мішенню" NO є гладком'язеві клітини резистив-них судин (артерій і артеріол). Дифундуючи через альвеолярну мембрану, NO потрапляє в ці клітини, де він підвищує рівень цГМФ, що призводить до початку ланцюга реакцій, результатом яких є зниження тону-су гладких м'язів судин. Потім NO потрапляє в системний кро-вотік, де і відбувається його інактивація внаслідок зв'язування з оксигемоглобіном і утворення кінцевих продуктів - метгемоглобіна і нітратів. Концентрація NO, достатня для релаксації гладеньких м'язів судин, складає 10 М. Можна виділити основні кардіо- і ангіопротекторні ефекти нітратів у хворих з ЛГ: зниження опору судин легень і навантаження об'ємом ПШ внаслідок депонування крові в ємкісних судинах і зменшення венозного повертання крові до правих відділів серця (ефект "безкровного кровопускання"); зниження тиску в ЛП, легневих венах як наслідок зменшення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ на фоні розширення артеріальних судин і зниження загального периферійного опору судин; збільшення серцевого викиду і краще спо-роження ЛШ внаслідок зменшення пре- і постнавантаження.

Нітрати ефективні в будь-якому місці організму, де потрапляють у гладенькі м'язи, але особливо чіткий вазодилатуючий ефект спостерігають в системі кровообігу легень. Ендотеліальні клітини вен, порівняно з такими ж в артеріальних судинах, виробляють значно меншу кількість ендogenous NO, тому більш чутливі до спазмолітичної дії екзогенного NO. Для збільшення прохідності артерій, зменшення резистентності артеріол необхідно збільшення дози нітратів. При цьому подальше розширення вен не відбувається, оскільки максимальне збільшення їх діаметра спостерігають вже після введення невеликих доз нітратів. Використання інгаляційних нітратів призводить до ефекту лише в легневих судинах, тому що NO приєднується до гемоглобіну щільніше навіть за CO. Все це свідчить про перспективність використання фармакологічних особливостей нітратів у хворих з ЛГ. Знижуючи пре- і постнавантаження, нітрати здійснюють позитивний ефект на морфофункціональний стан міокарда, це основні медикаментозні засоби для купування гіпертензивного криза в малому колі кровообігу.

Новим досягненням є клонування ендотеліальної синтази, яка забезпечує місцевий синтез NO. Проведено ендотрахеальну інстиляцію рекомбінантного аденовірусу, що містить eNOS-ген щура (трансфекція), який може попередити розвиток ЛГ. Тому зусилля дослідників спрямовані на подовження життя генотрансформантів *in vivo*.

В комплексній терапії ЛГ широко застосовують антикоагулянти і антиагреганти. Із антиагрегантів найбільше поширення отримав аспірин (в добовій дозі 80-100 мг, тривало). Для зменшення побічної дії (подразнення слизової шлунково-кишкового тракту) краще застосовувати таблетки з кислотостійким покриттям, що розчиняється в кишківнику (аспірин-кардіо). Можна призначати також тиклопідин (тікпід) по 0,2-2 р/д. Із непрямих антикоагулянтів стандартом є варфарін (сінкумар або фенілін), які призначають під контролем рівня протромбіну). Альтернативою непрямим антикоагулянтам є низькомолекулярні гепарини (фраксіпарин, клексан, флагмін), до того ж в останні роки все більше підтверджується тромботична теорія розвитку ЛГ. Антикоагулянти непрямі дії дають ряд серйозних побічних дій, вимагають постійного контролю за вмістом протромбіну і розрахунку міжнародного нормалізованого відношення. Принциповою відмінністю низькомолекулярних гепаринів від нефракцінованого гепарину є те, що вони мають меншу молекулярну масу, зв'язуються лише з антитромбіном III і діють, інгібуючи утворення тромбіну. Це визначає їх високу протитромботичну активність при менш вираженій, ніж для гепарина, потребі в антитромбіні III, вони суттєво відрізняються від стандартного гепарину прекрасною біодоступністю в невеликих дозах і "прогнозуванням" антикоагулятивної відповіді при призначенні у фіксованих дозах. Препарат достатньо застосовувати 2 рази в день, без постійного контролю за показниками часу згортання крові, дає значно менше побічних дій, до того ж відмічено зменшення гіпертрофії середньої

м'язевої оболонки ЛА при ЛГ. Препарат в поєднанні з антагоністами кальцію є ефективним і добре переноситься при лікуванні ЛГ. Недоліком фраксіпарину можна вважати необхідність в/м введення.

Досліджень по застосуванню β -блокаторів при захворюваннях, що супроводжуються ЛГ, вкрай мало [Иродова с соавт., 2002]. Теоретично β -блокатори, і перш за все неселективні, можуть поглибити ЛГ як за рахунок блокади β_2 -рецепторів судин легень, що призводить до вазоконстрикції, так і може відбуватись відносно підвищення активності α -рецепторів в стінках артерій і артеріол легень. При гіперкатехоламіемії можливе посилення пресорних впливів на легенеve судинне джерело і поглиблення спазма прекапілярів малого кола, що, в кінцевому результаті, може призвести до підвищення тиску в легеневій артерії. Подібні зміни на практиці розвиваються при короткочасному призначенні β -блокаторів. Сприятлива дія β -блокаторів виявляється при їх тривалому застосуванні і пов'язана з гальмуванням еритропоезу і зменшенням ступеню вторинного еритроцитозу, властивого ЛГ. Ці зміни пояснюють блокадою β_2 -рецепторів кісткового мозку. Інше пояснення - це інгібування α -блокаторами кальцієвих каналів, активація яких супряжена з протеїнкіназою С. Найбільш доцільно використовувати β -адреноблокатори з додатковими α -блокуючими вазодилатуючими властивостями, з метою попередження можливої додаткової вазоконстрикції і зниження тиску в ЛА. Одним з таких препаратів є α_2 , β_1 , β_2 -адреноблокатор карведілол, який не збільшує кількість α -адренорецепторів, а по деяким даним, навіть знижує її. При цьому базальний і стимульований рівень цАМФ підвищується. Карведілол модулює зв'язання Gs-білка з рецепторами, не маючи внутрішньої симпатоміметичної активності, це призводить до ресинтезу бета-адренорецепторного комплексу, що проявляється у пацієнтів клінічним покращенням [Yoshikawa et al., 1996].

Хірургічне лікування при симпатоматичній ЛГ показано у хворих з набутими вадами серця. Для профілактики розвитку незворотніх змін в судинах легень при вроджених вадах (дефект міжшлуночкової перетинки і відкритий артеріальний проток) корекція повинна бути проведена в перший рік життя. У випадку неефективності медикаментозного лікування у хворих з високою ЛГ і незворотними в легенях (ПЛГ, вроджені вади в фазі синдрому Ейзенменгера) проводять трансплантацію комплексу "серце-легені" або трансплантацію одного-двох легень. Ці методи хірургічного лікування ЛГ не отримали широкого поширення із-за обмеженої кількості донорів, а також недоліку хірургічних стаціонарів, де можливі такі операції. Проводиться передсердна септоектомія за допомогою ендоваскулярної балонної технології, коли хворі резистентні до терапії вазодилататорами.

Висновки

1. Прогноз при ЛГ залежить від характеру і стадії основного захворювання, ступеня підвищення тиску в ЛА, зворотності змін судин

малого кола. Найбільш важкий прогноз для хворих з судинними формами ЛГ (ПЛГ). Вони часто помирають раптово на фоні легенево-гіпертонічного кризу. Але відомі випадки, коли тривалість життя від початку захворювання досягає 20 і більше років.

2. Великі сподівання пов'язують із залученням в клінічну практику нових антагоністів кальцію, антикоагулянтів, дезагрегантів. Перспективні напрямки в терапії ЛГ відкриють препарати новостворених груп: антогоністи рецепторів ангіотензину II, інгібітори тромбоксана, ендотеліну.

3. Перелік сучасних методів фармакологічної корекції легеневої гіпертензії не дозволяє досягти її зворотного розвитку та віддалити летальний кінець.