

Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии

И.Е. Чазова, С.Ю. Яровой, Н.М. Данилов

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое инвалидизирующее заболевание, характеризующееся повышением давления в легочной артерии (ЛА), повышением давления в правом предсердии и снижением сердечного выброса. Она объединяет несколько заболеваний: идиопатическую легочную гипертензию, наследуемую легочную гипертензию, ЛАГ, индуцированную приемом лекарств и токсинов, ЛАГ, ассоциированную с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистосомозом. При отсутствии лечения ЛАГ быстро приводит к развитию недостаточности правых отделов сердца и преждевременной смерти больных. Длительное время эффективной терапии ЛАГ не существовало. Однако в 1987 г. установлен положительный эффект от приема больших доз блокаторов кальциевых каналов у пациентов, которые «ответили» на их назначение в краткосрочном периоде, а в последние десятилетия разработаны и утверждены несколько групп специфических препаратов для лечения данной патологии: аналоги простаглицина и агонисты рецепторов простаглицина, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы. Современные исследования, посвященные терапии ЛАГ, основываются на последних данных о молекулярных механизмах передачи внутри- и межклеточных сигналов, действии гормонов и тканевых ферментов. Доступные результаты этих исследований позволяют предположить включение в ближайшем будущем в клинические рекомендации новых препаратов патогенетической терапии ЛАГ: ингибиторов рецепторной тирозинкиназы, ингибиторов Rho-киназы, иммуносуппрессантов и агонистов активиновых рецепторов 2-го типа, ингибиторов протеинкиназы C, ингибиторов ароматазы и антагонистов эстрогеновых рецепторов, ингибиторов поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы и бромодоменина белка 4, ингибиторов эластазы. Некоторые из препаратов уже прошли III фазу клинических испытаний (иматиниб), другие находятся на преclinical стадии или на испытаниях I-II фазы (олапариб, энзастаурин, элафин).

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, среднее давление в легочной артерии.

Для цитирования: Чазова И.Е., Яровой С.Ю., Данилов Н.М. Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 4–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000475

Evolution of pathogenetic therapy of pulmonary arterial hypertension

I.E. Chazova, S.Yu. Yarovoy, N.M. Danilov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe, disabling disease characterized by an increase pressure in the pulmonary artery (PA), an increase pressure in the right atrium, and a decrease of the cardiac output. It combines several diseases: idiopathic pulmonary hypertension, inherited pulmonary hypertension, PAH induced by medication and toxins, PAH associated with systemic diseases of connective tissue, HIV infection, portal hypertension, congenital heart defects, schistosomiasis. In the absence of treatment, PAH quickly leads to insufficiency of the right heart and premature death. An effective PAH therapy did not exist for a long time. However, in 1987 there was established a positive effect of taking large doses of calcium channel blockers in patients, who “responded” to their prescription in the short term, and in recently several groups of specific drugs have been developed and approved for the treatment of this pathology: prostacyclin analogues and prostacyclin receptors agonists, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors and soluble guanylate cyclase stimulators. Modern studies of treatment of PAH are based on the latest data of the molecular transmission mechanisms of intracellular and intercellular signals, the action of hormones and tissue enzymes. The available results of these studies allow to suggest the inclusion to clinical guidelines several new drugs for the pathogenetic treatment of PAH in the near future: receptor tyrosine kinase inhibitors, Rho-kinase inhibitors, immunosuppressants and type 2 activin receptor agonists, protein kinase C inhibitors, aromatase inhibitors and estrogen receptor antagonists, poly-(ADP-ribose)-polymerase inhibitors and bromodomain protein 4, elastase inhibitors. Some of the drugs have already passed the III phase of clinical trials (imatinib), others are at the preclinical stage or at the I-II phase tests (olaparib, enzastaurin, elafin).

Keywords: pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, mean pulmonary arterial pressure.

For citation: Chazova I.E., Yarovoy S.Yu., Danilov N.M. Evolution of pathogenetic therapy of pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 4–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000475

APЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
 ЛА – легочная артерия
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ХТЭЛГ – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия
 ЭТ-1 – эндотелин-1
 6MWD – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
 ALK-1 – активин-рецептор подобная киназа 1
 BMPR2 – рецептор костного морфогенного белка II типа
 BRD4 – бромодоменинный белок 4
 cGMP – циклический гуанозинмонофосфат
 EGF – эпидермальный фактор роста
 ENG – эндоглин

FGF – фибробластный фактор роста
 FHT – хрупкая гистициновая триада
 GC – гуанилатциклаза
 NO – оксид азота
 NOS – синтаза оксида азота
 NT-proBNP – терминальный прогормон мозгового натрийуретического пептида
 PARP – поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы
 PDE – фосфодиэстераза
 PDGF – тромбоцитарный фактор роста
 Ras – малые G-белки
 Rho – Ras-гомологичный

РТК – рецепторная тирозинкиназа
ТКИ – ингибитор рецепторной тирозинкиназы

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к числу редких, тяжелых заболеваний. Она объединяет несколько болезней: идиопатическую (первичную) легочную гипертензию, наследуемую легочную гипертензию, ЛАГ, индуцированную приемом лекарств и токсинов, ЛАГ, ассоциированную с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца, шистосомозом. Первые патолого-анатомические описания легочной гипертензии выполнены J. Klob (1865) и E. von Romberg (1891), а первое клиническое описание болезни сделал аргентинский врач A. Ayerza, именем которого в течение долгого времени называлось это заболевание.

Внедрение в клиническую практику катетеризации правых отделов сердца позволило изучить изменения гемодинамики, возникающие при ЛАГ: повышение давления в легочной артерии (ЛА), сопровождающееся увеличением давления в правом предсердии и снижением сердечного выброса. Стало очевидным, что в основе заболевания лежит сужение или спазм ЛА. Поэтому первыми препаратами, которые использовались для лечения данного заболевания, стали толазолин (антагонист α -адренергических рецепторов, обладающий вазодилатирующими свойствами) и ацетилхолин. Препараты на непродолжительное время снижали давление в ЛА, но для длительного лечения они оказались непригодны. Вот что написано в рекомендациях ВОЗ от 1973 г. по легочной гипертензии: «...первичная легочная гипертензия является почти всегда смертельной болезнью... В то время как ряд вазоактивных препаратов в острой пробе могут снижать давление в ЛА, длительная терапия с их применением оказалась неэффективной... Эффективная терапия неизвестна».

Тем не менее попытки снизить давление в ЛА и уменьшить значимо повышенное легочное сосудистое сопротивление, используя уже имеющиеся в арсенале врачей лекарственные средства, продолжались. В 1987 г. S. Rich и V. Brundage опубликовали работу, в которой показана эффективность применения больших доз блокаторов кальциевых каналов (до 720 мг в день дилтиазема, до 240 мг в день нифедипина). После их назначения в течение 1 года отмечено уменьшение гипертрофии правого желудочка по данным эхокардиографического исследования на фоне значимого улучшения клинического статуса. Применение блокаторов кальциевых каналов в течение 5 лет улучшало выживаемость тех пациентов, которые «ответили» на их назначение в краткосрочном периоде. Прошло уже несколько десятилетий с момента внедрения блокаторов кальциевых каналов в практику лечения пациентов с ЛАГ, а они и в последних рекомендациях остаются средствами выбора у «ответчиков» на острую пробу с вазодилатирующими препаратами.

К сожалению, число «ответчиков» среди пациентов с ЛАГ невелико – не более 25–30%. Стало очевидно, что необходимо создавать новые лекарственные препараты, кото-

рые влияют на патологические процессы («мишени»), лежащие в основе развития ЛАГ.

Одна из таких «мишеней» – «простациклиновый путь». Простациклин (простагландин I₂), выделен S. Moncada и J. Vane в 1976 г. Установлено, что этот энзим является мощным вазодилататором, который действует как на сосуды большого круга кровообращения, так и на ЛА, ингибирует агрегацию тромбоцитов, обладает антипролиферативным и инотропным эффектом. В результате проведенных исследований установлено, что содержание простациклина в крови у пациентов с ЛАГ снижено. В ряде работ определено, что в ЛА при этой патологии уменьшается его образование. Также выявлено снижение экспрессии рецепторов простациклина у пациентов с тяжелыми формами ЛАГ. Стало очевидным, что простациклин и его рецепторы играют очень важную роль в патогенезе ЛАГ.

В 1995 г. зарегистрирован синтетический простациклин – эпопростенол. Он до сих пор является одним из самых эффективных препаратов для лечения ЛАГ, но применение данного лекарственного средства ограничено необходимостью постоянного внутривенного введения для поддержания клинического эффекта вследствие ультракороткого периода действия (период полувыведения 3–6 мин). Кроме того, эпопростенол является термонестабильным и требует особых условий хранения. Побочные эффекты при его применении чаще всего связаны с работой помпы, с помощью которой он вводится: инфекции катетера (вплоть до сепсиса) и тромботические осложнения. К наиболее частым собственным побочным эффектам препарата относятся: головная боль, приливы, тошнота, диарея и системная гипотензия. В 2010 г. создана более стабильная форма эпопростенола. Но, несмотря на это, данный препарат до сих пор используется у пациентов III и VI функционального класса в качестве терапии второго-третьего ряда.

Разработка новых лекарств этой группы продолжилась, и в 2002 г. зарегистрирован аналог простациклина – трептостенил. Он более удобен в применении. Период полувыведения составляет от 2 до 4 ч, препарат термостабилен. Трептостенил применяется в ингаляционной форме, также существуют формы для подкожного и внутривенного введения и таблетированная форма препарата. Эффективность трептостенила подтверждена несколькими плацебо-контролируемыми исследованиями, которые показали его клиническую эффективность у пациентов с некоторыми формами ЛАГ. Побочные эффекты трептостенила аналогичны таковым у эпопростенола.

Другой аналог простациклина для перорального применения – берапрост – не получил широкого распространения. Это связано, очевидно, с его невысокой эффективностью по данным двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Единственный зарегистрированный в нашей стране препарат из класса простагландинов – илопрост. Он является синтетическим аналогом простациклина, период его полужизни составляет от 20 до 25 мин. Для лечения пациентов с ЛАГ одобрена только ингаляционная форма препарата.

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – д.м.н., академик РАН, проф., директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, руководитель отд. гипертонии; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Данилов Николай Михайлович – д.м.н., в.н.с. отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ORCID: 0000-0001-9853-9087

Контактная информация:

Яровой Сергей Юрьевич – аспирант отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; тел.: +7(903)728-37-22; e-mail: doctoryarvoy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1982-3061

Его внутривенная и таблетированная формы применяются при других заболеваниях. В исследовании AIR (рандомизированном плацебо-контролируемом) применение илопроста позволяло увеличить дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD) на 36 м по сравнению с группой плацебо, у 40% лечившихся активно улучшился функциональный класс. Следует отметить, что илопрост показал свою эффективность у пациентов не только с ЛАГ, но и с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) [1].

Самым молодым представителем этого класса ЛАГ-специфических препаратов является селексипаг. Он обладает уникальным механизмом действия, будучи селективным агонистом рецепторов простаглицина. Активные метаболиты селексипага имеют аффинность к рецепторам простаглицина, более чем в 130 раз превышающую их аффинность к другим простаглицидным рецепторам. Хотя селексипаг и его метаболиты по механизму действия близки к эндогенному простаглицину, они отличаются от него фармакологически. Поэтому селексипаг может стать альтернативой аналогам простаглицина, которые используются сейчас для лечения ЛАГ. Препарат используется в таблетированной форме. Профиль побочных эффектов селексипага аналогичен таковому для всех представителей данного класса. Препарат изучался в исследовании фазы IIa и показал по сравнению с плацебо хорошую эффективность. Исследование GRIPNON (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), в котором участвовали 1156 пациентов с ЛАГ, показало, что лечение селексипагом достоверно, на 40%, снижает риск смерти от любой причины или осложнений, связанных с ЛАГ (первичная конечная точка). Недавно препарат зарегистрирован в России.

Еще одна «мишень» для патогенетической терапии ЛАГ – система эндотелинов. Эндотелин-1 (ЭТ-1) открыт в 1988 г. Он является мощным вазоконстриктором; вырабатывается в сосудистой эндотелии, гладкомышечных клетках артерий и легочных фибробластах. ЭТ-1 приводит к ремоделированию сосудов, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию и пролиферацию фибробластов. Его эффекты опосредуются воздействием на два типа рецепторов: ЕТа и ЕТб. В норме ЕТб-рецепторы значительно не влияют на тонус сосудов, но проявляют вазодилатирующие свойства при повышении сосудистого тонуса. Серия работ как на животных моделях, так и у пациентов с ЛАГ наглядно продемонстрировала значимое повышение уровня ЭТ-1 при легочной гипертензии.

Первый представитель класса антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) – бозентан. Он разрешен к применению в 2001 г. в США и стал первым ЛАГ-специфическим препаратом, зарегистрированным в России. Бозентан является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов, действуя на ЕТа- и ЕТб-рецепторы. Препарат имеет очень богатую доказательную базу, подтверждающую его эффективность у разных категорий пациентов с ЛАГ: Study 351 и BREATHE 2 – у пациентов с идиопатической ЛАГ, BREATHE 1 – у больных с ЛАГ на фоне заболеваний соединительной ткани, BREATHE 3 и FUTURE 1 – у детей с ЛАГ, BREATHE 4 – у больных с ЛАГ и ВИЧ-инфекцией, BREATHE 5 – при синдроме Эйзенменгера. Наиболее значимыми побочными эффектами при назначении бозентана являются токсическое поражение печени с повышением уровней трансаминаз и тератогенное влияние. Поэтому при его применении рекомендуется ежемесячно определять уровень печеночных трансаминаз и проводить тест на беременность.

Стремление использовать более эффективный и безопасный препарат привело к созданию селективного в отношении ЕТа-рецепторов АРЭ амбризентана. Он зарегистри-

рован в 2007 г. Исследования ARIES 1 и ARIES 2, в которых изучалась эффективность различных доз препарата, показали эффективность амбризентана в отношении функционального класса, а в исследовании ARIES 1, в котором использовались большие дозы препарата, достоверно увеличивалось и время до клинического ухудшения. По сравнению с бозентаном, амбризентан реже приводил к значимому, превышающему верхние границы нормы в три раза, повышению уровней трансаминаз (0,2–0,8% к 11,2%). В то же время бозентан реже вызывал периферические отеки (9,6% к 28% при приеме амбризентана).

Другой селективный в отношении ЕТа-рецепторов АРЭ, ситакзентан, в 2010 г. запрещен к применению из-за вызываемого им необратимого повреждения печени, которое нельзя предсказать при ежемесячном контроле печеночных трансаминаз.

Более плодотворным оказалось создание неселективного АРЭ с улучшенным физико-химическим профилем, что включает усиленную тканевую пенетрацию, большую эффективность, большее сродство к эндотелиальным рецепторам. Таким препаратом стал маситентан, зарегистрированный в США в 2013 г., а позже зарегистрированный и в нашей стране. Маситентан изучался в исследовании SERAPHIN (многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III). Первичная конечная точка: время до развития 1-го клинического события или смерть по любой причине. Маситентан уменьшал риск возникновения первичной конечной точки на 30% при назначении в дозе 3 мг и на 45% при использовании 10 мг в сравнении с плацебо.

Кроме названных выше «мишеней» для ЛАГ-специфической терапии служит система оксида азота (NO). NO, известный также как «эндотелий-продуцируемый релаксирующий фактор», выделен в 1986 г. Он образуется в эндотелии и играет важную роль в регуляции кровяного давления и кровотока в сосудах. Его образование зависит от превращения L-аргинина в L-цитруллин, что катализируется NO-синтазой (NOS). Образовавшись в эндотелии, NO мигрирует к гладкомышечным клеткам и воздействует на гуанилатциклазу (GC), стимуляция которой повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) в сосудистых гладкомышечных клетках, что приводит к расслаблению сосудов. сGMP быстро гидролизует фосфодиэстеразами (PDE).

Ингибитор PDE 5-го типа силденафил изначально синтезирован для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца. Препарат оказался неудобным в применении – время его полужизни не превышало 4 ч, его нельзя было применять вместе с нитратами. В то же время выявлено его стимулирующее влияние на эректильную функцию, что послужило поводом для продвижения данного лекарственного средства для лечения эректильной дисфункции. В 1998 г. силденафил зарегистрирован для лечения эректильной дисфункции под названием «Виагра». Тем временем экспериментальные исследования, продемонстрировавшие повышенную экспрессию генов PDE 5-го типа в легких при легочной гипертензии, и другие работы, свидетельствующие о снижении продукции NO при этой патологии, побудили провести серию преclinical и клинических исследований с силденафилом. Силденафил изучался в крупном рандомизированном исследовании SUPER 1 и его продолжении – SUPER 2. Исследования доказали его эффективность и безопасность у пациентов с ЛАГ. В 2005 г. силденафил зарегистрирован под названием «Ревацио» для лечения пациентов с ЛАГ в дозе 20 мг 3 раза в день. В настоящее время силденафил является единственным препаратом данного класса, зарегистрированным в России.

В 2009–2010 гг. еще один представитель класса ингибиторов PDE 5-го типа – тадалафил – зарегистрирован по показанию «лечение ЛАГ». Его отличие от силденафила – более продолжительное действие (40 мг препарата принимается 1 раз в день). Изначально тадалафил также использовался для лечения эректильной дисфункции под названием «Сиалис», для лечения ЛАГ он производится под названием «Адцирка».

Как уже сказано выше, ключевую роль в образовании NO играет GC, поэтому проводились поиски лекарственных препаратов, которые бы могли ее стимулировать. В результате создан инновационный препарат, действующий на обмен NO посредством прямой активации растворимой GC как независимо от NO, так и в синергизме с ним. Это риосигуат, который обладает также антипролиферативными и антитромбоцитарными свойствами. Клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность риосигуата не только у больных с ЛАГ (исследование PATENT), но и при ХТЭЛГ (исследование CHEST). Препарат зарегистрирован и в нашей стране. Не исключено, что риосигуат заметно потеснит представителей класса ингибиторов PDE 5-го типа в лечении пациентов с легочной гипертензией [2]. В исследовании RESPIRE замена ингибиторов PDE 5-го типа на риосигуат у пациентов с ЛАГ при недостаточной эффективности первых привела к значительному улучшению их клинического статуса.

В настоящее время проводятся экспериментальные и клинические исследования с другими препаратами, действующими на новые, только что открытые «мишени» патогенеза ЛАГ.

Ингибиторы рецепторной тирозинкиназы (TKI)

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) – класс высокоаффинных рецепторов клеточной поверхности для различных факторов роста, гормонов и цитокиновых лигандов, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фибробластный фактор роста (FGF). Активация RTK приводит к увеличению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и эндотелиальных клеток в легкие. Неудивительно, что возможность влиять сразу на несколько молекулярных механизмов передачи сигнала привлекли внимание исследователей. Представителями TKI являются иматиниб, нилотиниб, сорафениб. Другой препарат из этой группы, дазатиниб, наоборот, способен индуцировать легочную гипертензию.

Иматиниб к 2016 г. прошел все фазы клинических испытаний (исследование IMPRES). В фазе III участвовало 202 пациента с тяжелой легочной гипертензией. Пациенты, получавшие иматиниб, показали значительное увеличение 6MWD, снижение среднего давления в ЛА и легочного сосудистого сопротивления, а также увеличение сердечного выброса.

Нилотиниб является еще одним TKI, который показывает даже большую эффективность и селективность в ингибировании тирозинкиназы BCR-ABL, чем иматиниб. Продемонстрировано предотвращение ангиопротекции на модели грызунов с системным склерозом. Тем не менее клиническое испытание II фазы, проведенное среди 23 пациентов, прекращено из-за серьезного побочного действия препарата на сердечно-сосудистую, дыхательную и гепатобилиарную системы и иногда – ухудшения течения легочной гипертензии.

Сорафениб – мультикиназный ингибитор, влияющий на рецептор PDGF, рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), протоонкогенные c-kit-рецепторы и Raf-киназы. На модели легочной гипертензии у мышей по-

казана его способность предотвращать изменения гемодинамики и ослаблять ремоделирование сосудов путем блокирования активации каскада митоген-активируемой протеинкиназы. В клиническом исследовании у 22 пациентов с легочной гипертензией применение сорафениба привело к небольшому увеличению толерантности к физическим нагрузкам без каких-либо изменений в сердечной функции, с хорошей переносимостью дозы 200 мг 2 раза в день. Основные отмеченные побочные эффекты – умеренная кожная реакция и алопеция.

Ингибиторы Rho-киназы

RhoA – небольшой мономерный G-белок, принадлежащий Ras-гомологичной (Rho) семье. RhoA и его субстрат Rho-киназа играют важную роль в патогенезе легочной гипертензии, опосредуя ремоделирование сосудов и вазоконстрикцию за счет влияния на сократимость гладкомышечных клеток, клеточную миграцию и адгезию.

В настоящее время единственный известный ингибитор Rho-киназы – фасудил. В 2018 г. в Китае проведено исследование на группе из 58 пациентов, которым внутривенно вводили фасудил. Отмечено большое количество положительных эффектов препарата – уменьшение уровня NT-проBNP, выраженности диастолической дисфункции миокарда, снижение среднего давления в ЛА и легочного сосудистого сопротивления, увеличение сердечного выброса и 6MWD. Дальнейшие изыскания направлены не только на уточнение эффективности и безопасности, но и на разработку препарата с замедленным высвобождением и другим путем введения.

Иммуносупрессанты и агонисты активиновых рецепторов II типа

Наблюдения последних лет выявили случаи развития легочной гипертензии при наличии мутации активин-рецептор-подобной киназы 1 (ALK-1), в том числе в сочетании с наследственной геморрагической телеангиэктазией. Эта мутация приводит к росту выработки VEGF, вследствие чего образуются артериовенозные мальформации и происходит гипертаскуляризация.

Рецептор костного морфогенного белка II типа (BMP2), вспомогательный рецепторный белок эндоглин (ENG) и ALK-1 являются мембраносвязанными рецепторными членами суперсемейства TGF- β , которые образуют структурно родственные полипептиды, регулирующие ряд биологических процессов, в том числе контроль клеточного цикла, эмбриогенез, рост, развитие и дифференцировку типов клеток. Общая и наиболее изученная модель передачи сигналов TGF- β требует связывания лиганда с конститутивно фосфорилированным рецептором типа II. Этот процесс вызывает превращение рецептора типа I с внутриклеточным киназным доменом рецептора типа II в активированный комплекс с последующим фосфорилированием рецептора типа II по сериновым и треониновым остаткам, расположенным в цитоплазматическом GS-доме. После активации рецептор типа I фосфорилирует специфические факторы транскрипции из семейства внутриклеточных медиаторов SMAD. Специфика ответа частично определяется активируемыми компонентами каскада. Например, взаимодействие рецептора типа I ALK-1 приводит к фосфорилированию рецепторов SMAD 1, 5 и 8. Менее хорошо охарактеризованные SMAD-независимые пути вместе со SMAD-зависимыми процессами могут дополнительно регулироваться экспрессией рецепторов типа III, таких как

ENG. Несмотря на отсутствие доказательств прямого взаимодействия между BMPR2 и комплексом ALK-1/ENG, существует обширная перекрестная связь между внутриклеточными сигнальными путями, активированными этими рецепторными комплексами. Например, передача сигналов через рецепторы ALK-1 и BMPR происходит через тот же набор регулируемых рецептором SMAD белков, которые образуют комплекс с ко-медиатором SMAD 4. Это способствует их транслокации в ядро клетки и регуляции транскрипции ограниченной группы генов в зависимости от типа клетки и передаваемого сигнала.

Иммуносупрессант такролимус способен активировать путь ALK-1, снижая концентрацию VEGF, а также активировать путь BMPR2, супрессированный при легочной гипертензии. В 2016 г. завершилась фаза II исследования такролимуса у 40 пациентов с ЛАГ, доказана безопасность при достижении концентрации в крови 5 нг/мл. Также отмечены достоверное повышение экспрессии BMPR2, увеличение 6MWD, снижение уровня NT-proBNP, рост сократимости правого желудочка. Помимо планомерного проведения клинических испытаний такролимуса у пациентов с легочной гипертензией изучаются новые методы доставки препарата – ингаляционный в сочетании с фосфолипидами, декстранами.

Сотатерцепт – частичный агонист активиновых рецепторов II типа. В настоящее время проводится II фаза исследования PULSAR с участием 90 пациентов. Завершение исследования планируется на 2021 г.

Ингибиторы протеинкиназы C

Относительно недавно обнаружен новый модификатор BMPR2 – хрупкая гистициновая триада (FHIT). FHIT – семейство генов, расположенных на хромосоме 3 в локусе, наиболее подверженном репликационному стрессу и связанным с ним делециям. FHIT является геном-супрессором опухолей и легко теряется после воздействия канцерогенов или стрессовых факторов, таких как сигаретный дым и ультрафиолетовое излучение. Высокая экспрессия FHIT в норме наблюдается в легких, но обычно значительно снижается при раке легких и других злокачественных новообразованиях. У пациентов с ЛАГ снижена экспрессия BMPR2 и FHIT. Снижение FHIT коррелирует с дисфункцией эндотелиальных и гладкомышечных клеток.

Энзастаурин – препарат, блокирующий протеинкиназу C. Он усиливает регуляцию FHIT, а также подавляет микроРНК 17-5. По данным исследований на мышах с индуцированной легочной гипертензией, энзастаурин уменьшает систолическое давление в правом желудочке, гипертрофию правого желудочка, выраженность фиброза сердца и ремоделирования легочных сосудов [3].

Ингибиторы ароматазы и антагонисты эстрогеновых рецепторов

Известно, что многие пациенты с ЛАГ имеют повышенный уровень эстрадиола, а преимущественный метаболизм эстрогенов в 16-эстрогены, такие как 16 α ОНЕ1, ассоциирован с повышенным риском ЛАГ. Также важно место продукции эстрогена, в том числе его внегонадный синтез. У пациентов мужского пола и женщин в постменопаузе выработка периферического эстрогена (например, в жировой ткани) может быть определена как патологический источник данного гормона. Хотя механизм действия эстрогенов при ЛАГ до конца не изучен, имеются данные о том, что эффекты эстрогенов при ЛАГ опосредованы через эстрогеновые рецепторы как 1-го, так и 2-го типа, с преобладанием последних.

Различные стероидные половые гормоны могут играть в развитии и течении легочной гипертензии как положительную, так и отрицательную роль. Нет полного согласия и в отношении направления действия конкретных гормонов: по данным нескольких исследователей, 17 β -эстрадиол улучшает функцию правого желудочка у крыс с ЛАГ [4], однако согласно результатам, полученным их коллегами, его высокая концентрация в крови у человека ассоциирована с более высоким риском развития и более тяжелым течением ЛАГ. Механизм действия 17 β -эстрадиола связан с его влиянием на проапоптотическую передачу сигналов, фосфорилирование эндотелиальной NOS и аутофагические маркеры. Низкие уровни дигидроэпиандростерона достоверно связаны с ухудшением гемодинамики, расширением правого желудочка, более короткой 6MWD, более высоким функциональным классом при ЛАГ. Помимо уровня отдельных гормонов имеет значение и их соотношение: у мужчин более высокие уровни эстрадиола и соотношения эстрадиола/тестостерона связаны с риском развития ЛАГ, тогда как более высокий уровень тестостерона и прогестерона связан с пониженным риском развития заболевания.

Среди препаратов, влияющих на обмен стероидных половых гормонов и их рецепторы, наиболее активные исследования ведутся в отношении: анастрозола (ингибитор ароматазы) в сочетании с фулвестрантом (антагонист эстрогеновых рецепторов) – уменьшают пенетрантность ЛАГ и систолическое давление в правом желудочке у мышей с мутацией BMPR2 и ЛАГ; анастрозола вне комбинаций – по результатам исследования I фазы, анастрозол снижает уровень 17 β -эстрадиола, не влияет на TAPSE; проводится II фаза (исследование PHANTOM, 2017–2021 гг.); тамоксифена (антагонист эстрогеновых рецепторов) – оказывает схожее, но более слабое действие, чем анастрозол с фулвестрантом, показан пациентам в пременопаузе.

Ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) и bromоdomенного белка 4 (BRD4)

ЛАГ часто связана с устойчивым воспалением и дисбалансом пролиферации/апоптоза клеток гладких мышц, что частично обусловлено повреждением ДНК PARP1 и последующей сверхэкспрессией BRD4. Поскольку повреждение ДНК может объяснять прогрессирование заболевания при ЛАГ, следует предположить, что ингибирование PARP1 может вызвать обратное развитие ЛАГ. На животных моделях показано улучшение течения ЛАГ при использовании ингибитора BRD4, а также одновременное уменьшение ремоделирования коронарных артерий и экспрессии интерлейкина-6.

В качестве препаратов для лечения ЛАГ путем вмешательства в механизм повреждения ДНК применяются лекарства, уже зарекомендовавшие себя в лечении онкологических заболеваний и ишемической болезни сердца, – олапариб и апабеталон. Олапариб – ингибитор PARP1. В настоящее время проводится исследование OPTION, фаза IB, 2019–2021 гг., с участием 20 пациентов. Апабеталон – ингибитор BRD4, ранее завершены исследования III фазы в применении при ишемической болезни сердца (исследования ASSERT, ASSURE, SUSTAIN).

Ингибиторы эластазы

ЛАГ характеризуется повышенной активностью эластазы в стенке легочных сосудов. Ингибиторы синтетической эластазы вызывают обратное развитие экспериментальной ЛАГ, но в клинических исследованиях проявляют выраженную гепатотоксичность.

Элафин – ингибитор эндогенной эластазы. Клиническое исследование элафина – Subcutaneous Elafin in Healthy Subjects, фаза I, 30 пациентов, 2018–2019 гг. В животных моделях он ослабляет гипоксическую ЛАГ у мышей, помимо ингибирования эластазы дополнительно вызывая кавеолин-1-зависимую амплификацию передачи сигналов BMPR2 и снижая выраженность эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Представления о патогенезе легочной гипертензии последние десятилетия находятся в процессе постоянного раз-

вития и совершенствования. Современное понимание молекулярных механизмов передачи внутри- и межклеточных сигналов, действия гормонов и тканевых ферментов позволяет науке предлагать новые пути лечения этого тяжелого заболевания. В настоящее время разрешены к применению 5 групп ЛАГ-специфических препаратов, однако проводимые перспективные исследования позволяют предположить, что уже в следующие клинические рекомендации по легочной гипертензии будут включены еще несколько групп препаратов с новыми механизмами действия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-73 [Chazova IE, Martynuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Therapeutic Archive*. 2016;88(10):63-73 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688663-73
2. Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):55-9 [Valieva ZS, Taran IN, Martynuk TV, Chazova IE. Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2018;90(4):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890455-59
3. Dannewitz Prosseda S, Tian X, Kuramoto K, et al. FHIT, a Novel Modifier Gene in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):83-98. doi: 10.1164/rccm.201712-2553oc
4. Wang Y, Li Y, Ding X, et al. 17 β -estradiol preserves right ventricular function in rats with pulmonary arterial hypertension: an echocardiographic and histochemical study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;35(3):441-50. doi: 10.1007/s10554-018-1468-0

Поступила 10.09.2019