

А. Р. Кеда^{1, 2}, Н. В. Добреля²

Гіпоксична легенева вазоконстрикція: можливості фармакологічного впливу

¹Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини»
Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

²Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: гіпоксична легенева
вазоконстрикція, легенева гіпертензія,
гіпоксія, фармакотерапія

Гіпоксична легенева вазоконстрикція (ГЛВ), або рефлекс Ейлер-Лільєстранда – рефлекторне скорочення судин малого кола кровообігу при низькому парціальному тиску кисню в альвеолах [1, 2]. Ця реакція мінімізує невідповідність вентиляції та перфузії (V/Q) за умов гіпоксії, зменшуючи надходження крові до погано вентильованих ділянок легень, таким чином оптимізує оксигенацію крові та забезпечує запуск компенсаторних механізмів для запобігання гіпоксемії.

ГЛВ може повністю охоплювати легені та спричиняти підвищення артеріального тиску в легеневій артерії (ЛА) при зниженні вмісту кисню у вдихуваному повітрі, але в більшості випадків реакція проявляється у певній частині легень. Так, при зміні положення тіла (з горизонтального на вертикальне або навпаки) в окремих сегментах легень знижується вентиляція, а гіпоксична вазоконстрикція забезпечує перерозподіл крові до ділянок з вищим вмістом кисню в альвеолярному повітрі без підвищення артеріального тиску в ЛА. При таких захворюваннях, як ателектаз або пневмонія ГЛВ викликається вогнищевим ураженням. Внаслідок цього як альвеолярна гіпоксія, так і вазо-

констрикція локалізуються в сегменті легені [5]. Клінічні та експериментальні дані свідчать, що оклюзія дихальних шляхів швидко призводить до зниження кровотоку в відповідній ділянці легень приблизно на 50 % [3, 4].

Описана в літературі ГЛВ має значні відмінності залежно від виду та віку експериментальних тварин, тривалості гіпоксії, рН та вмісту CO₂ в крові, об'єкту, що досліджується, впливу захворювань або фармакологічних чинників. Велика кількість лікарських засобів впливає на величину та швидкість розвитку ГЛВ, але в цьому огляді ми зосередимось на препаратах, які рекомендують до застосування за легеневої гіпертензії (ЛГ), що безпосередньо пов'язана з легеневим кровообігом і суттєво змінює якість і тривалість життя пацієнтів.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо впливу лікарських засобів, які рекомендують для лікування ЛГ, на розвиток ГЛВ та оксигенацію артеріальної крові за умов гіпоксії.

ЛГ – патофізіологічний стан, основним критерієм визначення якого є підвищення середнього артеріального тиску в ЛА більше ніж 20 мм рт. ст. у стані спокою, але лікування рекомендоване за величини тиску, що перевищує 25 мм рт. ст. [6]. Існує кілька класифікацій ЛГ залежно від етіологічних, гемодинамічних, пато-

фізіологічних особливостей стану та підходів до терапії [6, 7]. Незважаючи на значні відмінності, у більшості випадків розвиток ЛГ пов'язаний з гіпоксією, або як з причиною розвитку гіпертензії, або як з результатом патологічних процесів, що сприяє прогресуванню захворювання [8]. Водночас ГЛВ є ключовим захисним механізмом, який зменшує шунтовий кровотік і запобігає зниженню парціального тиску кисню в крові [9]. Тож, визнано важливе значення ГЛВ для підтримки напруги кисню в артеріальній крові при багатьох патологічних станах, що пов'язані з порушенням альвеолярної вентиляції (пневмонія, ателектаз, астма та набряк легень). Необхідно враховувати вплив лікарських засобів, які застосовують при лікуванні ЛГ, на ГЛВ, адже зниження тиску в ЛА вазоактивними засобами може призводити до посилення гіпоксемії. Так, системне застосування вазодилаторів при ЛГ може зменшити тиск у ЛА, що знизить навантаження на правий шлуночок серця. Однак ці препарати, пригнічуючи ГЛВ, здатні збільшити приплив крові до погано вентильованих або не вентильованих ділянок легень, погіршуючи вже існуючу невідповідність V/Q та гіпоксемію.

Більшість препаратів, що застосовуються при терапії ЛГ, спрямовані на ЛА як вазодилатори або інгібітори ремоделювання судинного русла. Такі лікарські засоби переважають у рекомендаціях щодо діагностики та лікування ЛГ Європейського товариства кардіологів та Європейського респіраторного товариства (2022 ESC/ERS рекомендації) [6] і в Настанові 00098 «Підвищений кров'яний тиск у легенях: легенева артеріальна гіпертензія та хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія», розробленій на засадах доказової медицини й адаптованій

для України групою експертів МОЗ України [10]. Згідно з Настановою 00098, препаратами для специфічного лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) є: антагоністи рецепторів ендотеліну (амбрисентан, босентан, мацисентан), аналоги простагліну (ілопрост для інгаляційного застосування, трепростиніл для підшкірного або внутрішньовенного введення), інгібітори фосфодіестерази (силденафіл, тадалафіл), розчинні стимулятори гуанілатциклази (ріоцигуат) та блокатори кальцієвих каналів (дилтіазем, ніфедипін, верапаміл) тільки для пацієнтів з позитивним тестом на вазореактивність.

Ендотелін-1 (ЕТ-1) – паракринний медіатор, що є потужним вазоконстриктором у фізіологічних умовах, забезпечує проліферацію клітин судин, стимулює прозапальні ефекти та впливає на функціонування легеневої артеріальної гладенької мускулатури за ГЛВ [11]. Рівень ЕТ-1 у плазмі крові підвищений у пацієнтів з ЛГ [12]. Вивільнення ЕТ-1, імовірно, стимулюється гіпоксемією та пригнічується ендогенним NO. Ендотелін-1 діє на гладеньком'язові клітини (ГМК) через два G-білкових рецептори ЕТ_A і ЕТ_B та викликає різноманітні ефекти, які підсилюють ГЛВ шляхом активації вторинних месенджерів (фосфоліпаза C, протеїнкіназа C та ІЗР) та сенсibiliзації кількох класів кальцієвих каналів [13].

Для зниження тонуусу ЛА за ЛГ застосовують антагоністи ЕТ рецепторів, найпоширенішими з яких є рекомендовані 2022 ESC/ERS рекомендаціями та Настановою 00098 босентан, амбрисентан, мацисентан, а також нова перспективна сполука ситакссентан [14, 15]. Ці препарати мають різну спорідненість до рецепторів, біодоступність, шляхи виведення та профілі безпеки. Одноразовий пероральний

прийом босентану, подвійного антагоністу рецепторів ендотеліну з афінністю до обох типів рецепторів – ET_A і ET_B , зменшує індуковане гіпоксією збільшення систолічного тиску в ЛА як у здорових, так і в чутливих до висотного набряку легень пацієнтів, не змінюючи серцевий викид та артеріальний тиск у великому колі кровообігу [16]. Амбрисентан, потужний антагоніст рецепторів підтипу ET_A , здатен послаблювати ГЛВ як при пероральному введенні, так і в інгаляційній формі [17, 18]. Мацисентан, потужний антагоніст рецепторів ендотеліну обох типів, здатен ефективно послаблювати ГЛВ за перорального введення [19]. Ситаксентан – високо-селективний антагоніст рецептора ET_A . Дані довготривалого клінічного дослідження свідчать, що позитивний ефект був відзначений лише в пацієнтів із ЛГ, зумовленою системною патологією сполучної тканини. Пероральне застосування ситаксентану значно послаблює підвищення середнього тиску в ЛА за умов недостатньої оксигенації, але не впливає на цей показник у разі нормоксії. Внутрішньовенне введення ситаксентану до початку гіпоксії повністю блокує індуковану зниженням вмісту кисню вазоконстрикцію [20].

Простациклін (простагландин I₂) – високоактивний вазодилатор та інгібітор агрегації тромбоцитів, метаболіт арахідонової кислоти, синтезується ендотелієм судин. При ЛГ спостерігається зниження експресії простациклін-синтази в ЛА та вмісту маркерів простацикліну в сечі осіб, хворих на ЛГ [21, 22]. Запровадження застосування простацикліну для лікування ЛГ на початку 1990-х років призвело до підвищення рівня виживання пацієнтів від 2 до 5–7 років [23]. При клінічному дослідженні внутрішньовенного введення простацикліну

виявлено, що він сприяє зменшенню проявів ЛГ у важкохворих пацієнтів, але його вплив на системний кровообіг викликає значні побічні ефекти. При дослідженні введення простацикліну у вигляді інгаляції виявлено, що препарат зменшує індуковане гіпоксією підвищення тиску в легеневій артерії на 48 % та опір легневих судин на 52 % протягом 6–10 хв без вазодилатації у великому колі кровообігу [24]. У цьому проявляється перевага інгаляційного шляху введення, оскільки внутрішньовенне або пероральне призначення вазодилаторів призводить до виражених системних ефектів і викликає порушення газообміну внаслідок зростаючої невідповідності вентиляції та перфузії в легенях. Можливість вибіркового розслаблення легневих судин запобігає клінічно значущому зниженню системного артеріального тиску. Простациклін, потрапляючи безпосередньо в легені, впливає на прекапілярні резистивні легеневі судини, що огорнені поверхнею альвеол, саме в добре вентильованих ділянках легень. У результаті досягається селективна дія препарату та стабілізація рівня оксигенації крові. Хоча при порівнянні інгаляційних форм вазодилаторів виявлено, що ефективність інгібування вазоконстрикції простацикліном є нижчою за ефективність оксиду азоту, простациклін може бути альтернативним варіантом лікування гострої ЛГ завдяки низькій токсичності та доступному способу застосування [25]. Епопростенол, що є інфузійною формою простацикліну, залишається терапевтичним засобом для лікування ЛГ, але має суттєві недоліки: дуже короткий період напіврозпаду за кімнатної температури, високу швидкість кліренсу та побічні ефекти, пов'язані з необхідністю безперервних інфузій. Тож, були створені синтетичні аналоги

простацикліну, саме їх рекомендує застосовувати при ЛГ Настанова 00098: ілопрост у формі інгаляції або трепростиніл у вигляді розчинів для підшкірних ін'єкцій [10].

Ілопрост та трепростиніл – потужні вазодилататори, що більш стійкі до розпаду порівняно з простацикліном, здатні пригнічувати ГЛВ. Згідно з даними літератури, ілопрост, перший простаноїд для інгаляційного застосування, впливає на основні патофізіологічні ланки розвитку ЛГ – вазоконстрикцію, ремоделювання судинної стінки, активацію прозапальних механізмів і тромбоз [26, 27]. За одноразового інгаляційного введення він не знижує оксигенацію артеріальної крові в пацієнтів із ХОЗЛ, асоційованим з ЛГ [28], покращує відповідність вентиляції та перфузії в пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом [29]. Застосування інгаляційної форми ілопросту не впливає на гемодинаміку великого кола кровообігу, проте вибірково розслаблює судини легень, забезпечуючи відповідний газообмін [30]. Трепростиніл – аналог простацикліну, для якого вперше була розроблена форма для підшкірного введення, швидко та повністю абсорбується з високою біодоступністю та має таку саму антиагрегантну й судинорозширювальну дію, включно з потужною легеневою вазодилатацією, як і сам простациклін [31–34]. Розроблено форми трепростинілу для парентерального (Remodulin), перорального (Orenitram) та інгаляційного (Tyvaso) шляхів введення. Трепростиніл для підшкірного введення забезпечує поліпшення здатності пацієнтів переносити фізичне навантаження, зменшення ознак і симптомів ЛГ та покращання показників серцево-легеневої гемодинаміки. Трепростиніл для інгаляційного введення є відносно новим доповненням до арсеналу легеневих

вазодилататорів при легеневої артеріальній гіпертензії та має переваги безпосереднього надходження лікарського засобу до легень, включно з запобіганням вираженому легенево-му шунту, та саме така форма препарату наведена у 2022 ESC/ERS рекомендаціях.

Останніми роками йде активне вивчення нових агоністів рецепторів простацикліну як перспективних сполук для лікування ЛГ. До них належить селексипаг – високоселективний препарат для перорального застосування, який швидко гідролізується до метаболіту тривалої дії. Селексипаг і його активний метаболіт мають високу спорідненість до рецепторів простацикліну та, на відміну від аналогів простацикліну, не активують інші рецептори простаноїдів. Препарат має сприятливий профіль безпеки та потенційну ефективність зі значним зниженням ризику первинної комбінованої кінцевої точки смерті або ускладнення не тільки в дорослих, але й у дітей і молодих пацієнтів із ЛГ [35, 36]. В експерименті показана здатність селексипагу не тільки знижувати систолічний тиск у правому шлуночку серця та запобігати його гіпертрофії, але й зменшувати ремоделювання судинного русла на моделі ЛГ, індукованої комбінацією ін'єкції антагоніста рецептора фактора росту судинного ендотелію Sugen 5416 та гіпоксії [37]. Але безпосередній вплив цього перспективного препарату на ГЛВ у доступній літературі не описано.

Розглядати препарати, які впливають на систему оксиду азоту (NO), обмежуючись інгібіторами фосфодіестерази та стимуляторами гуанілатциклази – незаслужено ігнорувати велику кількість досліджень NO в інгаляційній формі та його прямих донорів, що мають давню історію

застосування при ЛГ. NO синтезується в ендотеліальних клітинах судин з L-аргініну за участю NO-синтази та забезпечує вазодилатацію через цГМФ-залежний механізм [38]. Застосування NO для інгаляційного введення за ЛГ вивчають з 1993 року завдяки ряду суттєвих переваг, адже при вдиханні NO швидко дифундує до ГМК легеневих судин у вентиляваних сегментах легень і викликає вазодилатацію, гемодинамічні ефекти вдихуваного NO обмежуються легеним кровообігом, газотрансміттер швидко деактивується та при цьому не порушує газообмін [39, 40]. NO в інгаляційній формі усуває ГЛВ, але завдяки шляху введення він менше, порівняно з вазодилаторами для перорального застосування, впливає на співвідношення вентиляції та перфузії [41]. Наразі використання NO в інгаляційній формі через відсутність доказів щодо його безпеки та ефективності обмежується лікуванням персистуючої ЛГ у новонароджених та як «терапія порятунку» для пацієнтів із тяжкою гіпоксемією [42].

Зазвичай ГЛВ послаблюється препаратами, які є донорами NO: нітропрусидом натрію, нітрогліцерином [43]. При цьому клінічні дослідження показали, що нітрогліцерин для сублінгвального застосування може викликати гіпоксемію, яка є наслідком ослабленої вазоконстрикції, рахуючи й ГЛВ [44].

Також було проведено дослідження дії на ГЛВ препаратів, які впливають на інші ланки системи NO. Препарат для лікування еректильної дисфункції силденафіл та засіб, що застосовують за ЛГ, ріоцигуат однаковою мірою розслабляли ЛА *in vitro* та *in vivo*, проте за допомогою різних механізмів [45]. Якщо інгібітор цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 силденафіл пролонгує дію цГМФ і потенціює гіпотен-

зивний ефект NO, то стимулятор розчинної гуанілатциклази ріоцигуат може підвищувати активність розчинної гуанілатциклази за низької біодоступності оксиду азоту або за його відсутності та збільшувати рівень внутрішньоклітинного цГМФ. Було виявлено, що ріоцигуат утричі сильніше пригнічував ГЛВ за умов гіпоксії, ніж силденафіл. Це один інгібітор цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5, тадалафіл, який здатний знижувати тонус ЛА, пригнічував ГЛВ і послаблював спричинену гіпоксією експресію фактору некрозу пухлини TNF-альфа та інтерлейкіну IL-1beta у досліджах на ізольованих легених артеріях щурів [46].

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) рекомендують для застосування тільки пацієнтам з ідіопатичною, спадковою та асоційованою з лікарськими засобами ЛГ, в яких у тесті на вазореактивність виявлено зниження тиску в ЛА ≥ 10 мм рт. ст. під дією інгаляції оксиду азоту, ілопросту або внутрішньовенного введення епопростенолу [47]. Загалом препарати з цієї гетерогенної групи лікарських засобів мають однаковий механізм дії, але відрізняються за багатьма властивостями: фармакокінетикою, тканинною селективністю, впливом на частоту скорочень серця [48]. БКК діють як вазодилатори на коронарні та периферичні артерії й артеріоли, знижують частоту скорочень серця та скоротливість міокарда завдяки блокаді трансмембранного кальцієвого струму через потенціал-залежні кальцієві канали L-типу. Рекомендовані Настановою 00098 лікарські засоби належать до першого покоління блокаторів кальцієвих каналів та є представниками трьох різних структурних класів БКК – фенілалкаміни (верапаміл), бензотіазепіни (дилтіазем) та дигідропіридини (ніфедипін). У 2022 ESC/

ERS рекомендаціях препаратами цієї групи, які найчастіше застосовують за ЛГ, названі ніфедипін і два представники дигідропіридинів – дилтіазем й амлодипін [6]. Відмічено, що саме дигідропіридини – амлодипін і фелодипін частіше використовуються в клінічній практиці завдяки тривалому періоду напіввиведення та добрій переносимості. БКК послаблюють індуковане гіпоксією підвищення вмісту іонів кальцію в цитозолі – $[Ca^{2+}]_{цит}$ у ГМК ЛА за рахунок гальмування надходження іонів кальцію з екстрацелюлярного простору через кальцієві канали L-типу [49]. За даними літератури, ніфедипін [50, 51], верапаміл [52, 53], дилтіазем [54] послаблюють індуковане гіпоксією підвищення $[Ca^{2+}]_{цит}$ у ГМК ЛА. При цьому дослідження Connolly та колеги виявило, що дилтіазем і ніфедипін не впливають ні на першу, ні на другу фазу ГЛВ без індукованої преко́нстрикції, яку застосовують для ініціації ГЛВ у лабораторних умовах. Хоча жодна фаза ГЛВ не зменшувалась при інгібуванні потенціал-залежних Ca^{2+} каналів L-типу за відсутності преко́нстрикції, у присутності вазоконстрик-

тора простагландину $F_{2\alpha}$ перша фаза суттєво пригнічувалась ніфедипіном, хоча фаза 2 все ще залишалася незмінною [55]. Тож результати вивчення механізмів впливу БКК за умов ГЛВ досі залишаються суперечливими.

Висновки

ГЛВ є важливим адаптивним механізмом, який оптимізує оксигенацію крові за умов гіпоксії та забезпечує запобігання гіпоксемії. Більшість препаратів, які застосовують за лікування ЛГ, пригнічують підвищення артеріального тиску в ЛА за умов гіпоксії та здатні збільшити кровотік у погано вентильованих або невентильованих ділянках легень. Застосування інгаляційних форм лікарських засобів запобігає порушенню газообміну. Необхідні подальші дослідження взаємозв'язку відповіді судин легеневого русла на гіпоксію та ЛГ. Ефективне лікування ЛГ може потребувати застосування препаратів, що посилюватимуть або пригнічуватимуть ГЛВ як адаптивну реакцію організму. Створення таких сучасних препаратів зможе уповільнити темп прогресування захворювання та покращити виживання.

1. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. N. Sommer, I. Strielkov, O. Pak et al. *The European respiratory journal*. 2016. V. 47 (1). P. 288–303. <https://doi.org/10.1183/13993003.00945-2015>.
2. Acute oxygen sensing by vascular smooth muscle cells. A. Moreno-Domínguez, O. Colinas, T. Smani et al. *Frontiers in physiology*. 2023. V. 14. P. 1142354. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1142354>.
3. Influence of mixed venous oxygen tension (PVO₂) on blood flow to atelectatic lung. K. B. Domino, L. Wetstein, S. A. Glasser et al. *Anesthesiology*. 1983. V. 59 (5). P. 428–434. <https://doi.org/10.1097/00000542-198311000-00012>.
4. Magnitude and time course of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in man. N. W. Morrell, K. S. Nijran, T. Biggs et al. *Respiration physiology*. 1995. V. 100 (3). P. 271–281. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(95\)00002-u](https://doi.org/10.1016/0034-5687(95)00002-u).
5. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. K. J. Dunham-Snary, D. Wu, E. A. Sykes et al. *Chest*. 2017. V. 151 (1). P. 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001>.
6. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. M. Humbert, G. Kovacs, M. M. Hoeper et al. *European heart journal*. 2022. V. 43 (38). P. 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
7. Стрелков Є. В., Французова С. Б., Хромов О. С. Гіпоксична легенева гіпертензія: сучасні погляди на патогенез та шляхи її фармакологічної корекції. *Фізіологічний журнал*. 2012. Т. 58 (2). С. 89–100. <https://doi.org/10.15407/fz58.02.089>.
8. Bogaard H. J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in COPD-associated pulmonary hypertension: been there, done that? *The European respiratory journal*. 2017. V. 50 (1). P. 1701191. <https://doi.org/10.1183/13993003.01191-2017>.

9. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. J. T. Sylvester, L. A. Shimoda, P. I. Aaronson et al. *Physiological reviews*. 2012. V. 92 (1). P. 367–520. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2010>.
10. Настанова 00098. Підвищений кров'яний тиск у легенях: легенева артеріальна гіпертензія та хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія. Міністерство охорони здоров'я України. Duodecim Medical Publications. 30.07.2024. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3867>.
11. Bannecki K. M. R. M., Dora K. A. Endothelin-1 in health and disease. *International journal of molecular sciences*. 2023. V. 24 (14). P. 11295. <https://doi.org/10.3390/ijms241411295>.
12. Shao D., Park J. E., Wort S. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J. Pharmacological research*. 2011. V. 63 (6). P. 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.03.003>.
13. Sear J. W. Antihypertensive drugs and vasodilators. In: Hugh C. Hemmings, Jr. and Talmage D. Egan ed. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia 2nd ed.* 2019. Ch. 23. P. 535–555. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48110-6.00026-0>.
14. Evaluation of the endothelin receptor antagonists ambrisentan, bosentan, macitentan, and sitaxsentan as hepatobiliary transporter inhibitors and substrates in sandwich-cultured human hepatocytes. E. I. Lepist, H. Gillies, W. Smith et al. *PLoS one*. 2014. V. 9 (1). P. e87548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087548>.
15. Current status of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: a combined study results and pharmacology-based review. S. Nahar, S. Kanda, U. Chatha et al. *Cureus*. 2023. V. 15 (7). P. e42748. <https://doi.org/10.7759/cureus.42748>.
16. Bosentan effects in hypoxic pulmonary vasoconstriction: preliminary study in subjects with or without high altitude pulmonary edema-history. I. Pham, G. Wuerzner, J. P. Richalet et al. *Pulmonary circulation*. 2012. V. 2 (1). P. 28–33. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.94824>.
17. Therapeutic role of ambrisentan for the treatment of hypoxic pulmonary vasoconstriction: impact of intrapulmonary delivery. S. Ferguson, Z. Loomis, J. Harral et al. *The FASEB Journal*. 2016. V. 30. P. 1007.9–1007.9. https://doi.org/10.1096/fasebj.30.1_supplement.1007.9.
18. Rivera-Lebron B. N., Risbano M. G. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2017. V. 11 (6). P. 233–244. <https://doi.org/10.1177/1753465817696040>.
19. Kholdani C. A., Fares W. H., Trow T. K. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vascular health and risk management*. 2014. V. 10. P. 665–673. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33904>.
20. Attenuation of pulmonary vascular hypertension and cardiac hypertrophy with sitaxsentan sodium, an orally active ET(A) receptor antagonist. R. G. Tilton, C. L. Munsch, S. J. Sherwood et al. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2000. V. 13 (2). P. 87–97. <https://doi.org/10.1006/pupt.2000.0237>.
21. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. B. W. Christman, C. D. McPherson, J. H. Newman et al. *The New England journal of medicine*. 1992. V. 327 (2). P. 70–75. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270202>.
22. Downregulation of PGI₂ pathway in pulmonary hypertension Group-III patients. G. Ozen, Y. Amgoud, H. Abdelazeem et al. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2020. V. 160. P. 102158. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102158>.
23. Role of prostacyclin in pulmonary hypertension. J. A. Mitchell, B. Ahmetaj-Shala, N. S. Kirkby et al. *Global cardiology science & practice*. 2014. V. 2014 (4). P. 382–393. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.53>.
24. PGI₂ aerosol versus nitric oxide for selective pulmonary vasodilation in hypoxic pulmonary vasoconstriction. M. Welte, B. Zwissler, H. Habazettl et al. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*. 1993. V. 25 (5). P. 329–340. <https://doi.org/10.1159/000129297>.
25. Zwissler B., Welte M., Messmer K. Effects of inhaled prostacyclin as compared with inhaled nitric oxide on right ventricular performance in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1995. V. 9 (3). P. 283–289. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(05\)80322-2](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(05)80322-2).
26. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. H. Olschewski, G. Simonneau, N. Galiè et al. *The New England journal of medicine*. 2002. V. 347 (5). P. 322–329. <https://doi.org/10.1056/NEJM-Moa020204>.
27. Efficacy and safety of iloprost in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. R. Zhou, Z. Zhao, J. Liu et al. *Heart & lung: the journal of critical care*. 2024. V. 64. P. 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2023.11.006>.
28. Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. L. Wang, Y. Z. Jin, Q. H. Zhao et al. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017. V. 12. P. 3353–3360. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141798>.
29. Sawheny E., Ellis A. L., Kinasewitz G. T. Iloprost improves gas exchange in patients with pulmonary hypertension and ARDS. *Chest*. 2013. V. 144 (1). P. 55–62. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2296>.
30. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. H. Olschewski, H. A. Ghofrani, T. Schmehl et al. *Annals of internal medicine*. 2000. V. 132 (6). P. 435–443. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00003>.

31. Vachiéry J. L. Treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *European Cardiovascular Disease*. 2006. V. 2 (2). P. 31–32. <https://doi.org/10.15420/ecr.2006.0.2.31>.
32. Mathier M. A., McDevitt S., Saggarr R. Subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: practical considerations. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010. V. 29 (11). P. 1210–1217. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.06.013>.
33. Transition from parenteral to oral treprostinil in pulmonary arterial hypertension. M. M. Chakinala, J. P. Feldman, F. Rischard et al. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2017. V. 36 (2). P. 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.06.019>.
34. Zare P., Heller D. Treprostinil. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 01.08.2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545152/>.
35. Pharmacological characteristics and clinical study results of Selexipag (Upravi® tablets), a selective prostacyclin receptor agonist. K. Kuwano, K. Kosugi, C. Fuchikami et al. *Nihon yakurigaku zasshi. Folia pharmacologica Japonica*. 2021. V. 156 (3). P. 178–186. <https://doi.org/10.1254/fpj.20092>.
36. Clinical efficacy and safety of selexipag in children and young adults with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. S. Takatsuki, T. Nakayama, Y. Shimizu et al. *Cardiology in the young*. 2023. V. 33 (2). P. 196–200. <https://doi.org/10.1017/S1047951122000415>.
37. The selective PGI2 receptor agonist selexipag ameliorates Sugen 5416/hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in rats. Y. Honda, K. Kosugi, C. Fuchikami et al. *PLoS one*. 2020. V. 15 (10). P. e0240692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240692>.
38. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. L. J. Ignarro, G. Cirino, A. Casini et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1999. V. 34 (6). P. 879–886. <https://doi.org/10.1097/00005344-199912000-00016>.
39. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: rationale and clinical applications. S. Redaelli, M. Pozzi, M. Giani et al. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2023. V. 36 (3). P. 112–126. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0058>.
40. A comprehensive review of inhaled nitric oxide therapy: current trends, challenges, and future directions. D. Kaplish, J. D. Vagha, R. J. Meshram et al. *Cureus*. 2024. V. 16 (2). P. e53558. <https://doi.org/10.7759/cureus.53558>.
41. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. U. Pison, F. A. López, C. F. Heidelmeyer et al. *Journal of applied physiology*. 1993. V. 74 (3). P. 1287–1292. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.3.1287>.
42. Safety of inhaled nitric oxide withdrawal in severe chronic pulmonary hypertension. G. M. Pérez-Peñate, G. Juliá-Serdá, H. Galván-Fernández et al. *Pulmonary circulation*. 2024. V. 14 (1). P. e12344. <https://doi.org/10.1002/pul2.12344>.
43. Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerine. M. D'Oliveira, M. K. Sykes, M. K. Chakrabarti et al. *British journal of anaesthesia*. 1981. V. 53 (1). P. 11–18. <https://doi.org/10.1093/bja/53.1.11>.
44. Lumb A. B., Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology*. 2015. V. 122 (4). P. 932–946. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000569>.
45. Riociguat versus sildenafil on hypoxic pulmonary vasoconstriction and ventilation/perfusion matching. V. Chamorro, D. Morales-Cano, J. Milara et al. *PLoS one*. 2018. V. 13 (1). P. e0191239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191239>.
46. Differential effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary artery cytokine expression. B. M. Tsai, M. W. Turrentine, B. C. Sheridan et al. *The Annals of thoracic surgery*. 2006. V. 81 (1). P. 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.06.040>.
47. Купко Н. Настанови щодо діагностування та лікування легеневої гіпертензії. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2022. № 5–6. С. 84–85.
48. Calcium channel blockers and hypertension. G. Tocci, A. Battistoni, J. Passerini et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015. V. 20 (2). P. 121–130. <https://doi.org/10.1177/1074248414555403>.
49. Optimization of isolated perfused/ventilated mouse lung to study hypoxic pulmonary vasoconstriction. H. Y. Yoo, A. Zeifman, E. A. Ko et al. *Pulmonary circulation*. 2013. V. 3 (2). P. 396–405.
50. Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A controlled double-blind study. T. P. Kennedy, J. R. Michael, C. K. Huang et al. *The American review of respiratory disease*. 1984. V. 129(4). P. 544–551.
51. Burghuber O. C. Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1987. V. 52 (2). P. 86–93.
52. Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by verapamil in intact dogs. A. Tucker, I. F. McMurtry, R. F. Grover et al. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N. Y.)*. 1976. V. 151 (3). P. 611–614.

-
-
53. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. I. F. McMurtry, A. B. Davidson, J. T. Reeves et al. *Circulation research*. 1976. V. 38(2). P. 99–104.
54. Okutomi T., Wakabayashi C., Ikeda K. Effect of diltiazem on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Journal of anesthesia*. 1989. V. 3 (2). P. 138–144. <https://doi.org/10.1007/s0054090030138>.
55. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the absence of pretone: essential role for intracellular Ca²⁺ release. M. J. Connolly, J. Prieto-Lloret, S. Becker et al. *The Journal of physiology*. 2013. V. 591 (18). P. 4473–4498. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.253682>.

А. Р. Кеда, Н. В. Добреля

Гіпоксична легенева вазоконстрикція: можливості фармакологічного впливу

Гіпоксична легенева вазоконстрикція (ГЛВ) – рефлекторне скорочення судин малого кола кровообігу при зниженні парціального тиску кисню в альвеолах, є важливим адаптивним механізмом, який оптимізує оксигенацію крові за умов гіпоксії та забезпечує запобігання гіпоксемії. У літературі активно обговорюється зв'язок між ГЛВ і розвитком легеневої гіпертензії (ЛГ), небезпечним для життя станом.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо впливу лікарських засобів, які рекомендують для лікування ЛГ, на розвиток ГЛВ та оксигенацію артеріальної крові за умов гіпоксії.

Як препарати для специфічного лікування легеневої гіпертензії використовують антагоністи рецепторів ендотеліну (амбрисентан, босентан, мацисентан), аналоги простагліну (ілопрост і трепростиніл), інгібітори фосфодіестерази (силденафіл, тадалафіл), розчинні стимулятори гуанілатциклази (ріоцигуат) і блокатори кальцієвих каналів (дилтіазем, ніфедипін, верапаміл). Більшість з цих препаратів пригнічує підвищення артеріального тиску в легеневій артерії за умов гіпоксії та здатні збільшити кровотік у погано вентильованих або невентильованих ділянках легень. Застосування інгаляційних форм лікарських засобів запобігає порушенню газообміну.

Необхідні подальші дослідження взаємозв'язку відповіді судин легеневого русла на гіпоксію та ЛГ. Ефективне лікування ЛГ може потребувати застосування препаратів, що посилюватимуть або пригнічуватимуть ГЛВ як адаптивну реакцію організму. Створення таких сучасних лікарських засобів зможе уповільнити темп прогресування захворювання та покращити виживання.

Ключові слова: гіпоксична легенева вазоконстрикція, легенева гіпертензія, гіпоксія, фармакотерапія

А. R. Keda, N. V. Dobrelia

Hypoxic pulmonary vasoconstriction: possibilities of pharmacology influence

Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) is a reflex contraction of the vessels of the pulmonary circulation at a low partial pressure of oxygen in the alveoli, is an important adaptive mechanism. It optimizes blood oxygenation under conditions of hypoxia and ensures prevention of hypoxemia. The relationship between HPV and the development of pulmonary hypertension (PH), a life-threatening condition, has been actively debated in the literature.

The aim of the study – to analyze and summarize data from the scientific literature on the effect of drugs recommended for the treatment of PH, on the development of HPV and arterial blood oxygenation under hypoxia.

Endothelin receptor antagonists (ambrisentan, bosentan, masitentan), prostacyclin analogues (iloprost and treprostiniol), phosphodiesterase inhibitors (sildenafil, tadalafil), soluble guanylate cyclase stimulators (riociguat) and calcium channel blockers (diltiazem, nifedipine, verapamil) are used as drugs for the pulmonary hypertension specific treatment. Most of these drugs suppress the increase in pulmonary arterial pressure under hypoxic conditions and are able to increase blood flow in poorly ventilated or non-ventilated lung areas. The use of inhalation forms of medicines prevents the violation of gas exchange.

Further research is needed to clarify the relationship between the pulmonary vascular response to hypoxia and PH. Perhaps, effective treatment of PH requires the use of drugs that will increase or suppress HPV, as an adaptive reaction of the body if it is necessary. Such modern drugs will be able to slow down the rate of progression of the disease and improve survival.

Key words: hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary hypertension, hypoxia, pharmacotherapy

Надійшла: 06 серпня 2024 р.

Прийнята до друку: 21 серпня 2024 р.

Контактна особа: Добреля Наталя Володимирівна, провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 02 88. Електронна пошта: ndobrelia@gmail.com