

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ 2015 ESC/ERS GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION)

Е.Л. Трисветова*, С.В. Губкин

Белорусский государственный медицинский университет. 220116, Минск, проспект Дзержинского, 83

Рассматриваются показания и эффективность лекарственных препаратов, применяемых для лечения легочной гипертензии. Обсуждаются этапы лечения легочной артериальной гипертензии, включающие поддерживающую терапию, специфическую терапию блокаторами кальциевых каналов, аналогами простагличина, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5, агонистами простагличина, стимуляторами гуанилатциклазы, комбинированную терапию.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, поддерживающая терапия, специфическая терапия, комбинированная терапия

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):79-86

Pharmacotherapy of pulmonary hypertension (according to the 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

E.L. Trisvetova*, SV Gubkin

Belarusian State Medical University. Prospect Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116 Belorussia

Indications and efficacy of drugs used for the treatment of pulmonary hypertension are considered. Stages of the treatment of pulmonary arterial hypertension are discussed, including maintenance therapy, specific therapy with calcium channel blockers, prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, prostacyclin agonists, guanylate cyclase stimulators, combination treatment.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, maintenance therapy, specific pharmacotherapy, combination treatment.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):79-86

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) относится к патофизиологическим расстройствам, включающим самостоятельные заболевания (легочная артериальная гипертензия – ЛАГ, легочная вено-окклюзионная болезнь с/без легочного капиллярного гемангиоматоза, персистирующая ЛГ новорожденных) и осложнения многих сердечно-сосудистых (ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца, хроническая тромбоэмболическая ЛГ или другая артериальная легочная обструкция), респираторных заболеваний (ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией), а также ЛГ неизвестного или многофакторного происхождения [1].

Несмотря на гетерогенность заболеваний, вызывающих появление ЛГ, прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [2]. Достигнутое за прошедшие годы понимание механизмов развития ЛГ явилось основанием для обновления классификации, диагностического алгоритма, пересмотра терапии с использованием новых лекарственных препаратов и разработки новых схем лечения, представленных в клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pul-

monary hypertension) на конгрессе Европейского общества кардиологов, прошедшем с 29 августа по 2 сентября 2015 г. в Лондоне.

Цель лечения и оценка риска

Общей целью лечения пациентов с ЛГ является снижение степени риска, предполагающее улучшение переносимости физической нагрузки, повышение качества жизни, повышение функции правого желудочка, низкий риск смертельного исхода [1]. В реальной клинической практике это означает достижение или снижение и поддержание состояния пациента с ЛГ на уровне ФК II по классификации ВОЗ. Основываясь на тщательном анализе результатов клинического, инструментального и лабораторного исследования, состояние пациентов классифицируют как низкий, умеренный или высокий риск смерти (табл. 1). Терапию лекарственными препаратами и их комбинаций назначают соответственно тяжести состоянию пациента, оцениваемой по степени риска смерти.

Несомненно, помимо указанных, существуют другие факторы, влияющие на состояние пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания), на которые лечение ЛГ не оказывает влияния.

Стратегия лечения

Современную стратегию лечения пациентов с ЛАГ проводят в три этапа, включающих на первом этапе общие мероприятия, предусматривающие физическую активность, контролируруемую реабилитацию, планирование беременности, контроль во время беременности и в постменопаузальном периоде, профилактику инфекций, психосоциальную реабилитацию; поддер-

Сведения об авторах:

Трисветова Евгения Леонидовна – д.м.н., профессор, профессор 2-й кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета

Губкин Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, первый проректор Белорусского государственного медицинского университета

Таблица 1. Качественные и количественные клинические, инструментальные и лабораторные показатели для оценки риска при ЛАГ [1]

Прогностические признаки (в оценке смертности в течение 1 года)	Низкий риск <5%	Умеренный риск 5–10%	Высокий риск >10%
Клинические симптомы правожелудочковой СН	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие эпизоды	Повторяющиеся эпизоды
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Тест 6МХ, м	>440	165–440	<165
Кардиопульмональные нагрузочные тесты:			
• Пик VO_2 , мл/мин/кг (% от должного)	>15 (>65%)	11–15 (35–65%)	<11 (<35%)
• Наклон кривой VE/VCO_2	<36	36–44,9	≥45
• BNP, пг/л	<50	50–300	>300
• NT-proBNP, пг/л	<300	300–1400	>1400
Результаты визуализации сердца ^a :			
• Площадь ПП, см ²	<18	18–26	>26
• Выпот в перикарде	Отсутствует	Отсутствует или минимальный	Присутствует
Гемодинамика:			
• RAP, мм рт.ст.	<8	8–14	>14
• CI, л/мин/м ²	≥2,5	2,0–2,4	<2,0
• SvO_2 , %	>65	60–65	<60
СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; 6МХ – тест 6-минутной ходьбы; BNP – предсердный натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; VE/VCO_2 – вентиляционный эквивалент по CO_2 ; RAP – давление в правом предсердии; CI – сердечный индекс; SvO_2 – сатурация венозной крови кислородом; ПП – правое предсердие; ^a магнитная резонансная томография; эхокардиография			

живающую терапию (пероральные антикоагулянты, кислородотерапия, дигоксин, диуретики). На втором этапе проводят начальную терапию высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК) в случае положительного результата острого теста на вазореактивность, или специфическую терапию рекомендованными препаратами при отрицательном результате острого теста на вазореактивность. В случае неэффективности начальной терапии на третьем этапе применяют комбинации рекомендованных препаратов и хирургические методы лечения.

Поддерживающая терапия

Трудности в выборе лекарственных средств при ЛАГ возникают при назначении поддерживающей терапии, поскольку доказательная база эффективности рекомендованных классов препаратов недостаточная (табл. 2).

Антикоагулянтная терапия

В связи с высоким риском развития сосудистых тромботических осложнений, обусловленных венозной тромбоэмболией, сердечной недостаточностью, гиподинамией, повышенным риском катетерассоциированного тромбоза пациентам с ЛАГ, длительно получавшим аналоги простагланов внутривенно, в случае отсутствия противопоказаний назначают пероральные антикоагулянты [1, 3].

Доказательства эффективности (выживаемости пациентов) применения антикоагулянтной терапии при идиопатической, наследственной и вызванной анорексигенными препаратами ЛАГ основываются на результатах неконтролируемого исследования одного центра [4]. Вместе с тем по результатам сравнительного исследования, опубликованного в 2015 г., прием варфарина в течение трех лет не влиял на выживаемость пациентов с идиопатической ЛАГ [5]. Помимо варфарина в дозе 2,5–5 мг/сут с поддержанием целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 1,5–2,5 (либо 2,0–3,0), при ЛГ, развившейся на фоне хронической тромбоэмболии легочной артерии, применяют препараты низкомолекулярного гепарина (надропарин кальция, эноксипарин натрия) [5, 6]. В настоящее время место новых пероральных антикоагулянтов при ЛАГ неопределенное.

Диуретики

Диуретики назначают при задержке жидкости в организме пациента с ЛАГ в случае декомпенсированной сердечной недостаточности [7]. Гемодинамические эффекты диуретиков включают снижение преднагрузки правого желудочка и напряжение его стенок; уменьшение центрального венозного давления; уменьшение степени трикуспидальной регургитации и увеличение ударного объема правого желудочка, изгоняемого в малый круг; уменьшение прогибания межжелудочковой

Таблица 2. Рекомендации с классом и уровнем доказательности для поддерживающей терапии пациентов с ЛАГ [3,7,10,11,13]

Рекомендации	Класс	Уровень доказательности
Диуретики рекомендуются пациентам с ЛАГ и признаками недостаточности правого желудочка и отеками	I	C
Долгосрочная кислородотерапия рекомендуется пациентам с ЛАГ при парциальном давлении кислорода в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	I	C
Пероральные антикоагулянты рассматривают у пациентов с ЛАГ (идиопатической, наследственной и индуцированной анорексигенными препаратами)	IIb	C
Коррекция анемии или обмена железа может применяться у пациентов с ЛАГ	IIb	C
Применение ингибиторов АПФ, БРА, бета-адреноблокаторов и ивабрадина не рекомендуется при ЛАГ за исключением случаев заболеваний, при которых необходимы указанные группы препаратов (АГ, ИБС, левожелудочковая сердечная недостаточность)	III	C

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца

перегородки в сторону левого желудочка и улучшение наполнения левого желудочка; увеличение сердечно-го выброса [8].

Рандомизированных клинических исследований по использованию диуретиков при ЛАГ не проводили, вместе с тем препараты указанной группы (часто – петлевые диуретики), а также антагонисты альдостерона назначают как симптоматические средства согласно рекомендациям по лечению сердечной недостаточности [9]. При применении диуретиков необходимо контролировать состояние электролитного обмена и функцию почек, клеточный состав и вязкость крови.

Кислородотерапия

Существуют доказательства снижения легочного сосудистого сопротивления при назначении кислородотерапии, вместе с тем отсутствует подтверждение эффективности долгосрочной оксигенотерапии пациентов с ЛАГ [1]. Кислородотерапия рекомендуется пациентам с ЛГ и хронической обструктивной болезнью легких в случае низкого парциального давления кислорода крови менее 8 кПа (ниже 60 мм рт. ст. и оксигенации крови меньше 92%) [10]. Амбулаторным пациентам может назначаться оксигенотерапия для облегчения симптомов и коррекции десатурации при нагрузке.

Дигоксин

Дигоксин и другие сердечно-сосудистые препараты при ЛАГ применяют по показаниям. Дигоксин снижает давление наполнения правых отделов сердца, не оказывает влияния на давление в легочной артерии, умеренно увеличивает сердечный выброс при болюсном введении у пациентов с идиопатической ЛАГ, его эффективность при длительном назначении неизвестна [11]. Несомненно, для снижения частоты сердечных сокращений при суправентрикулярных тахикардиях

дигоксин оказывается полезным. Вместе с тем следует помнить о риске развития гликозидной интоксикации, возрастающем на фоне кислотно-щелочного и электролитного дисбаланса и гипоксемии [9].

Негликозидные инотропные препараты внутривенно (низкие дозы допамина или добутамина) применяют у пациентов с ЛГ при тяжелой сердечной недостаточности, в том числе при IV ФК по NYHA. Действие негликозидных инотропных средств проявляется в снижении легочного сосудистого сопротивления, возрастании сердечного выброса и улучшении перфузии почек [9].

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, ивабрадин

В отношении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов и ивабрадина нет убедительных данных о необходимости назначения и безопасности препаратов при ЛАГ. Препараты этих групп назначают в случае ЛГ и наличия показаний для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др. сердечно-сосудистых заболеваний [1,6].

Дефицит железа

Дефицит железа встречается у 43% пациентов с идиопатической ЛАГ, 46% пациентов с системным склерозом и ЛАГ, 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера [12]. Предварительные результаты указывают на то, что дефицит железа сопряжен со снижением толерантности к физической нагрузке, возможно, с более высокой смертностью, не зависящей от наличия и тяжести анемии. Рекомендуется обследование для выявления причин дефицита железа и проведение заместительной терапии (предпочтительно внутривенной) у пациентов с ЛАГ [13].

Таблица 3. Рекомендации по монотерапии пациентов с ЛАГ специфическими препаратами соответственно ФК по классификации ВОЗ [20,23,25-27,29,32]

Препараты/способы введения		Класс, уровень доказательности		
		ФК II	ФК III	ФК IV
Блокаторы кальциевых каналов		I C	I C	-
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбризентан	I A	I A	IIb C
	Бозентан	I A	I A	IIb C
	Мацитентан	I B	I B	IIb C
Ингибиторы фосфодиэстеразы -5	Силденафил	I A	I A	IIb C
	Тадалафил	I B	I B	IIb C
	Варденафил	IIb B	IIb B	IIb C
Стимулятор гуанилатциклазы	Риоцигуат	I B	I B	IIb C
Аналоги простациклина	Эпопростенол внутривенно		I A	I A
	Илопрост	ингаляционно	I B	IIb C
		внутривенно	IIa C	IIb C
	Трепростенил	подкожно	I B	IIb C
		ингаляционно	I B	IIb C
		внутривенно	IIa C	IIb C
		перорально	IIb B	-
	Беропрост		IIb B	-
Агонист рецепторов простациклина	Селексиапг перорально		I B	I B

Специфическая лекарственная терапия

Блокаторы кальциевых каналов

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у небольшого количества пациентов (10-15%) с идиопатической ЛАГ с положительным тестом на вазореактивность наблюдают благоприятный эффект на БКК при длительном лечении [14,15]. Острый тест на вазореактивность выполняют, используя оксид азота или эпопростенол, аденозин, илопрост при катетеризации правых отделов сердца. Пробу оценивают как положительную в случае снижения легочного артериального давления ≥ 10 мм рт.ст., до уровня ≤ 40 мм рт.ст. с/без повышения сердечного выброса [15]. Применение БКК противопоказано в случае величины сердечного индекса $< 2,1$ л/мин/м²; насыщения кислородом крови в легочной артерии $< 63\%$, давлении в правом предсердии > 10 мм рт.ст. По данным S. Rich et al. (1992) при хорошем ответе на терапию БКК обеспечивают 95% пятилетней выживаемости пациентов с ЛАГ [16]. При отсутствии данных о вазореактивности не следует применять препараты этого ряда эмпирически.

В опубликованных работах в лечении ЛАГ использовали преимущественно нифедипин, дилтиазем и реже – амлодипин. Выбор препарата из группы БКК ориентирован на исходную частоту сердечных сокращений пациента: в случае относительной брадикардии применяют нифедипин или амлодипин, при тахикардии – дилтиазем. Суточные эффективные дозы БКК при идиопатической ЛАГ высокие: нифедипин 120-240 мг, дилтиазем 240-720 мг, амлодипин 20 мг [1,14,17]. Лечение начинают с малых доз, постепенно титруют до переносимой максимальной

рекомендуемой дозы препарата, контролируя эффективность терапии через 3-4 мес.

К факторам, ограничивающим увеличение дозы БКК, относятся системная гипотензия, синкопе и появление отеков лодыжек. Благоприятного долгосрочного эффекта терапии БКК не отмечено при ЛАГ, обусловленной заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ, порто-легочной гипертензии, вено-окклюзионной болезни [18, 19].

При назначении БКК рекомендуют мониторировать эффективность и безопасность лечения. Первую оценку эффективности терапии, включая катетеризацию правых отделов сердца, проводят через 3-4 месяца от начала терапии [1, 19]. В случае неэффективности лечения БКК (отсутствие снижения ФК ЛГ по классификации ВОЗ до I или II) пациентам с положительным тестом на вазореактивность добавляют препараты других групп, либо переводят на препараты других групп (табл. 3).

Блокаторы рецепторов эндотелина

Блокаторы рецепторов эндотелина назначают в связи с определенной активацией системы эндотелина-1 у пациентов с ЛГ, несмотря на то, что пока неизвестно, является ли повышение активности эндотелина причиной или следствием заболевания [20]. Препараты (амбризентан, бозентан, мацитентан) устраняют сосудосуживающее и митогенное действие эндотелина-1 путем связывания с двумя изоформами рецепторов, локализующихся на гладкомышечных клетках легочных сосудов (рецепторов типа А) и на гладкомышечных и эндотелиальных клетках (рецепторы типа В) [20,21].

Бозентан – один из первых препаратов группы, является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа А и В, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений. Бозентан – единственный препарат для лечения ЛГ из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, зарегистрированных в Российской Федерации. Результаты клинических исследований (BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY) продемонстрировали эффективность применения бозентана при идиопатической ЛАГ, ЛАГ при системном склерозе, синдроме Эйзенменгера [22-25]. Мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований бозентана, в которых приняли участие 410 пациентов с ЛАГ и 296 пациентов группы контроля показал, что толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой была выше в группе бозентана. Мета-анализ показал также снижение среднего легочного артериального давления, замедление прогрессирования заболевания [26].

Сравнительно недавно новый неселективный антагонист рецепторов эндотелина – мацитентан одобрен FDA для лечения ЛАГ в США, Европе, Канаде и Швейцарии [27]. В исследованиях отмечено снижение заболеваемости и смертности пациентов с ЛАГ, хороший профиль безопасности при длительном применении. У пациентов, получавших мацитентан, исследователи отметили снижение частоты госпитализаций, улучшение показателей теста с 6-минутной ходьбой и положительную динамику в изменении ФК хронической сердечной недостаточности по NYHA [28].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и стимуляторы гуанилатциклазы

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (силденафил, тадалафил, варденафил) и стимуляторы гуанилатциклазы (риоцигуат) проявляют вазодилатирующее и антипролиферативное действие, оказывают положительное влияние на гемодинамику, повышают толерантность к физической нагрузке при долгосрочном лечении пациентов с ЛАГ [1,6]. Ингибиторы ФДЭ-5 влияют на метаболизм оксида азота, замедляя деградацию цГМФ, усиливают его вазодилатирующее действие на гладкую мускулатуру сосудов и антиагрегационные свойства, тем самым снижают легочное сосудистое сопротивление и уменьшают нагрузку на правый желудочек сердца [29].

Силденафил улучшает гемодинамические показатели и повышает переносимость физической нагрузки при идиопатической ЛАГ, ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани, ЛГ при врожденных пороках сердца и хронической тромбоэмболии [30].

Риоцигуат – первый представитель нового класса соединений, является ферментом, усиливающим синтез сигнальной молекулы цГМФ, играющей важную роль в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации, фиброзе и воспалении [31]. Препарат разрешен к применению в Европе при идиопатической ЛАГ, хронической тромбоэмболической ЛГ (табл. 3).

Аналоги простациклина

Применение аналогов простациклина (беропрост, эпопростенолол, илопрост, трепростенил) и агонистов рецепторов простациклина (селексипаг) основывается на современном представлении о механизмах развития ЛАГ, включающих снижение экспрессии простаглицинсинтазы в легочных артериях. Благоприятный эффект аналогов простациклина обусловлен ингибированием агрегации тромбоцитов, вазодилатирующим, цитопротекторным и антипролиферативным действием [1,2,17]. Препараты группы аналогов простациклина улучшают переносимость физической нагрузки (беропрост); улучшают течение заболевания, повышают толерантность к физической нагрузке, влияют на гемодинамику при идиопатической ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системным склерозом, снижают смертность при идиопатической ЛАГ (эпопростенолол, трепростенил) [32-35].

Пути введения аналогов простациклина, класс и уровень доказательности при ЛАГ разной степени тяжести представлены в табл. 3.

Агонист рецепторов простациклина

Селексипаг – селективный агонист рецепторов простациклина, механизмы действия которого подобны эндогенному простаглицлину. относится к представителям нового класса препаратов для лечения ЛАГ [36]. Препарат проявляет высокую селективность в отношении рецепторов простациклина, оказывает более выраженный вазодилатирующий эффект по сравнению с беропростом и илопростом, улучшает переносимость физической нагрузки и гемодинамические показатели у пациентов с ЛАГ [37].

Перспективная и не оправдавшая надежд терапия

Несмотря на определенные успехи в лечении ЛАГ, функциональные нарушения и выживаемость пациентов остаются неудовлетворительными [1]. Лечение, основывающееся на исследованиях хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике классов препаратов для ЛАГ (антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ФДЭ-5, стимулятор гуанилатциклазы, аналоги простациклина и агонист рецепторов простаглицлина), не всегда оказывается эффективным. Поиск новых лекарственных средств, направленный на другие патологические механизмы заболевания, продолжается.

Таблица 4. Рекомендации по начальной комбинированной терапии пациентов с ЛАГ соответственно ФК классификации ВОЗ [19,39,40]

Комбинация препаратов	Класс, уровень доказательности		
	ФК I	ФК III	ФК IV
Амбризентан+тадалафил	I B	I B	IIb C
Антагонист рецепторов эндотелина+ ингибитор фосфодиэстеразы-5	IIa C	IIa C	IIb C
Бозентан+силденафил+эпопростенол (внутривенно)	-	IIa C	IIa C
Бозентан+эпопростенол (внутривенно)	-	IIa C	IIa C
Антагонист рецепторов эндотелина или ингибитор фосфодиэстеразы-5+п/к трепростенил (подкожно)		IIb C	IIb C
Антагонист рецепторов эндотелина или ингибитор фосфодиэстеразы-5, аналог простагличина (внутривенно)		IIb C	IIb C

На ранней стадии находятся исследования по эффективности и безопасности при ЛАГ ингибиторов Rho-киназы, ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторов ангиопоэтина и ингибиторов эластазы, лечения стволовыми клетками [38].

Неудовлетворительные результаты были получены при использовании ингаляционных вазоактивных пептидов, ингибиторов тирозинкиназы, антагонистов серотонина [1].

Комбинированная терапия

В случае ухудшения состояния или отсутствия улучшения у пациентов с ЛАГ на фоне монотерапии рекомендуют комбинированную терапию двумя или тремя препаратами разных групп (табл. 4)

Комбинации препаратов рекомендованных групп, влияющих на разные механизмы развития ЛАГ, используются, основываясь преимущественно на мнении исследователей, поскольку число наблюдений немногочисленное. В мета-анализе 6 клинических рандомизированных исследований, включающих 858 пациентов с ЛАГ на фоне комбинированной терапии снизился риск клинического ухудшения, увеличилась переносимость физической нагрузки по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой, снизилось среднее давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление. Снижение смертности от всех причин было недостоверно [40].

Целенаправленное лечение ЛАГ, включающее снижение ФК I или II по классификации ВОЗ, повышение сердечного индекса, нормализацию уровня натрийуретических пептидов плазмы подтверждает лучший прогноз у пациентов, достигших этих целей [41].

Алгоритм лечения

На рис. 1 приведен алгоритм лечения пациентов с ЛАГ с последовательным применением рекомендованных лекарственных средств на этапах лечения [1].

После подтверждения диагноза и выполнения общих рекомендаций начинают поддерживающую терапию. Далее назначают специфическую терапию пациентам с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ, лекарственно-индуцированной ЛАГ и положительным результатом теста на вазореактивность, применяя высокие дозы БКК, постепенно титруя от минимальных до рекомендованных переносимых доз.

В случае отрицательного результата теста на вазореактивность лечение начинают с монотерапии рекомендованными препаратами при невысоком ФК по классификации ВОЗ, или с комбинации препаратов (табл. 4). При высоком IV ФК назначают аналоги простагличина внутривенно. Начальная монотерапия с внутривенным введением эпопростенола при ЛАГ с высоким риском рекомендована для снижения смертности, альтернативные варианты могут рассматриваться в виде комбинированной терапии.

Клинически выраженная неэффективность монотерапии или начальной терапии (табл. 4) является основанием для применения двойной или тройной комбинированной терапии, например, мацитентан+силденафил (для II и III ФК класс, уровень доказательности I b), риоцигуат+бозентан (для II и III ФК класс, уровень доказательности I b), селексиаг+антагонист рецепторов эндотелина или ингибитор ФДЭ-5 (для II и III ФК класс, уровень доказательности I b) и др. Недостаточная эффективность проводимой комбинированной терапии является основанием для обсуждения возможности хирургических методов лечения (трансплантация легких, септостомия предсердия) (рис. 1).

Заключение

Таким образом, углубленное исследование механизмов развития ЛГ, результаты долгосрочного клинического наблюдения эффективности ранее предложенных препаратов и клинических испытаний новых лекарственных препаратов позволили достигнуть опре-

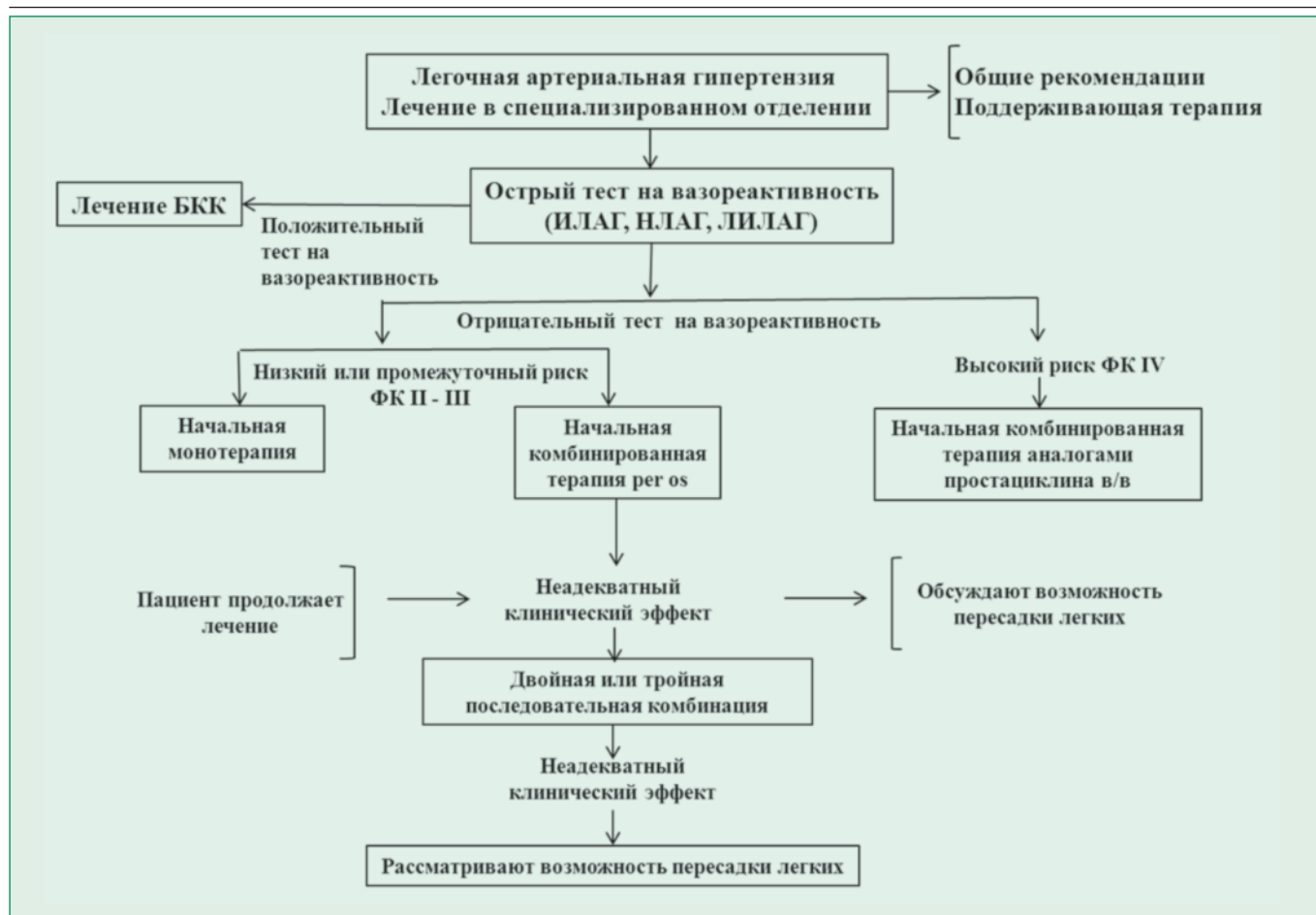


Рисунок 1. Алгоритм лечения ЛАГ [адаптировано из 1]

БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛИЛАГ – лекарственно-индуцированная легочная артериальная гипертензия

деленных успехов в лечении пациентов. За годы, прошедшие с момента опубликования предыдущих Рекомендаций по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии (2009), получены результаты рандомизированных клинических исследований, подтвердивших эффективность аналогов простациклина, антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов ФДЭ-5, агонистов рецепторов простациклина, ингибиторов ФДЭ-5, стимулятора гуанилатциклазы. В кли-

нической практике появились препараты, стабилизирующие состояние, улучшающие качество жизни, повышающие толерантность к физической нагрузке, замедляющие прогрессирование заболевания и улучшающие прогноз жизни.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Galie N., Humbert M., Jean-Luc Vachiery J-L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37(1):67-119.
2. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Terapevticheskiy Arkhiv 2014; 9: 4-23. In Russian (Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический Архив 2014; 9:4-23).
3. Herve P., Humbert M., Sitbon O., et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. Clin Chest Med 2001;22:451-8.
4. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D., et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984;70:580-7.
5. Preston IR, Roberts KE, Miller DP Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). Circulation 2015;132(25):2403-11.
6. Chazova IE, Cherniavsky AM, Martyniuk T., et al. Topical issues of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the advice of experts. Kardiologicheskii Vestnik 2015; 1: 78-9. In Russian (Чазова И.Е., Чернявский А.М., Мартынюк Т.В., и др. Актуальные вопросы хронической тромбэмболической легочной гипертензии: мнение экспертов. Кардиологический Вестник 2015;1:78-9).
7. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. Am J Med 2001;111(7):577.
8. Hosenpud J.D., Greenberg B.H. Congestive Heart Failure. Lippincott: Williams & Wilkins, Philadelphia; 2007.
9. Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines PRAs, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Serdechnaya Nedostatochnost' 2013; 7 (81): 379-472. In Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность 2013;7 (81):379-472).

10. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M., et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-8.
11. Rich S., Seidlitz M., Dodin E., et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
12. Ruiters G., Lankhorst S., Boonstra A., et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386-91.
13. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O., et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:356-65.
14. Sitbon O., Humbert M., Jais X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-111.
15. Tonelli A.R., Alnuaimat H., Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010;104(4):481-96.
16. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
17. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
17. Rich J., Thenappan T., Murphy D., O'Callaghan D.S. From endothelial progenitor cells to vascular remodelling and more: 6 months in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract* 2007;61(Suppl 158):26-36.
18. Montani D., Savale L., Natali D., et al. Long-term response to calcium-channel blockers in nonidiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898-907.
19. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-37.
20. Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J., et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
21. Galie N., Rubin L.J., Hoeper M., et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
18. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Eng J Med* 2002;346:896-903.
19. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
20. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N., et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008;127:27-32.
22. Lee Y.H., Song G.G. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med* 2013; 28(6):701-7.
23. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809-18.
24. Sidcharta P.N., Krähenbühl S., Dingemans J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of macitentan, a novel endothelin receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):437-449.
25. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. The Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
26. Sastry B.K.S., Narasimhan C., Reddy N.K., et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
27. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.
28. Badesch D.B., McLaughlin V.V., Delcroix M., et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):565-615.
29. Galie N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2005;123:37.
30. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E., et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;167:210-7.
31. Hoeper M., Leuchte H., Halank M., et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691-4.
32. Simonneau G., Torbicki A., Hoeper M.M., et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874-80.
33. Kuwano K., Hashino A., Noda K., et al. A longacting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-[4-[(5,6-diphenyl pyrazin-2-yl) (isopropyl) amino] butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, [4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl) amino] butoxy]acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 691-9.
38. Galie N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1101-2.
39. Sitbon O., Jais X., Savale L., et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43:1691-7.
40. Galie N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080-6.
41. Nickel N., Golpon H., Greer M., et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589-6.

Поступила: 16.11.2015
Принята в печать: 07.12.2015