

На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Т.В.Мартынюк[✉], С.Н.Наконечников, И.Е.Чазова

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является особой, потенциально излечимой формой патологии. Однако при невозможности проведения хирургического лечения, при персистирующей или резидуальной форме ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии больным назначается специфическая терапия, применяемая при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В 2014 г. в нашей стране для лечения больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ был одобрен первый препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХТЭЛГ 2015 г. он рассматривается в качестве препарата первого выбора. В качестве препарата 2-й линии для постоянного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ рекомендуется ингаляционный илопрост. Препаратами 3-го ряда являются антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Общие мероприятия и стандартное лечение при ХТЭЛГ не отличаются от тактики у пациентов с ЛАГ. Прием оральных антикоагулянтов у пациентов с ХТЭЛГ является обязательным на протяжении всей жизни с достижением целевого международного нормализованного отношения 2,5–3,5. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. В качестве альтернативы при непереносимости варфарина или повышенном риске кровотечений рекомендуются низкомолекулярные гепарины.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, медикаментозная терапия, риоцигуат, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы.

[✉]trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 53–58.

On the way to optimization approach for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

T.V.Martyniuk[✉], S.N.Nakonechnikov, I.E.Chazova

Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is unique and potentially curable pathology. However, if surgery is not possible in patients with persistent or residual CTEPH after thromboendarterectomy the specific therapy that is usually used in pulmonary arterial hypertension (PAH) can be prescribed. The first drug from the soluble guanylate cyclase promoters known as riociguat was approved in our country for the treatment of patients with inoperable and residual CTEPH in 2014. Riociguat is discussed as the drug of first choice in the Russian recommendations for the diagnosis and treatment of CTEPH 2015. Inhaled iloprost is recommended as 2nd-line permanent treatment in patients with inoperable CTEPH. Endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type 5 inhibitors are the third-line drugs. Common arrangements and standard treatment in case of CTEPH patients do not differ from the treatment approaches in PAH patients. CTEPH patients should take oral anticoagulants for the rest of life to maintain a target INR of 2.5–3.5. Drug of choice is warfarin – vitamin K antagonist. New anticoagulants are not recommended due to absence of statistical significance. Low molecular weight heparins are recommended as an alternative in case of intolerance to warfarin or increased risk of developing bleeding.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, drug therapy, riociguat, soluble guanylate cyclase promoters.

[✉]trukhiniv@mail.ru

For citation: Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. On the way to optimization approach for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 53–58.

Стратегия диагностического поиска при легочной гипертензии (ЛГ) направлена на установление причины заболевания и определение клинической группы (табл. 1) Хроническая тромбоэмболическая ЛГ – ХТЭЛГ (группа IV) является особой, потенциально излечимой формой патологии с помощью хирургического лечения [1].

Примерно у 1/2 больных ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), однако в течение первых 2 лет после перенесенного эпизода частота развития ЛГ составляет всего 0,1–9,1% [2, 3]. У 50–60% больных в анамнезе отсутствуют данные о перенесенной ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику и оценку истинной заболеваемости и распространенности [4]. Прогноз у пациентов с ХТЭЛГ при отсутствии лечения неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. Так, 10-летняя выживаемость при среднем давлении в легочной артерии (ДЛА) 31–40 мм рт. ст. составляет 50%; при уровне 41–50 и более 50 мм рт. ст. – 20 и 5% соответственно [5]. После успешного оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и уменьшить риск развития декомпенсации правого желудочка. По данным Европейского регистра, 3-летняя выживаемость у операбельных и неоперабельных больных составила 89 и 70% соответственно [2, 6].

Диагностическими критериями ХТЭЛГ являются:

- среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца;
- давление заклинивания в легочной артерии 15 мм рт. ст. и менее;
- величина ЛСС > 2 ЕД Вуда;
- наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии);
- антикоагулянтная терапия на протяжении не менее чем 3 мес в эффективных лечебных дозах [7, 8].

В качестве непосредственной причины повышения ЛСС и ДЛА выступает механическая обструкция легочного сосудистого русла за счет организованных тромбов. В то же время важным морфологическим субстратом ХТЭЛГ является дистальная васкулопатия с развитием вазоконстрикции мелких артерий и артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичного тромбообразования, прогрессивного ремоделирования дистальных легочных сосудов [2, 8].

В декабре 2015 г. на III Национальном конгрессе по легочной гипертензии были приняты первые Российские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Они созданы для широкого круга специалистов – терапевтов, кар-

Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ

I. ЛАГ
1.1. Идиопатическая
1.2. Наследуемая
1.2.1. BMPR2
1.2.2. Другие
1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная с:
1.4.1. СЗСТ
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. Портальной гипертензией
1.4.4. Врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
1.4.5. Шистосомозом
1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1. Идиопатическая
1'.2. Наследуемая
1'.2.1. EIF2AK4
1'.2.2. Другие
1'.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1'.4. Ассоциированная с: 1'.4.1. СЗСТ; 1'.4.2. ВИЧ
1". Стойкая ЛГ новорожденных
II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка
2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка
2.3. Клапанные пороки
2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка
III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальные заболевания легких
3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4. Нарушения дыхания во время сна
3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.6. Высокогорная ЛГ
3.7. Пороки развития легких
IV. ХТЭЛГ
4.1. Хроническая тромбоэмболия в систему легочной артерии
4.2. Другие обструкции легочной артерии:
4.2.1. Ангиосаркома
4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3. Артериит
4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы легочной артерии)
4.2.5. Паразитарные заболевания
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
5.1. Гематологические заболевания:
5.1.1. Хроническая гемолитическая анемия
5.1.2. Миелопролиферативные заболевания
5.1.3. Спленэктомия
5.2. Системные нарушения:
5.2.1. Саркоидоз
5.2.2. Легочный гистиоцитоз
5.2.3. Лимфангиолейомиоматоз
5.2.4. Нейрофиброматоз
5.2.5. Васкулиты
5.3. Метаболические нарушения:
5.3.1. Гликогенозы
5.3.2. Болезнь Гоше
5.3.4. Дисфункция щитовидной железы
5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность, шистосомоз, сегментарная ЛГ
Примечание. СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани.

диологов, пульмонологов, ревматологов, рентгенологов, сосудистых хирургов, кардиохирургов, врачей общей практики, в поле зрения которых могут попасть больные с этой патологией. В данном обзоре представлены основные положения современных рекомендаций, позволяющие своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную тактику лечения.

Рис. 1. Медикаментозное лечение у больных ХТЭЛГ.



Лекарственная терапия у больных ХТЭЛГ

Общие мероприятия и стандартное лечение при ХТЭЛГ не отличаются от тактики у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [1]. Они включают адекватную контрацепцию, профилактику гриппа и пневмококковых инфекций с помощью вакцинации, соблюдение режима физических нагрузок и т.д., применение диуретиков и оксигенотерапии у больных с гипоксемией (табл. 2, 3).

Основой обструктивных поражений легочных артерий при ХТЭЛГ являются тромботические массы, которые не подвергаются лизису и в дальнейшем фиброзируются [2, 8]. Поэтому в отличие от ЛАГ прием оральных антикоагулянтов у пациентов с ХТЭЛГ является обязательным на протяжении всей жизни, в том числе у оперированных пациентов, с достижением целевого международного нормализованного отношения 2,5–3,5 [1, 8]. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы [8, 9]. В качестве альтернативы при непереносимости варфарина или повышенном риске кровотечений рекомендуются низкомолекулярные гепарины [1]. Перед тромбэндовартерэктомией (ТЭЭ) осуществляется перевод на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами [8].

При невозможности проведения хирургического лечения, при персистирующей или резидуальной форме ХТЭЛГ после ТЭЭ больным назначается специфическая терапия, применяемая при ЛАГ (рис. 1) [2, 8].

При ХТЭЛГ имеется теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии. Она основывается на физиологических и патоморфологических сходствах двух форм ЛГ. При анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях выявляются неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения [10, 11]. Как и при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушение продукции оксида азота и тромбоксана/простациклина, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [2]. Современные ЛАГ-специфические препараты не только вызывают вазодилатацию, но и обладают рядом важных дополнительных свойств – цитопротективным, противовоспалительным, антипролиферативным, антифибротическим, антиагрегационным. В результате достигаются улучшение и стабилизация клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза [1].

До недавнего времени отмечался значительный дефицит рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению простаноидов, антагонистов ре-

Таблица 2. Общие мероприятия у больных ЛАГ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Беременность противопоказана больным ЛАГ	I	C
Рекомендуется вакцинация больных ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Рекомендована помощь психолога/психиатра	I	C
Рекомендована реабилитация больных ЛАГ в рамках специальных программ по физической активности	IIa	B
Назначение O_2 во время авиаперелетов показано больным с II–IV ФК (ВОЗ) при парциальном давлении O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.)	IIa	C
Эпидуральная анестезия является методом выбора при проведении хирургических вмешательств у больных ЛАГ	IIa	C
Чрезмерные физические нагрузки, способствующие ухудшению симптоматики, не рекомендуются больным ЛАГ	III	C

Таблица 3. Поддерживающая терапия у больных ЛАГ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости показано назначение диуретиков	I	C
Длительная постоянная терапия O_2 рекомендуется больным ЛАГ при парциальном давлении O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.)	I	C
Лечение анемии/дефицита железа может рассматриваться у больных ЛАГ	IIb	C
Назначение ИАПФ, БРА, β -АБ, ивабрадина не рекомендуется больным ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ХСН при патологии ЛЖ)	III	C

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, β -АБ – β -адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

цепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с ХТЭЛГ. В 2014 г. в нашей стране для лечения больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ был одобрен первый препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХТЭЛГ 2015 г. он рассматривается в качестве препарата первого выбора (табл. 4).

Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат – первый представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы с двойным механизмом действия. С одной стороны, он стимулирует растворимую гуанилатциклазу напрямую независимо от уровня эндогенного оксида азота, с другой – повышает чувствительность фермента к эндогенному оксиду азота [12]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброза, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. Результаты фазы II исследования с риоцигуатом при ХТЭЛГ впервые у этой категории больных показали не только достоверное снижение ЛСС к 12-й неделе терапии, но и значительный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) [13].

Критериями включения в РКИ фазы III CHEST были:

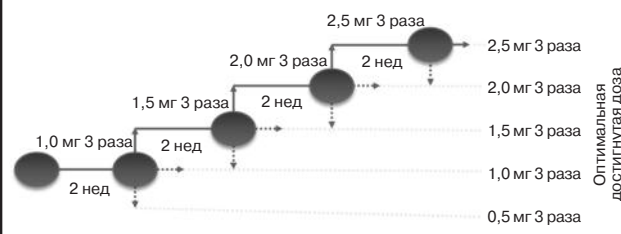
- возраст больных 18–80 лет;
- неоперабельная ХТЭЛГ (группа IV), подтвержденная на основании независимой оценки операбельности при ЛСС > 480 дин/см/с⁻⁵ и ДЛА > 25 мм рт. ст., через 3 мес и более после начала антикоагулянтной терапии; персистирующая (резидуальная) ЛГ после ТЭЭ при ЛСС > 480 дин/см/с⁻⁵ через 6 мес и более после хирургического вмешательства;
- Д6МХ 150–450 м;
- отсутствие ЛАГ-специфической терапии.

Важно подчеркнуть, что для верификации диагноза ХТЭЛГ применялись не менее 2 методов визуализации: вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких, ангиопульмонография, компьютерная или магнитно-резонансная томография с проведением ангиографии. Решение о неоперабельности больного принималось центральным оценочным комитетом или предварительно одобренным региональным экспертным центром, проводящим ТЭЭ, на основании анализа состояния и доступности организованных тромбов, величины ЛСС. Пациент включался в исследование при условии, что 1 и более из 3 экспертов оценочного комитета расценивали случай как неоперабельный.

Рис. 2. Схема титрования риоцигуата.

Титрование дозы проводится каждые 2 нед с учетом уровня систолического артериального давления, измеренного утром перед приемом очередной дозы:

- ≥ 95 мм рт. ст. – увеличение дозы
- 90–94 мм рт. ст. – поддерживающая доза
- < 90 мм рт. ст., отсутствие симптомов гипотензии – уменьшение дозы
- < 90 мм рт. ст., наличие симптомов гипотензии – перерыв в лечении на 1 день и возобновление терапии с дозы, уменьшенной на 0,5 мг



нансная томография с проведением ангиографии. Решение о неоперабельности больного принималось центральным оценочным комитетом или предварительно одобренным региональным экспертным центром, проводящим ТЭЭ, на основании анализа состояния и доступности организованных тромбов, величины ЛСС. Пациент включался в исследование при условии, что 1 и более из 3 экспертов оценочного комитета расценивали случай как неоперабельный.

Первичной конечной точкой в исследовании CHEST-1 явилась динамика Д6МХ к 16-й неделе лечения [12]. Вторичными конечными точками были: динамика к 16-й неделе ЛСС, функционального класса – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ), мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), индекса одышки по Боргу, качества жизни (Европейский опросник EuroQoL и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. Доза препарата титровалась в соответствии с алгоритмом, начиная с 1 мг 3 раза в сутки до максимальной 2,5 мг 3 раза в сутки (рис. 2).

Таблица 4. Рекомендации по лечению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Оценка операбельности и выбор тактики лечения у всех пациентов с ХТЭЛГ должны проводиться в экспертных центрах консилиумом врачей	I	C
Оценка операбельности и определение других стратегий лечения должны проводиться у всех пациентов с ХТЭЛГ мультидисциплинарной командой экспертов	I	C
Легочная ТЭЭ в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения рекомендована для лечения пациентов с ХТЭЛГ	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей как минимум 1 опытного хирурга, или при персистирующей/резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей как минимум 1 опытного хирурга с опытом проведения ТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIb	B
Баллонная ангиопластика легочной артерии может быть рассмотрена для пациентов с ХТЭЛГ в случае неоперабельности или при резидуальной форме ЛГ после ТЭЭ	IIb	C

При изучении первичной конечной точки в группе пациентов, получавших риоцигуат, изменение ДбМХ составило в среднем +46 м относительно исходного значения ($p < 0,0001$ по сравнению с группой плацебо). В группе неоперабельных больных прирост составил +54 м, при резидуальной ЛГ +27 м. Максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг была достигнута у 77% больных, 12% пациентов продолжали прием риоцигуата 2 мг 3 раза в сутки, 6% и 4% – 1,5 мг и 1 мг соответственно, только 1% – 0,5 мг 3 раза в сутки.

При изучении вторичных конечных точек достоверные позитивные результаты были получены при оценке динамики ключевых гемодинамических показателей (ЛСС, среднее ДЛА, сердечный индекс), NT-proBNP, ФК, индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения в течение 16 нед терапии не отмечалось [12].

Пациенты, завершившие участие в этом РКИ, могли быть включены в долгосрочное исследование CHEST-2 по оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата [14]. К 1-му году исследования CHEST-2 ДбМХ увеличилась на +59 м в группе пациентов, ранее принимавших риоцигуат ($n=114$), +37 м у пациентов, ранее находившихся в группе плацебо ($n=58$). К 1-му году ФК улучшился/стабилизировался/ухудшился у 50/45/4% пациентов в бывшей группе риоцигуата ($n=117$) и у 39/59/2% пациентов соответственно в бывшей группе плацебо ($n=59$). Выживаемость больных к 1-му году наблюдения составила 93%, 86% пациентов – без клинического ухудшения. Ко 2-му году наблюдения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось увеличение среднего значения ДбМХ на +50 м ($n=162$). Двухлетняя выживаемость составила 93%, у 15 (10%) пациентов была начата комбинированная ЛАГ-специфическая терапия. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружения, головные боли.

Простаноиды

Илопрост – химически стабильный аналог простаглицлина, единственный зарегистрированный в нашей стране ингаляционный простаноид, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ. Простаглицлин (простагландин I_2) – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных ХТЭЛГ показано нарушение продукции простаглицлина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простаглицлинсинтазы в легочных артериях [15].

Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [1]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [15]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). К 12-й неделе лечения илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. При использовании ультразвуковых небулайзеров длительность ингаляции составляет 5–10 мин. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью, наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

С 2010 г. ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ в нашей стране [1]. Это препарат 2-й линии для постоянного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формой после проведенной ТЭЭ. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде, при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС > 500 дин/с/см⁵) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2–3 ч через контур искусственной вентиляции легких – до 9 ингаляций в сутки [16].

За рубежом выполнялись неконтролируемые исследования по изучению эффективности парентеральных простагоидов у этой категории больных. В частности, S.Cabrol и соавт. проанализировали результаты долгосрочной терапии внутривенным эпипростенолом у 27 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ III ФК ($n=20$) или IV (пациент) [17]. Лечение приводило к достоверному увеличению ДбМХ, улучшению параметров гемодинамики. Через 3 мес терапии ФК улучшился на один у 11 из 23 пациентов, ДбМХ увеличилась на 66 м ($p < 0,0001$); к 20±8 мес наблюдения ФК уменьшился у 9 из 18 пациентов при улучшении ДбМХ по сравнению с исходной (+46 м, $p=0,03$). Выживаемость к 1, 2 и 3-му году наблюдения составила соответственно 73, 59 и 41% [17].

Аналог простаглицлина трепростинил изучался в открытом неконтролируемом исследовании у 25 больных с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ. Терапия в течение 6 мес способствовала улучшению толерантности к физической нагрузке (+59 м, $p < 0,05$) и достоверному снижению ЛСС, а также улучшению выживаемости пациентов [18].

Антагонисты рецепторов эндотелина

Бозентан – АРЭ неселективного действия, блокирующий оба типа рецепторов эндотелина-1 – типа А на гладкомышечных клетках и типа В, локализирующиеся на эндо-

телиальных и гладкомышечных клетках. Эффективность медикаментозной терапии неселективным АРЭ бозентаном у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ была показана в ряде пилотных работ с периодом наблюдения от 6 до 24 мес [19–21].

В первое крупномасштабное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BENEFIT были включены 157 больных неоперабельной ХТЭЛГ или рецидивом ЛГ после ТЭЭ, проведенной более 6 мес назад [21]. Первичными конечными точками были: изменение ЛСС в процентах к 16-й неделе лечения от исходного уровня и изменение ДбМХ к 16-й неделе лечения по сравнению с исходной. Несмотря на достоверное улучшение ключевых гемодинамических показателей – ЛСС (–24%), сердечный индекс (+0,3 л/мин×м²), ЛСС (–193 дин/см/с⁵), препарат оказывал только незначительное влияние на ДбМХ (средняя плацебо-корректированная разница, 2,2 м). ФК и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный АРЭ типа А [1]. В настоящее время препарат изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ. АРЭ (бозентан, амбризентан) являются препаратами для лечения ХТЭЛГ 3-й линии:

- Бозентан 62,5 мг 2 раза (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг 2 раза в сутки через 4 нед под контролем уровня трансаминаз.
- Амбризентан 5–10 мг 1 раз в сутки.

В 2015 г. для лечения больных ЛАГ одобрен новый неселективный АРЭ мацитентан с тканевой специфичностью, доказавший способность влиять на прогрессирование ЛАГ. В настоящее время препарат также изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

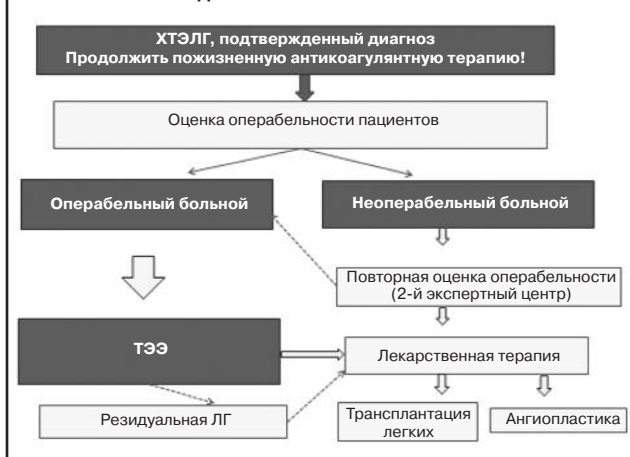
Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки правого желудочка [1]. С 2011 г. в нашей стране для лечения больных ЛГ одобрен силденафил. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных ЛГ различной этиологии. В РКИ SUPER-1 включались только больные ЛАГ (n=278), которые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [1]. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки.

В единственном двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном РКИ у 19 больных ХТЭЛГ при 12-недельном назначении силденафила 120 мг/сут по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению ЛСС и улучшению ФК без существенного различия в динамике ДбМХ (плацебо-корректированная разница 17,5 м) [22]. В настоящее время при ХТЭЛГ возможно назначение силденафила off-label.

Таким образом, после установления диагноза ХТЭЛГ начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.

Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 3).

Рис. 3. Тактика ведения больных ХТЭЛГ.



Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого международного нормализованного отношения 2,5–3,5. Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, хирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения ХТЭЛГ. Легочная ТЭЭ показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные. В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во 2-м экспертном центре.

ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре по проблеме ЛГ после проведения соответствующих диагностических процедур. Предоперационная подготовка больного может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 2 мес. Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.

Препаратом первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат. Ингаляционный илопрост как препарат 2-й линии рекомендуется в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии. Через 6 мес после назначения препарата целесообразно оценить эффективность и решить вопрос о необходимости коррекции лечения.

Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ. Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце–легкие показана больным ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте всех доступных методов лечения и должна проводиться только в экспертных центрах.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевт. арх. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Terapevt. arkh. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (Suppl): 92–9.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350: 2257–64.
4. Tapson VF, Humbert M. Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 564–7.

5. Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–8.
6. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–81.
7. Galie N, Hoeper MM, 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* 2016; 37 (1): 67–119.
8. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. В кн.: Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 563–602. / Merzhin K.V., Akchurin R.S. Khronicheskaya tromboembolicheskaya legochnaya gipertenziya. V kn.: Legochnaia gipertenziia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015; s. 563–602. [in Russian]
9. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–20.
10. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–72.
11. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154: S54–60.
12. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
13. Ghofrani H-A, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36: 792–9.
14. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2014. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
15. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 322–9.
16. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиол. журн.* 2014; 1: 113–8. / Merzhin K.V., Martyniuk T.V. Mesto medikamentoznoi terapii v lechenii khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. *Evraziiskii kardiolog. zhurn.* 2014; 1: 113–8. [in Russian]
17. Cabrol S, Souza R, Jais X et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357–62.
18. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007; 5: 483–9.
19. Reesink HJ, Surie S, Klok JJ et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 139: 85–91.
20. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–603.
21. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–34.
22. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Наконечников Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир. ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК