
ОБЗОРЫ МЕЖДУНАРОДНЫХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.24-005-07/08

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03.06

Современные концепции диагностики и лечения легочной гипертензии. По материалам клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества пульмонологов последних лет

Э.В. Бекураидзе¹, М.Г. Аракелян¹, Н.Ю. Соколова², С.Н. Казановская¹

¹ ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

² ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»; Петербургское шоссе, 105, Тверь, Тверская область, 170036, Российская Федерация

Бекураидзе Эка Важевна, аспирант, e-mail: bev281190@mail.ru;

Аракелян Мари Генриковна, аспирант;

Соколова Наталья Юрьевна, канд. мед. наук, кардиолог;

Казановская Светлана Николаевна, науч. сотр.

На протяжении многих лет лечение больных легочной гипертензией (ЛГ) оставалось неизменным. В последние годы, благодаря появлению новых препаратов и увеличению числа контролируемых исследований, ситуация изменилась в лучшую сторону. В данной статье представлено резюме обновленных данных по лечению ЛГ по материалам рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества пульмонологов (ERS) 2015 г. и исследований последних лет.

Ключевые слова: легочная гипертензия; легочная артериальная гипертензия; антагонисты рецепторов эндотелина; блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; аналоги простациклина.

Modern approaches in diagnosis and treatment of pulmonary hypertension based on recommendations of European Society of Cardiology and European Respiratory Society of recent years

E.V. Bekuraidze¹, M.G. Arakelyan¹, N.Yu. Sokolova², S.N. Kazanovskaya¹

¹ A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

² Tver' "Regional clinical hospital"; Peterburgskoe shosse, 105, Tver', Region Tver', 170036, Russian Federation

Bekuraidze Eka Vazhevna, Postgraduate, e-mail: bev281190@mail.ru;

Arakelyan Mari Genrikovna, Postgraduate;

Sokolova Natal'ya Yur'evna, MD, PhD, Cardiologist;

Kazanovskaya Svetlana Nikolaevna, Research Associate

For many years treatment of patients with pulmonary hypertension (PH) remained unchanged. Recently, due to new drugs and increase number of controlled studies, the situation has changed considerably for the better. In this article we summarized new data on treatment of PH adapted from the updated recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) 2015 and studies of last years.

Keywords: pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension; endothelin receptor antagonists; calcium channel blockers; phosphodiesterase type 5 inhibitors; prostacyclin analogues.

Легочная гипертензия (ЛГ) включает группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к правожелудочковой недостаточности и осложняет течение многих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. ЛГ характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср}) до 25 мм рт. ст. и более по данным катетеризации правых отделов сердца [1]. Было показано, что нормальными являются значения ДЛА_{ср} в покое 14 ± 3 мм рт. ст. [1, 2]. При этом пациенты, имеющие ДЛА_{ср} в диапазоне 21–24 мм рт. ст. должны быть отнесены к группе риска развития ЛГ при наличии системных заболеваний соединительной ткани или семейного анамнеза наследственной легочной артериальной гипертензии (НЛАГ) [1].

Клиническая классификация ЛГ, включающая 5 групп, основана на этиологии заболевания, патофизиологических и гемодинамических характеристиках, а также на подходах к диагностике и лечению ЛГ (табл. 1) [1].

Следует четко дифференцировать легочную артериальную гипертензию и другие виды легочной гипертензии. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к прекапиллярной ЛГ, при этом давление заклинивания в легочной артерии 15 мм рт. ст. и более и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) 3 единицы Вуда и более, кроме того, отсутствуют признаки заболеваний легких и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [1].

Эпидемиология

Данные о распространенности ЛГ довольно скудны. В Великобритании ее распространенность составляет 97 случаев на 1 млн населения; среди женщин заболевание встречается в 1,8 раза чаще, чем среди мужчин. На долю ЛАГ в Европе приходится 5–10 случаев на 1 млн населения [3].

Сравнительные эпидемиологические исследования разных групп пациентов с ЛГ

показали, что заболевание не является широко распространенным, наиболее часто встречается 2-я группа – то есть ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца. ЛГ выявляется у 60% пациентов с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ и примерно у 70% пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса. В частности, в клиническом исследовании Armadale был выполнен ретроспективный анализ более чем 15 000 эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований у 10 314 пациентов с января 2003 по декабрь 2009 г. ЛГ была выявлена у 936 (9,1%) больных. В 67% случаев причиной развития ЛГ были заболевания левых отделов сердца, в 9% – заболевания органов дыхания, в 2% – хроническая тромбоэмболия легочной артерии [4].

По данным разных реестров, 50% случаев ЛАГ приходится на идиопатическую, наследственную формы и ЛАГ, индуцированную приемом лекарственных препаратов [5]. В США стандартизованная по возрасту смертность пациентов с ЛГ колеблется в пределах 4,5–12,3 на 100 тыс. населения.

Диагностика

Предусмотрена комплексная оценка состояния пациента на основании анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, катетеризации правых отделов сердца, компьютерной томографии, легочной ангиографии и вентиляционно-перфузионного сканирования легких.

Изменения на *электрокардиограмме (ЭКГ)* можно наблюдать при тяжелой ЛГ. Результаты ЭКГ подтверждают диагноз, но не исключают его в случае отсутствия на ЭКГ патологических изменений. ЭКГ-изменения при ЛГ включают гипертрофию и перегрузку правых отделов сердца: *p-pulmonale*, отклонение электрической оси сердца вправо, блокаду правой ножки пучка Гиса, удлинение интервала *Q–Tc*. Расширение комплекса *QRS* и удлинение

Таблица 1

Обновленная клиническая классификация легочной гипертензии [1]

1. Легочная артериальная гипертензия	1.1. Идиопатическая 1.2. Наследственная 1.2.1. BMPR2-мутация 1.2.2. Другие мутации 1.3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсинов 1.4. Ассоциированная с 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальной гипертензией 1.4.4. Врожденными пороками сердца 1.4.5. Шистосомозом
1'. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз	1'.1. Идиопатическая 1'.2. Наследственная 1'.2.1. EIF2AK4-мутация 1'.2.2. Другие мутации 1'.3. Индуцированная лекарствами, токсинами и радиацией 1'.4. Ассоциированная с 1'.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани 1'.4.2. ВИЧ-инфекцией
1". Персистирующая легочная гипертензия новорожденных	
2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца	2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) 2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ 2.3. Клапанная патология 2.4. Врожденная или приобретенная обструкция входного или выводного отдела ЛЖ и врожденные кардиомиопатии 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз ЛА
3. ЛГ, ассоциированная с болезнями дыхательной системы и/или гипоксией	3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивным и обструктивным компонентами 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Хроническое пребывание в условиях высокогорья 3.7. Пороки развития легких
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие виды обструкции легочной артерии	4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.2. Другие виды обструкции легочной артерии 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли 4.2.3. Артериит 4.2.4. Врожденный стеноз легочной артерии 4.2.5. Паразиты (эхинококкоз)
5. ЛГ с неясным и/или множественными механизмами возникновения	5.1. Заболевания крови: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз 5.3. Метаболические нарушения: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы 5.4. Другие: тромботическая микроангиопатия при опухоли легких, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с диализом или без него), сегментарная ЛГ

Примечание. BMPR2 – рецепторы к костному морфогенетическому белку (bone morphogenetic protein receptor, type 2); EIF2AK4 – семейство киназ, которые фосфорилируют альфа-субъединицу эукариотической инициации трансляции фактор-2 (eukaryotic translation initiation factor-2-alpha-kinase-4).

интервала $Q-Tc$ свидетельствует о тяжести заболевания [6, 7]. Трепетание и фибрилляция предсердий могут возникнуть на далеко зашедших стадиях болезни и выявля-

ются у 25% пациентов через 5 лет после постановки диагноза ЛГ [8].

Патологические изменения при рентгенографии органов грудной клетки выявляются

у 90% пациентов при постановке диагноза ЛАГ [9, 10]. Изменения включают дилатацию ствола ЛА, обеднение периферического легочного рисунка, возможно выявление расширения теней правого предсердия и правого желудочка. Данный метод диагностики может использоваться для дифференциальной диагностики ЛГ, выявляя признаки, характерные для заболеваний легких или застойные венозные изменения вследствие заболеваний левых отделов сердца. Так же как в случае с ЭКГ, нормальные данные рентгенографии органов грудной клетки не исключают диагноза ЛГ.

Исследование функции внешнего дыхания и газового состава артериальной крови. У пациентов с ЛАГ отмечают снижение легочных объемов от умеренной до выраженной степени, в зависимости от тяжести заболевания [11, 12]. Вследствие альвеолярной гипервентиляции в покое парциальное давление кислорода в артериальной крови остается в пределах нормы или снижено незначительно, а парциальное давление двуокиси углерода снижено [13].

При ЛГ, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), выявляют признаки необратимой обструкции, увеличение остаточного объема легких и снижение показателя диффузионной емкости легких для окиси углерода (DLCO) [14].

Легочная гипертензия выявляется у 70–80% больных с ночной гипоксемией и центральным обструктивным апноэ сна. С целью уточнения диагноза таким пациентам необходимо выполнение оксиметрии или полисомнографии [15, 16].

При наличии симптомов и синдромов, свидетельствующих о наличии ЛГ, скрининговым методом диагностики является *эхокардиография (ЭхоКГ)*. Одним из наиболее важных эхокардиографических критериев является пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Кроме этого, для диагностики ЛГ используются дополнительные ЭхоКГ-критерии, такие как: соотношение диаметров базальных отделов правого и левого желудочков более 1,0; изменение паттерна кровотока в легочной артерии (ЛА), время ускорения кровотока в выводном отделе правого желудочка (ПЖ) менее 105 м/с и/или наличие средне-систолического прикрытия задней створки клапана легочной артерии; индекс эксцентричности ЛЖ более 1,1 в систолу и/или в диастолу; скорость потока легочной регургитации в начале диастолы более 2,2 м/с; площадь правого предсердия более 18 мм²; диаметр ЛА более 25 мм; диаметр нижней полой вены (НПВ) более 21 мм и снижение реакции НПВ на вдох (табл. 2).

При выявлении патологии левых отделов сердца или легких пациента следует направить к соответствующему специалисту для определения дальнейшей тактики лечения. Если же при дальнейшем обследовании данных, свидетельствующих о патологии органов дыхания и левых отделов сердца нет, следует исключить хроническую тромбоэмболическую ЛГ (ХТЭЛГ). С этой целью показано проведение *вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких* в условиях экспертного центра (I C). Выявление у больного дефекта перфузии без нарушения

Таблица 2

Критерии диагностики легочной гипертензии по данным эхокардиографии [17]

Вероятность ЛГ	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Дополнительные ЭхоКГ-признаки ЛГ
Низкая	≤ 2,8 или не измеряется	Отсутствие
Средняя	≤ 2,8 или не измеряется 2,9–3,4	Наличие Отсутствие
Высокая	2,9–3,4 > 3,4	Наличие Наличие не обязательно

вентиляции является критерием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Для определения показаний/противопоказаний к проведению тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) следует проводить *компьютерную томографию (КТ) легких с контрастным усилением*, при необходимости в сочетании с *ангиопульмонографией*. При исключении диагноза ХТЭЛГ показана катетеризация правых отделов сердца для подтверждения диагноза прекапиллярной ЛГ (или ЛАГ).

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) как «золотой стандарт» диагностики ЛГ показана всем пациентам для измерения ключевых гемодинамических параметров, оценки прогноза и проведения острых фармакологических проб (ОФП) для дальнейшего определения стратегии лечения (I C). С помощью ОФП во время КПОС и легочной артерии можно прогнозировать потенциальный успех лечения антагонистами кальция (АК). Критериями положительной пробы считается снижение $ДЛА_{ср}$ более чем на 10 мм рт. ст. до абсолютного значения 40 мм рт. ст. и менее в сочетании с увеличением или прежними значениями минутного объема кровообращения (I C).

Всем больным с ЛАГ показано проведение рутинных *лабораторных тестов*: биохимический и общий анализы крови, коагулограмма, определение уровня D-димера, антитромбина III, протеина С, оценка гормональной функции щитовидной железы, тест на ВИЧ-инфекцию, а также титра антител к фосфолипидам. Больным с ЛАГ со значимым повышением титра антинуклеарных антител или подозрением на наличие системных заболеваний соединительной ткани показана консультация ревматолога. При семейном анамнезе ЛАГ целесообразно генетическое обследование для идентификации мутаций гена, кодирующего рецептор 2-го типа костного морфогенного протеина (BMP2).

Оценка функциональной способности у больных с ЛАГ необходима для установления тяжести ЛАГ и динамики клинического

состояния на фоне проводимой терапии. Наиболее часто используется тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) как простой и дешевый метод оценки функционального статуса пациента. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ФК) ВОЗ. Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения O_2 артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности у больных с ЛАГ. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у пациентов с ЛАГ.

Финальной целью комплексной оценки состояния пациента является определение клинической группы заболевания, тактики лечения и оценки прогноза в течение 1 года.

Терапия

Терапия ЛАГ в последние несколько лет стремительно развивается [18]. В последние рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества пульмонологов (ERS) были внесены некоторые изменения: представлены новые разработки оценки тяжести ЛАГ, добавлены новые группы ЛАГ-специфических препаратов, дополнен алгоритм лечения [17].

Цель лечения пациентов с ЛАГ – достижение статуса низкого риска, годовая летальность при котором составляет менее 5% [17]. Что же включает в себя этот статус? Низкий риск при ЛАГ предполагает наличие следующих клинико-инструментальных характеристик: I–II ФК ВОЗ, отсутствие эпизодов потери сознания и клинических признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, дистанция прохождения Т6МХ более 440 м, нормальные или почти нормальные показатели кардиопульмональных нагрузочных тестов (пиковое потребление кислорода (VO_2) более 15 мл/мин/кг, соотношение минутной вентиляции (VE/VCO_2) менее 36, плазменные уровни мозгового натрийуретического

пептида (BNP) менее 50 нг/л, NT-pro BNP менее 300 нг/л, площадь правого предсердия менее 18 см², отсутствие выпота в перикарде (по данным ЭхоКГ или МРТ), а также давление в правом предсердии менее 8 мм рт. ст., сердечный индекс 2,5 л/мин/м² и более и сатурация кислородом смешанной венозной крови (SvO₂) более 65% [17].

Стратегию лечения пациентов с ЛАГ четко разделяют на три главных этапа [19]:

1. Общие мероприятия, поддерживающая терапия и проведение вазореактивного теста в экспертных центрах.

2. Терапия блокаторами кальциевых каналов (БКК) или начальная ЛАГ-специфическая терапия.

3. Комбинированная терапия и трансплантация легких.

Общие мероприятия

1. Физическая активность. По данным рандомизированного клинического исследования занятия по специальным программам физических тренировок для пациентов с ЛАГ улучшают физический и функциональный статус, а также качество жизни больных по сравнению с группой контроля [20]. Таким образом, нетренированные пациенты, получающие лекарственную терапию, могут выполнять физические нагрузки под контролем медицинского персонала (IIa B). Однако следует избегать чрезмерной физической активности, которая приводит к дистресс-синдрому (III C).

2. Беременность, контрацепция и постклимактерическая гормональная терапия. Пациентам с диагнозом ЛАГ следует избегать беременности (I C), поскольку это значительно увеличивает риск летальности [21]. Прогестеронсодержащие препараты являются эффективными противозачаточными средствами [22]. Следует помнить, что антагонист рецепторов эндотелина – бозентан – способен снижать эффективность оральных контрацептивов. Возможно применение внутриматочной спирали с левоноргестрелом, однако процедура

может спровоцировать вазовагальную реакцию [22]. Также возможна комбинация двух методов контрацепции. До сих пор остается неясным целесообразность использования гормонозаместительной терапии пациенткам с ЛАГ в постменопаузальном периоде.

3. Профилактика инфекций. Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая является причиной смертельных исходов в 7% случаев [17]. Следует рекомендовать пациентам проводить вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (I C).

4. Психосоциальная поддержка. ЛАГ оказывает влияние на эмоциональное, душевное состояние пациента, приводит к ухудшению качества жизни [23]. Пациентам с ЛАГ следует оказывать психологическую поддержку (I C), а в тяжелых случаях направлять к психологу, психиатру. Очень эффективными в этом отношении являются специальные группы поддержки пациентов.

5. Плановые операции. При плановых хирургических вмешательствах предпочтительным является эпидуральная анестезия (IIa C).

6. Путешествия. Как известно, в основе механизма развития ЛГ лежит гипоксия, которая усугубляет вазоконстрикцию. При авиаперелете необходимо обсуждать ингаляции кислорода у пациентов с III–IV ФК ВОЗ и давлением кислорода в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) (IIa C). Кислородная поддержка также необходима при нахождении в высокогорье – более 1500–2000 м [20].

Поддерживающая терапия

1. Пероральные антикоагулянты. Терапия пероральными антикоагулянтами может обсуждаться у пациентов с идиопатической ЛАГ (иЛАГ), наследственной ЛАГ (нЛАГ) и ЛАГ вследствие приема анорексигенов (IIb C) [24].

2. Диуретики. Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических иссле-

дований по применению диуретиков при ЛАГ, мочегонная терапия показана пациентам с ЛАГ при наличии признаков правожелудочковой недостаточности (I C). Выбор препарата остается за врачом [25].

3. Кислородотерапия. Ингаляция кислорода приводит к снижению легочного сосудистого сопротивления. Постоянная длительная терапия кислородом показана пациентам с ЛАГ при снижении напряжения кислорода в крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) (I C) [26].

4. Дигоксин и другие сердечно-сосудистые препараты. Дигоксин может быть назначен для снижения частоты сердечных сокращений у больных с ЛАГ при развитии суправентрикулярных тахикардий. Не рекомендуется применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецептора ангиотензина-2, бета-блокаторов и ивабрадина у пациентов с ЛАГ, если эти препараты не показаны для лечения сопутствующих заболеваний (III C) [17].

5. Лечение анемии и железодефицитных состояний. По данным клинических исследований, дефицит железа был выявлен у 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера, 46% – с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, и у 43% пациентов с иЛАГ [27]. У пациентов с железодефицитным состоянием предпочтение отдается внутривенному введению препарата [28, 29].

Блокаторы кальциевых каналов

Тест на вазореактивность (ВРТ) должен проводиться у всех пациентов с иЛАГ, нЛАГ и ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов и токсинов. Пациентам с положительным ВРТ следует назначить терапию высокими дозами БКК. Предпочтение отдают таким препаратам, как нифедипин, дилтиазем, амлодипин [30]. Выбор БКК основан на исходной частоте сердечных сокращений. Начальная и суточная доза препаратов представлена в таблице 3.

Титрование дозы препарата следует проводить постепенно, увеличивая дозировку

Таблица 3

Применение блокаторов кальциевых каналов в качестве монотерапии ЛАГ [31]

Препарат	Начальная доза, мг × р/сут	Суточная доза, мг
Нифедипин	30 × 2	120–140
Дилтиазем	60 × 3	240–720
Амлодипин	2,5 × 1	20

до максимально переносимой [17]. Ограничивающими факторами в повышении дозы являются отеки нижних конечностей и системная гипотензия. Пациентам, получающим терапию высокими дозами БКК, показано тщательное наблюдение с полным повторным обследованием через 3–4 мес от начала терапии (включая катетеризацию правых камер сердца) (I C). Продолжение терапии высокими дозами БКК рекомендуется пациентам, состояние которых достигает I или II ФК ВОЗ со значительным улучшением гемодинамики (I C).

ЛАГ-специфическая терапия

Пациентам с положительным ВРТ, но не ответившим адекватно на терапию БКК, рекомендуется назначить ЛАГ-специфическую терапию, согласно плану лечения пациентов с отрицательным вазореактивным тестом.

Начальная терапия

Пациентам с отрицательным ВРТ и с II–III ФК ВОЗ возможно назначение начальной монотерапии или начальной комбинированной терапии, а больным с IV ФК ВОЗ возможно назначение начальной комбинированной терапии, внутривенных аналогов простациклина.

Помимо антагонистов рецептора эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) и аналогов простациклина в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. к терапии добавлены две новые группы препаратов ЛАГ-специфической терапии: стимуляторы гуанилатциклазы (риоцигуат) и агонисты рецепторов простациклина (селексипаг).

Начальная комбинированная терапия ЛАГ

Терапия		Класс рекомендации и уровень доказательности		
		II ФК	III ФК	IV ФК
Двойная комбинированная терапия	Амбризентан + тадалафил	I B	I B	IIb C
	Другая комбинация представителей данных групп	IIa C	IIa C	IIb C
	Бозентан + в/в эпопростенол	–	IIa C	IIa C
	АРЭ + п/к трепростинил	–	IIb C	IIb C
	АРЭ + другой в/в аналог простациклина	–	IIb C	IIb C
	ИФДЭ-5 + п/к трепростинил	–	IIb C	IIb C
	ИФДЭ-5 + другой в/в аналог простациклина	–	IIb C	IIb C
Тройная комбинированная терапия	Бозентан + силденафил + в/в эпопростенол	–	IIa C	IIa C

Примечание. ■ – антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) + ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5); ■ – АРЭ + аналоги простациклина; ■ – ИФДЭ-5 + аналоги простациклина; ■ – АРЭ + ИФДЭ-5 + в/в аналог простациклина; в/в – внутривенно; п/к – подкожно.

В настоящее время нет доказательной базы, свидетельствующей о преимуществе применения определенного препарата в качестве монотерапии первой линии [17]. В этом случае выбор препарата зависит от ряда факторов: пути введения, наличия сопутствующей патологии, профиля побочных эффектов, опыта врача и стоимости препарата. В многоцентровом слепом плацебоконтролируемом исследовании сравнивали начальную комбинированную терапию амбризентаном (АРЭ) и тадалафиллом (ИФДЭ-5) и начальную монотерапию тадалафиллом или амбризентаном у пациентов с ЛАГ II и III ФК, в результате было показано преимущество комбинированной терапии [32].

Как было отмечено выше, пациентам с IV ФК ВОЗ следует назначить начальную комбинированную терапию, включающую АРЭ/ИФДЭ-5 и внутривенные аналоги простациклина. Предпочтение рекомендуется отдавать внутривенному эпопростенолу, так как у пациентов с ЛАГ высокого риска он снижает 3-месячную летальность даже при монотерапии [31]. В таблице 4 представлены рекомендации по эффективности начальной комбиниро-

ванной терапии ЛАГ в соответствии с ФК ВОЗ [31].

Каждые 3–6 мес рекомендуется проводить обследование пациентов и повторно оценивать тяжесть ЛАГ, в том числе при помощи нагрузочных тестов, биохимических маркеров, эхокардиографии и исследования гемодинамики [33]. Адекватным клиническим ответом на терапию у пациентов с ЛАГ является состояние пациента, соответствующее низкому риску летальности. При неадекватном клиническом ответе на начальную комбинированную терапию или начальную монотерапию рекомендуется последовательная двойная или тройная комбинированная терапия [17].

Комбинированная терапия

В таблице 5 представлены рекомендации по эффективности последовательной комбинированной терапии ЛАГ в соответствии с ФК ВОЗ [31].

Хирургическое лечение

При рефрактерности к медикаментозной терапии следует обсуждать возможность применения хирургических методов

Таблица 5

Последовательная комбинированная терапия ЛАГ

Терапия		Класс рекомендации и уровень доказательности		
Дополнительный препарат	Начальный препарат	II ФК	III ФК	IV ФК
Мацитентан	Силденафил	I B	I B	IIa C
Амбризентан	Силденафил	IIb C	IIb C	IIb C
Бозентан	Эпопростенол	–	IIb C	IIb C
Бозентан	Силденафил	IIb C	IIb C	IIb C
Силденафил	Эпопростенол	–	I B	IIa B
Тадалафил	Бозентан	IIa C	IIa C	IIa C
Силденофил	Бозентан	IIb C	IIb C	IIb C
Риоцигуат	Бозентан	I B	I B	IIa C
Риоцигуат	ИФДЭ-5	III B	III B	III B
Ингаляционный трепростинил	Силденафил	IIa B	IIa B	IIa C
	Бозентан			
Ингаляционный илопрост	Бозентан	IIb B	IIb B	IIb C
Селексипаг	АРЭ	I B	I B	IIa C
	ИФДЭ-5			
Другие двойные комбинации		IIb C	IIb C	IIb C
Другие тройные комбинации		IIb C	IIb C	IIb C

Примечание. ■ – антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ); ■ – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5); ■ – стимуляторы гуанилатциклазы; ■ – аналоги простациклина; ■ – антагонисты рецепторов простациклина.

лечения, а именно баллонной предсердной септотомии и трансплантации легких.

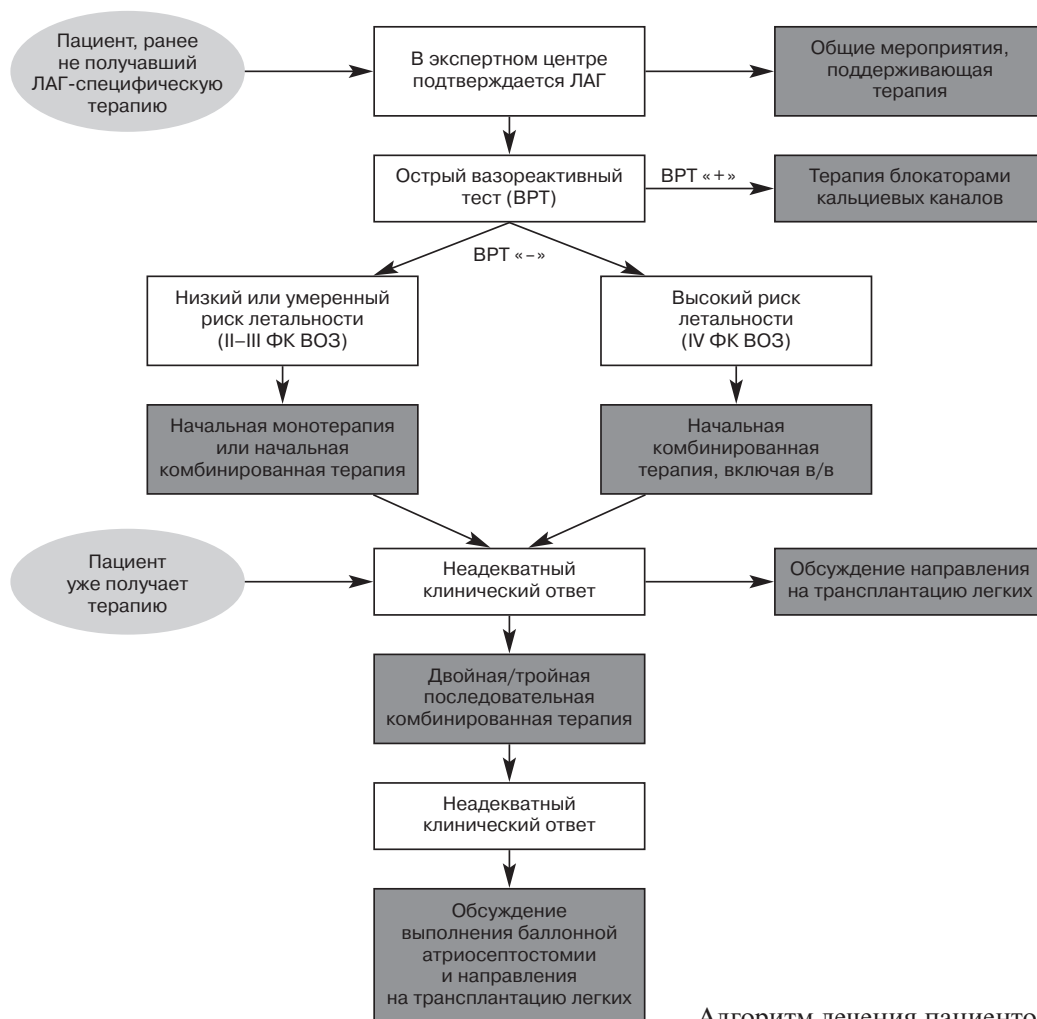
Баллонная предсердная септотомия является паллиативной процедурой, которая представляет собой создание внутрипредсердного шунта справа налево. Данный метод хирургического лечения позволяет разгрузить правые камеры сердца, увеличить сердечный выброс и преднагрузку на левый желудочек. Рандомизированных исследований по изучению влияния баллонной предсердной септотомии на долгосрочную выживаемость не проводилось [34].

Трансплантация легких в настоящее время остается основным методом лечения пациентов с ЛАГ III–IV ФК ВОЗ при неэффективности медикаментозной терапии [35, 36]. Общая 5-летняя выживаемость

после трансплантации легких при ЛАГ достигает 52–75%, 10-летняя – 45–66% [37, 38]. Предпочтение отдается билатеральной трансплантации легких [39]. При синдроме Эйзенменгера выполняется изолированная трансплантация легких и коррекция порока сердца или трансплантация комплекса сердце–легкие [40]. На рисунке представлен алгоритм лечения пациентов с ЛАГ [31].

Заключение

Легочная гипертензия по-прежнему является одной из крупных проблем медицины, осложняя течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний и приводя к преждевременной смерти. В последнее время уделяется большое внимание ЛАГ, как наименее курабельной форме ЛГ



Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ [31]

с высоким показателем 5-летней смертности. Именно поэтому за последние несколько лет терапия ЛАГ стремительно развивается и есть вероятность, что вскоре ведение и лечение пациентов с ЛАГ будет эффективнее и проще.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: D34–D41.
2. Simonneau G., Galié N., Rubin L.J., Langleben D., Seeger W., Domenighetti G. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S5–S12.
3. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O., Robbins I.M., Frost A., Tapson V.F. et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358: 1119–23.
4. Strange G., Playford D., Stewart S., Deague J.A., Nelson H., Kent A. et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart.* 2012; 98 (24): 1805–11.
5. Galié N., Olschewski H., Oudiz R.J., Torres F., Frost A., Ghofrani H.A. 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.
6. Olschewski H., Simonneau G., Galié N., Higenbottam T., Naeije R., Rubin L.J. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 322–9.

7. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A., Tapson V.F., Murali S., Channick R.N. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 1257–63.
8. Hoeper M., Leuchte H., Halank M., Wilkens H., Meyer F.J., Seyfarth H.J. et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 4: 691–4.
9. Simonneau G., Barst R.J., Galié N., Naeije R., Rich S., Bourge R.C. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 800–4.
10. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов. *Анналы аритмологии.* 2013; 10 (3): 162–70. DOI: 10.15275/annaritmol.2013.3.6 / Bockeria O.L., Bazarsadaeva T.S. Sudden cardiac death and mitral and aortic valve disease. *Annaly aritmologii.* 2013; 10 (3): 162–70. DOI: 10.15275/annaritmol.2013.3.6 (in Russ.).
11. Jing Z.C., Parikh K., Pulido T., Jerjes-Sanchez C., White R.J., Allen R. et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013; 127: 624–33.
12. Tapson V.F., Torres F., Kermeen F., Keogh A.M., Allen R.P., Frantz R.P. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142: 1383–90.
13. Tapson V.F., Jing Z.C., Xu K.F., Pan L., Feldman J., Kiely D.G. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2013; 144: 952–8.
14. Simonneau G., Torbicki A., Hoeper M.M., Delcroix M., Karlocai K., Galié N. et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 874–80
15. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M., Channick R.N., Galié N., Boonstra A. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 353–9.
16. Galié N., Barbera J.A., Frost A., Ghofrani A., Hoeper M., Mc Laughlin V.V. et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (9): 834–44.
17. Galié N., Humbert M., Vachieryc J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
18. Galié N., Simonneau G. The Fifth World Symposium on pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D1–D3.
19. Galié N., Corris P., Frost A., Giris R., Granton J., Jing Z.C. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D60–D72.
20. Mereles D., Ehlken N., Kreuzer S., Ghofrani S., Hoeper M.M., Halank M. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 114: 1482–9.
21. Duarte A.G., Thomas S., Safdar Z., Torres F., Pacheco L.D., Feldman J. et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest.* 2013; 143: 1330–6.
22. Thorne S., Nelson-Piercy C., MacGregor A.J., Gibbs S., Crowhurst J., Panay N. et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2006; 32: 75–81.
23. Guillemin L., Armstrong I., Aldrighetti R., Howard L.S., Ryfstenius H., Fischer A. et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 535–42.
24. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 76–81.
25. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 111: 577.
26. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T., Martinez-Guerra M.L., Santos E., Alvarado P. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1682–7.
27. Ruitter G., Lanser I.J., de Man F.S., Van Der Laarse W.J., Wharton J., Wilkins M.R. et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53: 285–92.
28. Rhodes C.J., Howard L.S., Busbridge M., Ashby D., Kondili E., Gibbs J.S. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 300–9.
29. Viethen T., Gerhardt F., Dumitrescu D., Knoop-Busch S., ten Freyhaus H., Rudolph T.K. et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 175: 233–9.

30. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X., Iqbal V., Hamid A.M., Provencher S. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105–11.
31. Galié N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 5: 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64 / Galié N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 5: 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64 (in Russ.).
32. Galié N., Barbera J.A., Frost A., Ghofrani A., Hoeper M., McLaughlin V.V. et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 379: 834–44.
33. Barst R.J., Chung L., Zamanian R.T., Turner M., McGoon M.D. et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*. 2013; 144: 160–8.
34. Kurzyna M., Dabrowski M., Bielecki D., Fijalkowska A., Pruszczyk P., Opolski G. et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2007; 131: 977–83.
35. Sitbon O., Humbert M., Nunes H., Parent F., Garcia G., Herve P. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 780–8.
36. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106: 1477–82.
37. Fadel E., Mercier O., Mussot S., Leroy-Ladurie F., Cerrina J., Chapelier A. et al. Long-term outcome of double-lung and heart–lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38: 277–84.
38. De Perrot M., Granton J.T., McRae K., Pierre A.F., Singer L.G., Waddell T.K. et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143: 910–8.
39. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y., Benden C., Dipchand A.I., Dobbels F. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart–lung transplant report – 2012. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 1073–86.
40. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O., Trulock E.P., Waltz D.A., Keck B.M. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report – 2006. *J. Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 880–92.

Поступила 14.09.2016