

Легочная гипертензия: взгляд из прошлого в настоящее

Д.м.н. Е.В. Филиппов

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

РЕЗЮМЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) — заболевание, связанное с увеличением давления в сосудах легких. В большинстве случаев она является вторичной, однако встречаются и идиопатические формы ЛГ. При выявлении симптомов, ассоциирующихся с ЛГ или другой органической патологией сердца, всем пациентам необходимо выполнять ЭхоКГ. Вероятность наличия данного заболевания оценивается по пиковой скорости трикуспидальной регургитации на ЭхоКГ и характерным признакам ЛГ. Использование ЭхоКГ позволяет быстро выявить ЛГ и направить пациента в экспертный или региональный центр для дальнейшей диагностики и лечения. Основной задачей региональных центров является определение группы ЛГ (согласно классификации), ее гемодинамических параметров, а также решение вопроса о назначении специфической терапии. Пациенты, обратившиеся в эти центры, должны быть дообследованы. Для диагностики ЛГ необходимо проведение инвазивной катетеризации правых отделов сердца, которая доступна в экспертных или крупных региональных медицинских центрах. С целью оценки возможности назначения блокаторов кальциевых каналов пациентам во время данной процедуры также выполняется вазореактивный тест. В случае отрицательного теста на вазореактивность пациенту показана специфическая терапия. Препараты являются дорогостоящими и могут назначаться только экспертным центром по лечению пациентов с ЛГ. С учетом высокой стоимости терапии ЛГ появление качественных дженериков позволяет значительно снизить затраты на лечение пациента, получая при этом сравнимую эффективность. В 2017 г. в РФ был зарегистрирован новый препарат из класса антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан) — Бозенекс, который имеет доказанную биоэквивалентность с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, лечение легочной гипертензии, специфическая терапия, бозентан, Бозенекс.

Для цитирования: Филиппов Е.В. Легочная гипертензия: взгляд из прошлого в настоящее. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(1):27–32.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension: view from the past to nowadays

E.V. Filippov

Ryazan State Medical University

Pulmonary hypertension (PH) is a disease associated with increased pressure in the lung vessels. In most cases, it is secondary, however, there are idiopathic PH forms. If symptoms associated with PH or other organic heart diseases are detected, all patients should undergo EchoCG. This disease probability is estimated by the peak rate of tricuspid regurgitation on EchoCG and characteristic PH signs. EchoCG use allows you to quickly identify PH and refer the patient to an Expert or Regional Center for further diagnosis and treatment. The main task of the Regional Centers is to determine the PH group (according to the classification), its hemodynamic parameters, as well as to decide on the indication for specific therapy. Patients attending these centers should be further examined. For the PH diagnosis, right heart invasive catheterization is necessary, which is available in Expert or large Regional Medical Centers. A vasoreactivity test is also performed during this procedure to assess the possibility of prescribing calcium-channel blockers to patients. In the case of the negative vasoreactivity test, the patient is indicated for specific therapy. They are expensive and can only be prescribed by an Expert center for the treatment of patients with PH. Given the PH therapy high cost, the emergence of the quality generic can significantly reduce the cost of patient treatment, while obtaining comparable effectiveness. In 2017, a new drug from an endothelin receptor antagonists (bosentan) class — Bosenex, which has proven bioequivalence with the original drug, has been registered in Russia.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, treatment of pulmonary hypertension, specific therapy, bosentan, Bosenex.

For citation: Filippov E.V. Pulmonary hypertension: view from the past to nowadays. RMJ. Medical Review. 2019;10(1):27–32.

ВВЕДЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) — заболевание, связанное с увеличением давления в сосудах легких. В большинстве случаев она является вторичной, однако встречаются и идиопатические формы ЛГ.

Идиопатическая (первичная) ЛГ характеризуется отсутствием любых известных причин заболевания. Она встречается в 1–2 случаях на 1 млн населения. 6% таких пациентов будут иметь семейную форму ЛГ [1]. И хотя встречаемость ЛГ при различных заболеваниях требует

уточнения, известно, что, например, при склеродермии она составляет от 2 до 35%, при портальной гипертензии — 2–4%, при ВИЧ — 0,1–0,6% [1].

При ЛГ сосуды легких длительное время спазмированы, стенка их гипертрофирована, что в конечном итоге ведет к их фиброзу и уменьшению сосудистого русла. Именно этот механизм лежит в основе развития перегрузки правого желудочка и его недостаточности. Основными симптомами ЛГ являются одышка, слабость, чувство дискомфорта в грудной клетке и обмороки. Диагностика этого заболева-

ния довольно проста — измерение среднего давления в легочной артерии. В 2004 г. верхняя граница этого показателя в покое была определена как 25 мм рт. ст., а при нагрузке — 30 мм рт. ст. [1]. При цифрах среднего давления в легочной артерии выше этих значений необходимо обследование для выявления причины ЛГ и решения вопроса о терапии заболевания.

Однако в последнее десятилетие парадигма ЛГ изменилась, и в 2018 г. на 6-м Международном симпозиуме по ЛГ было обновлено определение и классификация заболевания, а также подходы к его терапии [2].

Роль амбулаторно-поликлинической службы в диагностике ЛГ

Симптомы ЛГ неспецифичны, к ним относятся: одышка при физической нагрузке, слабость, головокружения различной интенсивности, синкопальные состояния, иногда — кашель. Кроме того, у ряда пациентов могут присутствовать признаки прогрессирующей правожелудочковой недостаточности (отеки, асцит, ощущение вздутого живота, быстрое чувство насыщения при приеме пищи).

Важным аспектом диагностики ЛГ является детальное выяснение анамнеза: были ли у пациента ранее эпизоды тромбэмболии, назначалась ли антикоагулянтная терапия ранее и какова была ее продолжительность, имеются ли пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани в анамнезе, каковы лекарственный анамнез, отягощенный наследственный анамнез и др.

Также большое практическое значение для диагностики ЛГ имеет полноценный осмотр пациента. При аускультации сердца, как правило, выявляется акцент 2 тона на легочной артерии, увеличение границ сердца, признаки правожелудочковой недостаточности (набухшие шейные вены, положительный венный пульс, гепато- и/или спленомегалия, отеки, систолический шум трикуспидальной регургитации или шум на легочной артерии).

При выявлении симптомов, ассоциирующихся с ЛГ или другой органической патологией сердца, всем пациентам необходимо выполнять ЭхоКГ. Вероятность наличия данного заболевания оценивается по пиковой скорости трикуспидальной регургитации на ЭхоКГ и характерным признакам ЛГ (табл. 1) [3]. Использование ЭхоКГ позволяет быстро выявить ЛГ и направить пациента в экспертный или региональный центр для дальнейшей диагностики и лечения. Иногда пациенты приходят в амбулаторную службу уже с данными ЭхоКГ, демонстрирующими наличие у них ЛГ. Такие пациенты также должны направляться в экспертные центры для дальнейшей диагностики типа ЛГ (табл. 1).

К дополнительным ЭхоКГ-признакам, свидетельствующим о наличии ЛГ, относятся следующие:

а) желудочки:

- ♦ отношение диаметра правый/левый желудочек на уровне базальных сегментов $>1,0$;

- ♦ уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности левого желудочка $>1,1$ в систолу и/или диастолу);

б) легочная артерия:

- ♦ время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка — или на <105 м/с, и/или в середине систолического сокращения;

- ♦ скорость ранней диастолической легочной регургитации $>2,2$ м/с;

Таблица 1. Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ у пациентов, имеющих симптомы и подозрение на наличие ЛГ (адаптировано из [3] с изменениями)

Вероятность	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ
Низкая	$\leq 2,8$ или не определяется	Нет
Средняя (промежуточная)	$\leq 2,8$ или не определяется 2,9–3,4	Да Нет
Высокая	2,9–3,4 $>3,4$	Да Не требуется

- ♦ диаметр легочной артерии >25 мм;
- с) нижняя полая вена и правое предсердие:
 - ♦ диаметр нижней полой вены более 21 мм со спадением менее 50% на вдохе или $<20\%$ на медленном вдохе;
 - ♦ площадь правого предсердия (в конце систолы) >18 см².

Классификация ЛГ (адаптировано из [2], с изменениями):

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

- ♦ идиопатическая;
 - ♦ наследственная;
 - ♦ лекарственная и токсин-индуцированная;
 - ♦ ассоциированная с:
 - системными заболеваниями соединительной ткани;
 - ВИЧ-инфекцией;
 - портальной гипертензией;
 - врожденными пороками сердца;
 - шистосомозом.
 - ♦ ЛАГ пациентов, отвечающих на терапию блокаторами кальциевых каналов;
 - ♦ ЛАГ с признаками поражения вен/капилляров (вено-окклюзионная болезнь легких, легочный капиллярный гемангиоматоз);
 - ♦ персистирующая ЛГ новорожденных.
2. ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца:
- ♦ ЛГ вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса;
 - ♦ ЛГ вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса;
 - ♦ клапанные болезни сердца;
 - ♦ врожденная/приобретенная кардиоваскулярная патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ.
3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии:
- ♦ обструктивные заболевания легких;
 - ♦ рестриктивные заболевания легких;
 - ♦ другие заболевания легких со смешанным обструктивным/рестриктивным компонентом;
 - ♦ гипоксемия без заболевания легких;
 - ♦ пороки развития легких.
4. ЛГ вследствие обструкции легочной артерии:
- ♦ хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЛГ);
 - ♦ ЛГ, связанная с другими причинами обструкции легочной артерии.
5. ЛГ с неясными или множественными механизмами:
- ♦ гематологические нарушения;
 - ♦ системные и метаболические нарушения;
 - ♦ другие;
 - ♦ сложные врожденные пороки сердца.

РОЛЬ РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ И КАБИНЕТОВ ЛГ

Основной задачей региональных центров является определение группы ЛГ (согласно классификации), ее гемодинамических параметров, а также решение вопроса о назначении специфической терапии.

Пациенты, обратившиеся в эти центры, должны быть дообследованы. Наиболее часто в популяции встречается ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца и патологии легких. Это и определяет диагностический поиск. Всем пациентам должна быть проведена ЭхоКГ по специальному протоколу, электрокардиограмма (ЭКГ), рентгенограмма органов грудной клетки, общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение газов крови, уровень NT-proBNP (натрийуретический пептид), спирометрия (если не сделаны ранее в амбулаторно-поликлиническом звене), тест 6-минутной ходьбы; по показаниям — кардиореспираторный тест с физической нагрузкой, компьютерная томография, коронароангиография и др.

В случае если у пациента выявлена патология левых отделов сердца или заболевание легких при отсутствии тяжелой дисфункции правого желудочка и выраженной ЛГ, ему следует рекомендовать периодический ЭхоКГ-контроль (как правило, каждые 6–12 мес. или при ухудшении состояния) и начинать лечение основного заболевания.

Следует помнить, что у пациента может быть смешанная этиология ЛГ, поэтому при несоответствии тяжести основного заболевания и правожелудочковой дисфункции его следует направить в Федеральный экспертный центр.

Если у пациента имеется подозрение на ХТЛГ, ему необходимо проведение вентиляционно-перфузионной скintiграфии легких. В случае отсутствия такого оборудования следует рассмотреть возможность его направления на МСКТ-ангиографию (мультиспиральная компьютерная томография), которая имеется в большинстве региональных центров. Также по показаниям таким пациентам проводится диагностика коагулопатий [1].

При подозрении на системные заболевания соединительной ткани, в первую очередь на системную склеродермию, необходимо проведение тестов на антинуклеарные и антицентромерные антитела, а также антитела к Scl-70 (топоизомеразе I) [1].

Согласно гемодинамическому определению ЛГ может быть прекапиллярной, изолированной посткапиллярной и комбинированной пре- и посткапиллярной (табл. 2) [2]. Для ее диагностики необходимо проведение инвазивной катетеризации правых отделов сердца, которая доступна в экспертных или крупных региональных медицинских центрах. С целью оценки возможности назначения блокаторов

кальциевых каналов пациентам во время данной процедуры также выполняется вазореактивный тест [2].

После диагностики группы ЛГ всем пациентам необходимо определение риска неблагоприятных исходов в течение ближайших 12 мес. (табл. 3). Рекомендовано определять риск пациента на каждом визите к врачу. Следует отметить, что этот алгоритм был разработан на основании данных, полученных в исследованиях у пациентов с идиопатической ЛАГ, и не валидирован для других форм ЛГ [1].

ТЕРАПИЯ ЛГ

В основе лечения пациентов с ЛГ лежит не только назначение специфической терапии, но и целый ряд других мероприятий, которые могут улучшить прогноз пациента.

Целесообразен индивидуальный подбор уровня физической активности для пациентов с ЛГ. Она не должна вызывать тяжелую одышку, головокружения, синкопальные состояния, боли в грудной клетке [4]. Следует всем пациентам с ЛАГ рекомендовать вакцинацию против гриппа и пневмококка. При авиаперелетах, в связи с высоким риском развития вазоконстрикции за счет гипоксии, необходимо предусмотреть наличие кислорода для пациента. Женщинам с ЛАГ рекомендовано прерывание беременности в связи с высоким риском развития неблагоприятных исходов [5].

Также пациентам с ЛГ необходимо назначение поддерживающей терапии, направленной на лечение сердечной недостаточности и улучшение прогноза.

При анемии любой степени необходима коррекция уровня гемоглобина, поскольку лица с ЛГ высокочувствительны к его снижению. При эритроцитозе с гематокритом более 65% (при наличии симптомов — головных болей, нарушения концентрации внимания), развившемся на фоне длительно существующей гипоксии, возможно проведение флеботомии. В остальных случаях от флеботомии следует воздержаться [1].

Длительная кислородотерапия показана при снижении сатурации кислорода менее 90%. Она наиболее эффективна у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких. У лиц с синдромом Эйзенменгера, по данным исследований, кислородотерапия не влияет на гематологические показатели, качество жизни и выживаемость [6].

При декомпенсации правожелудочковой недостаточности пациентам показана диуретическая терапия в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [7].

Таблица 2. Гемодинамическое определение ЛГ (адаптировано из [2] с изменениями)

Определение	Характеристики	Клинические группы
Прекапиллярная ЛГ	Среднее давление в легочной артерии >20 мм рт. ст. Давление заклинивания в легочной артерии ≤15 мм рт. ст. Легочное сосудистое сопротивление ≥3 единиц Вуда	1 – Легочная артериальная гипертензия 3 – ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии 4 – ЛГ вследствие обструкции легочной артерии 5 – ЛГ, имеющая неясные и/или множественные механизмы
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Среднее давление в легочной артерии >20 мм рт. ст. Давление заклинивания в легочной артерии >15 мм рт. ст. Легочное сосудистое сопротивление <3 единиц Вуда	2 – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца 5 – ЛГ, имеющая неясные и/или множественные механизмы
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	Среднее давление в легочной артерии >20 мм рт. ст. Давление заклинивания в легочной артерии >15 мм рт. ст. Легочное сосудистое сопротивление ≥3 единиц Вуда	2 – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца 5 – ЛГ, имеющая неясные и/или множественные механизмы

Таблица 3. Оценка риска неблагоприятных исходов у пациента с ЛГ в течение ближайших 12 мес. (адаптировано из [1] с изменениями)

Предикторы	Низкий риск (<5%)	Умеренный риск (5-10%)	Высокий риск (>10%)
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопальные состояния	Нет	Редкие	Повторяющиеся
Функциональный класс (ВОЗ)	1-2	3	4
Тест 6-минутной ходьбы	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиореспираторный тест с физической нагрузкой	Пиковое VO_2 >15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент <36	Пиковое VO_2 11-15 мл/мин/кг (35-65% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент <36-44,9	Пиковое VO_2 <11 мл/мин/кг (<35% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент \geq 45
Натрийуретический пептид	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л NT-proBNP 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-proBNP >1400 нг/л
Визуализация (МРТ, ЭхоКГ, другие методы)	Площадь ПП <18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь ПП 18-26 см ² Нет или минимальный перикардиальный выпот	Площадь ПП >26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП <8 мм рт. ст. СИ \geq 2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ \geq 2,0-2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60-65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Примечание. BNP – натрийуретический пептид, VO_2 – потребление кислорода, VE/VCO_2 – вентиляторный эквивалент образования диоксида углерода, ПП – правое предсердие, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ – эхокардиография, ДПП – давление в правом предсердии, СИ – сердечный индекс, SvO₂ – сатурация кислорода смешанной венозной крови.

Следует регулярно оценивать функцию почек и электролиты крови с целью своевременной коррекции дозы диуретиков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-блокаторы у пациентов с ЛАГ, как показывают исследования, малоэффективны и поэтому не используются в настоящее время. Кроме того, применение этих препаратов даже в малых дозах может привести к развитию гипотонии и ухудшению течения правожелудочковой недостаточности [8].

Пероральные антикоагулянты (ОАК) могут быть использованы у ряда пациентов с ЛГ. При идиопатической ЛАГ они значительно улучшают выживаемость (отношение риска 0,79, 95% доверительный интервал 0,66–0,94). Они также показаны при наличии у пациентов ХТЛГ, наследуемой ЛАГ и ассоциируемой ЛАГ на фоне приема аноректиков. При других формах ЛГ, в частности ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, портوپульмональной гипертензии и ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца (ВПС), может быть повышен риск кровотечений, что требует индивидуального подхода к назначению этой группы препаратов [1].

При сниженной сократительной способности миокарда у пациентов с ЛАГ могут быть полезны сердечные гликозиды. Внутривенное введение дигоксина у этой группы больных вызывает умеренное повышение сердечного выброса. Пациенты с фибрилляцией/трепетанием предсердий в ряде случаев для контроля ЧСС могут принимать сердечные гликозиды. Использование инотропных препаратов (например, допамин), как и при левожелудочковой недостаточности, может быть эффективно у пациентов с ЛГ [9].

В случае необходимости назначения антиаритмических препаратов, в первую очередь при фибрилляции/трепетании предсердий, предпочтение следует отдавать лекарствам без отрицательного инотропного эффекта, например амиодарону [1].

При наличии у пациента ЛГ, связанной с поражением левых отделов сердца или заболеваний легких, пациенту, как правило, специфическая терапия не показана [8].

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛГ

Решение о назначении специфической терапии должно приниматься только после катетеризации правых отделов сердца с тестом на вазореактивность. При положительном результате теста (около 10% пациентов с идиопатической ЛАГ) используются блокаторы кальциевых каналов в высоких дозах. Однако только 50% пациентов имеют стабильный гемодинамический ответ на эту группу препаратов. Особенности назначения и дозы блокаторов кальциевых каналов для лечения ЛГ представлены в таблице 4. Следует помнить, что использование этой группы препаратов эмпирически, без проведения вазореактивного теста, может ухудшить клиническое состояние и прогноз пациента [10]. Назначение стандартных доз блокаторов кальциевых каналов возможно только в случае наличия других показаний (например, синдрома Рейно и др.) [1].

В случае отрицательного теста на вазореактивность пациенту показаны другие группы препаратов:

- ♦ антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан, мацитентан);
- ♦ протаноиды (илопрост, эпопростенол (не зарегистрирован в РФ));
- ♦ ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил, варденафил);
- ♦ стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат);
- ♦ селективные агонисты IP-рецепторов простаглицли-на (селексипаг);
- ♦ комбинированная терапия.

Таблица 4. Блокаторы кальциевых каналов для лечения ЛГ (адаптировано из [8] с изменениями)

Препарат	Начальная доза, мг	Увеличение дозы (каждые 3–7 дней), мг	Суточная доза, мг		
			СДЛА <50 мм рт. ст.	СДЛА 50–100 мм рт. ст.	СДЛА >100 мм рт. ст.
Положительный тест на вазореактивность!					
Нифедипин с замедленным высвобождением	20–40	На 20	40–60	80–120	120–180
Амлодипин	2,5–5,0	На 2,5	10,0	12,5	15,0
Лацидипин	2,0–4,0	На 2,0	4,0	4,0–8,0	8,0
Дилтиазем	30–60	На 30	120–180	180–240	240–360
Контрольная катетеризация правых отделов сердца для оценки эффективности терапии					

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Они являются дорогостоящими и могут назначаться только экспертным центром по лечению пациентов с ЛГ. Согласно алгоритму лечения ЛАГ у пациентов умеренного и высокого риска предпочтительным является использование комбинированной терапии (рис. 1, 2). При этом в случае недостаточной эффективности к комбинации подключается третий препарат [10].

Подбор терапии пациенту с ЛГ осуществляется экспертным центром. После выписки ему необходимо явиться в региональный центр или кабинет для пациентов с ЛГ, где ему будет подтверждена необходимость приема специфической терапии врачебной комиссией. Заключение врачебной комиссии и медицинские документы затем направляются в региональное Министерство здравоохранения, где решается вопрос о выдаче необходимых лекарственных препаратов пациенту.

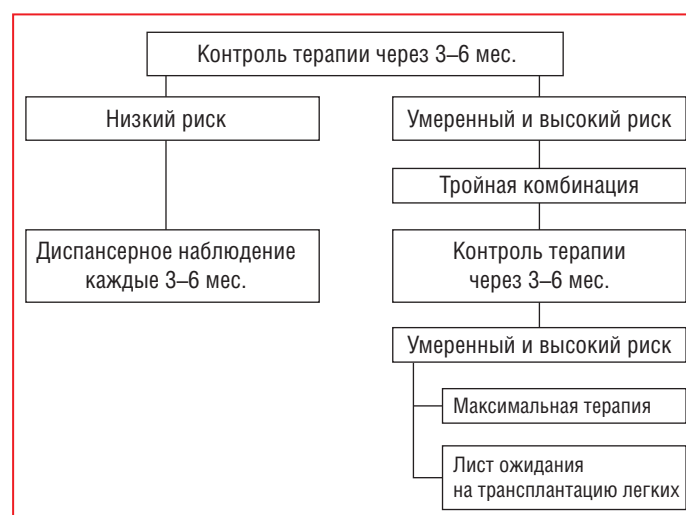
Следует отметить, что контроль специфической терапии осуществляет не только экспертный центр, но и региональные центры. Все сложные вопросы ведения пациентов в регионе могут решаться с применением телемедицинских технологий.

С учетом высокой стоимости терапии ЛГ появление качественных дженериков позволяет значительно снизить затраты на лечение пациента, получая при этом сравнимую эффективность. В 2017 г. в РФ был зарегистрирован новый препарат из класса антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан) — Бозенекс, который имеет доказанную биоэквивалентность с оригинальным препаратом. Однако биоэквивалентность не является надежным доказательством эффективности препарата.

В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с 1.12.2017 г. по 31.09.2018 г. было проведено исследование безопасности и эффективности терапии Бозенексом у больных с ЛАГ в течение 24 нед. [11]. В исследование было включено 42 пациента, которым была инициирована терапия бозентаном, 63,6% ранее не получали ЛАГ-терапию, у 36,4% препарат присоединялся к терапии силденафилом в дозе 60 мг/сут. К 24-й нед. отмечалось уменьшение доли больных с 3 ФК с 55% до 30%, увеличение 2 ФК с 45% до 55%, появление пациентов с 1 ФК (15%); дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась на 52,1 м. При проведении катетеризации правых отделов сердца выявлено положительное изменение среднего давления в легочной артерии (-6,7 мм рт. ст.), среднего давления в правом предсердии (-1,6 мм рт. ст. с достижением нормальных значений) и легочного сосудистого сопротив-

ления (-293,2 дин × с × см⁻⁵) (p<0,05). Терапия Бозенексом характеризовалась хорошей переносимостью и не сопровождалась клинически значимыми нежелательными явлениями [11].

Еще одним доказательством хорошей клинической эффективности препарата является клинический случай.

**Рис. 1.** Рекомендации по инициальной терапии ЛАГ (адаптировано из [10] с изменениями)**Рис. 2.** Рекомендации по дальнейшей терапии ЛАГ (адаптировано из [10] с изменениями)

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 42 года, обратилась на амбулаторный прием в кабинет ЛГ регионального центра с жалобами на одышку, слабость, периодические боли в грудной клетке, не связанные с физической нагрузкой. 10 лет назад был выявлен врожденный порок сердца, множественные дефекты межжелудочковой перегородки, двухстворчатый аортальный клапан. Синдром Эйзенменгера. Высокая ЛГ. Умеренный стеноз аортального клапана. ХСН 2А стадии, 3 ФК. Правосторонний сколиоз.

При осмотре в настоящий момент состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком. Аускультация: в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД=20 в мин. Сердце: тоны ясные, ритм правильный, систолический шум в проекции аортального клапана. АД=110/70 мм рт. ст., ЧСС=78 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +3,0 см из-под реберной дуги, край плотный, селезенка не увеличена. Сатурация кислородом — 84–87%. Тест 6-минутной ходьбы — 174 м. Пациентка постоянно принимает торасемид 5 мг/сут, эплеренон 25 мг/сут, дилтиазем 90 мг/сут, варфарин 2,5 мг/сут под контролем МНО 2,0–3,0.

Общий анализ крови: гемоглобин — 161 г/л, эритроциты — $7,6 \times 10^{12}$ /л, гематокрит — 56%, средний объем эритроцита — 73,6 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците — 21,1 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 287 г/л, лейкоциты — $4,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 160×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок — 75 г/л, креатинин — 58 мкмоль/л, мочевиная кислота — 394,8 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 16,1 Е/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 15,6 Е/л, общий билирубин — 10,5 мкмоль/л, калий — 4,3 ммоль/л.

ЭхоКГ: нарушений локальной сократимости нет. Фракция выброса левого желудочка — 65%. Дилатация левого и правого предсердия, правого желудочка, множественные дефекты межжелудочковой перегородки, двухстворчатый аортальный клапан. Синдром Эйзенменгера. Высокая ЛГ (среднее давление в легочной артерии — 88 мм рт. ст.). Умеренный стеноз аортального клапана.

С учетом отсутствия компенсации, неэффективности проводимой терапии пациентке был назначен Бозенекс 62,5 мг 2 р./сут под контролем АСТ, АЛТ, билирубина. Согласно рекомендациям бозентан может быть рекомендован больным с синдромом Эйзенменгера 3 ФК по ВОЗ (класс и уровень доказательности 1В) [12].

Через 8 нед. пациентка нежелательных явлений не отмечала. Тест 6-минутной ходьбы — прирост дистанции на 89 м. На ЭхоКГ — без динамики, среднее давление в легочной артерии — 80 мм рт. ст. Все попытки увеличения дозы Бозенекса сопровождались интенсивными головными болями, пациентка продолжала прием препарата в дозе 62,5 мг 2 р./сут.

Через 12 мес. пациентка нежелательных явлений не отмечала. Тест 6-минутной ходьбы — прирост дистанции по сравнению с инициальным визитом на 97 м. На ЭхоКГ — без динамики, среднее давление в легочной артерии — 83 мм рт. ст. Остальная терапия — без изменений.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛГ

Дальнейшее ведение пациентов основано на оценке степени тяжести заболевания. Рекомендовано повторное обследование каждые 3–6 мес. с проведением клинического обследования, нагрузочных тестов (по показаниям), теста 6-минутной ходьбы, биохимических маркеров, эхокардиографической и гемодинамической оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение пациента с ЛГ представляет собой сложную проблему. Скрининг пациентов на наличие ЛГ должен осуществляться в первичном звене здравоохранения, после чего выявленные пациенты с ЛГ должны направляться в региональный или экспертный центр. Решение о назначении специфической терапии может быть принято только экспертным центром по лечению пациентов с ЛГ.

Контроль терапии ЛГ должен осуществляться совместно региональным и экспертным центром. При лечении ЛАГ могут быть использованы как оригинальные, так и дженерические препараты, например Бозенекс.

Литература

- Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46:903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
- Gérald Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
- Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801904. DOI: 10.1183/13993003.01904-2018.
- Babu A.S., Arena R., Morris N.R. Evidence on Exercise Training in Pulmonary Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1000:153–172. DOI: 10.1007/978-981-10-4304-8_10.
- Dunlap B., Weyer G. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016;94(6):463–469. PMID: 27637122.
- Sitbon O., Gaine S. Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):408–417. DOI: 10.1183/16000617.0085-2016.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;1:7–81. [Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;1:7–81 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014;86(9):4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive.* 2014;86(9):4–23 (in Russ.)].
- Prior D.L., Adams H., Williams T.J. Update on pharmacotherapy for pulmonary hypertension. *Med J Aust.* 2016;205(6):271–276. DOI: 10.5694/mja16.00468.
- Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801889. DOI: 10.1183/13993003.01889-2018.
- Архипова О.А., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Оценка эффективности и безопасности первого российского генерического бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018;15(4):53–58. [Arkipova O.A., Grazianskaya S.E., Martynuk T.V. Evaluation of the effectiveness and safety of the first Russian generic bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Systemic hypertension.* 2018;15(4):53–58 (in Russ.)]. DOI: 10.26424/2075082X.2018.4.000049.
- Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Иванов А.С. и др. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. (Электронный ресурс). URL: <https://racvs.ru/clinic/files/lg.pdf>. Дата обращения: 01.09.2019. [Bokeria L.A., Gorbachevsky S.V., Ivanov A.S. et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults (Electronic resource). URL: <https://racvs.ru/clinic/files/lg.pdf>. Access date: 01.09.2019 (in Russ.)].