



Грамович В.В., Алеевская А.М., Мартынюк Т.В.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТРИОСЕПТОСТОМИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

У пациентки с идиопатической лёгочной гипертензией инициации ЛАГ-специфической терапии предшествовало выполнение атриосептостомии. Выбранная тактика лечения подвергла больную неприемлемому риску и не способствовала улучшению её клинического состояния. Описанный в статье клинический случай демонстрирует важность обоснованного подхода к выполнению

паллиативных хирургических вмешательств у пациентов с лёгочной гипертензией в соответствии с современными клиническими рекомендациями, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии антагонистами рецепторов эндотелина.

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия, идиопатическая лёгочная гипертензия, атриосептостомия, антагонисты рецепторов эндотелина, мацитентан.

Сведения об авторах:

Грамович Владимир Владимирович	К.м.н., старший научный сотрудник отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, vgramovich@yandex.ru, тел. +7 (495) 414-68-61; 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15 а
Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., руководитель отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, trukhiniv@mail.ru, тел. +7 (495) 414-64-50; 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15 а
Автор, ответственный за связь с редакцией: Алеевская Анна Магомедовна	клинический ординатор отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; aaleevskaya@mail.ru, тел. +7 (495) 414-68-02; 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15 а

✉ aaleevskaya@mail.ru

Для цитирования: Грамович В.В., Алеевская А.М., Мартынюк Т.В. Возможности оптимизации медикаментозной терапии антагонистами рецепторов эндотелина у пациентки с идиопатической лёгочной гипертензией и атриосептостомией. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Ноябрь 25; 4: 88-92 [Trans. into Eng. ed.: Gramovich V.V., Aleevskaya A.M., Martynyuk T.V. Opportunities for optimization of drug therapy by endothelin receptor antagonists for the patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension and atrial septostomy. Eurasian heart journal. 2018, November 25; 4: 94-97]

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это тяжелое прогрессирующее заболевание, при котором выраженное ремоделирование мелких лёгочных артерий и артериол приводит к повышению давления в сосудах малого круга кровообращения, перегрузке правого желудочка, развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и фатальному исходу [1].

Диагностическими критериями ЛАГ является триада гемодинамических параметров: повышение среднего давления в лёгочной артерии (ср. ДЛА) до 25 мм рт. ст. и выше, лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) более 3 ед. Вуда при давлении заклинивания лёгочной артерии (ДЗЛА) не выше 15

мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [2].

По данным регистров различных стран около половины больных с ЛАГ имеют идиопатическую лёгочную гипертензию [3].

Идиопатическая лёгочная гипертензия (ИЛГ) — это редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии, часто прогрессирующим течением с развитием декомпенсации правого желудочка, что является причиной преждевременной смерти пациентов [4].

До начала эры патогенетической терапии лёгочной арте-

риальной гипертензии (ЛАГ) прогноз пациентов с ИЛГ был весьма неблагоприятным. По данным первого регистра ЛАГ, выполненного в Соединённых Штатах Америки в 80-90 гг. XX века, выживаемость у 187 больных с ИЛГ в течение 1 года, 3 и 5 лет составляла, соответственно, 68, 48 и 34% [5]. Благодаря внедрению в клиническую практику патогенетической терапии ЛАГ увеличилась продолжительность жизни таких пациентов.

В настоящее время для лечения больных с ЛАГ рекомендованы следующие группы: ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), аналоги простаглицина (простаноиды), а также препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. Однако не у всех больных удаётся достичь значимого улучшения и/или стабилизации клинического состояния даже на фоне комбинированной терапии, воздействующей на такие патогенетические мишени, вовлечённые в развитие и прогрессирование ЛАГ, как активация системы эндотелина-1, дефицит эндогенного простаглицина и оксида азота. В соответствии с современными представлениями о ведении больных с ЛГ, только при отсутствии эффекта от тройной терапии ЛАГ-специфическими препаратами, когда исчерпаны все возможности медикаментозного лечения, в качестве паллиативного вмешательства, позволяющего подготовить больного к трансплантации, может рассматриваться атриосептостомия.

В качестве примера, отражающего важность обоснованного подхода к выполнению паллиативных хирургических вмешательств у пациентов с лёгочной гипертензией, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии антагонистами рецепторов эндотелина у пациентов с ИЛГ представляется следующий клинический случай.

Пациентка П., 39 лет, длительно наблюдается в отделе лёгочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с диагнозом ИЛГ. Из анамнеза заболевания известно, что уже в возрасте 7 лет (в 1984 году) у пациентки впервые была выявлена лёгочная гипертензия, при этом систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА), по данным катетеризации правых отделов сердца, в то время составляло 82 мм рт. ст. Тогда же при обследовании пациентки было подозрение на врождённый порок сердца (открытый артериальный проток), которое в последующем не подтвердилось. Спустя 4 года (1988 год) в возрасте 11 лет у больной, по данным эхокардиографии, отмечалось повышение СДЛА до 104 мм рт. ст. Пациентке ежегодно проводилось стационарное обследование, однако возможности назначить ЛАГ-специфическую терапию в то время не было.

В июле 2012 года в одном из федеральных научных центров больной была выполнена операция предсердной септостомии со стентированием межпредсердной перегородки, а в августе 2012 года была инициирована ЛАГ-специфическая терапия бозентаном в дозе 125 мг в сутки с дальнейшей титрацией дозы до 250 мг в сутки.

Однако на фоне проводимой терапии улучшения состояния пациентки не отмечалось, выраженность одышки нарастала, снижалась толерантность к физическим нагрузкам.

В 2013 году больная впервые поступила в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. По результатам обследования была подтверждена ИЛГ. Необходимо отметить, что при проведении катетеризации правых отделов сердца были получены следующие результаты: СДЛА 63 мм рт. ст., ср. ДЛА 49 мм рт. ст., ЛСС 782 дин*сек/см⁵, соотношение лёгочного и системно-

го кровотока (Qp:Qs) 1,6, что свидетельствовало о значимом артериовенозном сбросе крови (слева направо) через септостому в межпредсердной перегородке.

В последующем больная ежегодно стационарно обследовалась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, рекомендовалось продолжать приём бозентана в дозе 250 мг в сутки, проводилась коррекция пульсурежающей терапии (дилтиазем в последующем был заменён на ивабрадин).

Во время госпитализации в 2017 г. в связи с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке по данным физикального обследования состояние пациентки на момент поступления было расценено как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы на пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не было отмечено. Форма грудной клетки нормостеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки безболезненная, перкуторно определялся ясный лёгочный звук. Над лёгкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. При обследовании органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца выявлено не было. При аускультации сердца обращал внимание акцент второго тона над лёгочной артерией (Р2), шумы над областью сердца не выслушивались. Ритм сердца был правильный с ЧСС 70 ударов в минуту, АД 120/85 мм рт. ст. При исследовании органов пищеварения, мочевыделительной системы патологические изменения выявлены не были. Нервно-психический статус и функция органов чувств не нарушены.

По данным лабораторных исследований существенных отклонений от нормальных значений не отмечено. В тесте 6-минутной ходьбы дистанция составила 410 м, при этом одышка по шкале Борга была 3 балла.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 73 удара в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии правого желудочка (рис. 1).



Рисунок 1. Электрокардиограмма больной П.

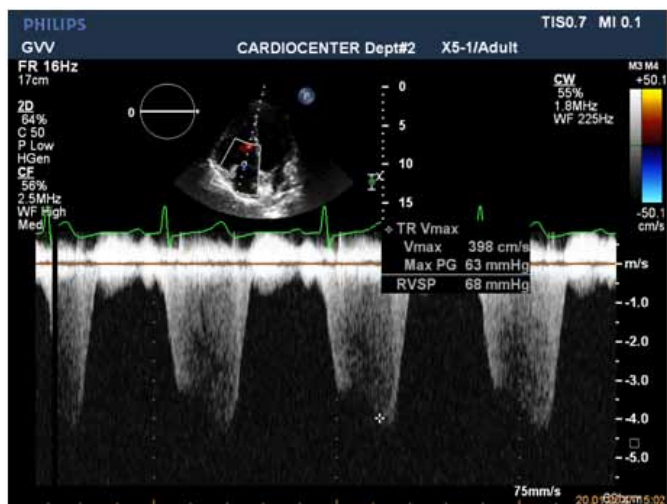


Рисунок 2. Исследование потока трикуспидальной регургитации в режиме постоянно-волнового доплера для оценки СДЛА. СДЛА = 68 мм рт. ст.

По результатам эхокардиографии было выявлено небольшое расширение правого желудочка (относительно левого) (рис. 4), а также увеличение размеров лёгочного ствола до 2,9 см. Кроме того, определялась трикуспидальная регургитация 1-2 степени, СДЛА 68 мм рт. ст. (рис. 2). В области межпредсердной перегородки визуализировался стент с артериовенозным (слева направо) шунтированием крови (рис. 3)

При проведении рентгенографии органов грудной клетки определялись изменения, соответствующие высокой артериальной лёгочной гипертензии (увеличен коэффициент Мура – 40% (N = 22-30%), увеличена выпуклость (высота) лёгочного сегмента – 4,5 мм (N = 0-1 мм); коэффициент Люпи 33% (N = до 33%), увеличение правого желудочка.

Пациентке был поставлен диагноз: «Идиопатическая лёгочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ). Относительная недостаточность трикуспидального клапана 1-2 степени. Состояние после предсердной септостомии со стентированием межпредсердной перегородки от сентября 2012 года.

Учитывая появление жалоб на тошноту, неспецифические боли в животе при отсутствии патологии желудочно-кишечного тракта и лабораторных признаков гепатотоксичности

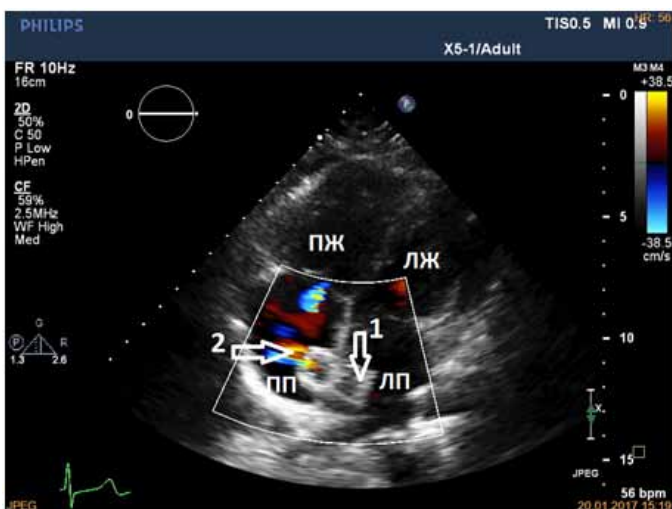


Рисунок 3. Исследование межпредсердного сообщения в режиме цветового доплеровского картирования из модифицированной 4-х камерной позиции. Стент – 1, поток артериовенозного шунта (слева направо) – 2.

(нормальный уровень активности трансаминаз в крови), а также принимая во внимание недостижение клинического улучшения на фоне терапии бозентаном, было принято решение заменить бозентан (250 мг/сут) на мацитантан (10 мг/сут).

В дальнейшем после вышеуказанной коррекции проводимой терапии диспептические явления больной не беспокоили, отмечалось улучшение самочувствия больной, переносимости физических нагрузок, в связи с чем было рекомендовано продолжить приём мацитантана в ранее рекомендованной дозе 10 мг в сутки. Планируется повторная госпитализация для объективной оценки динамики состояния пациентки.

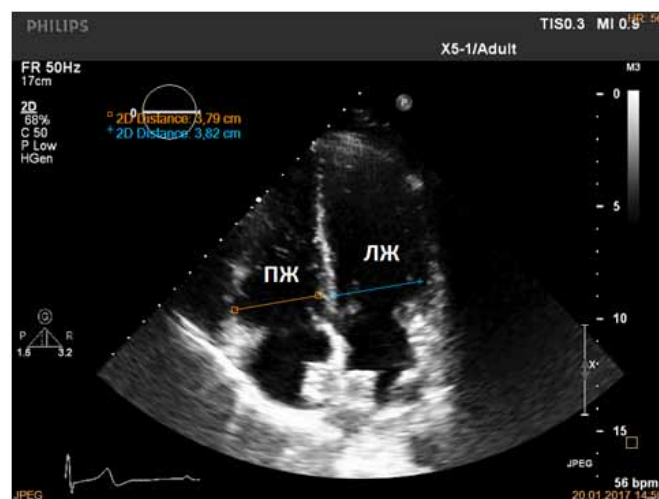


Рисунок 4. Оценка базальных размеров желудочков из 4-х камерной позиции с вершины сердца. ПЖ/ЛЖ = 3,8/3,8 = 1 (N < 1)

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия, воздействующая на ключевые механизмы патогенеза, является важным достижением современного медикаментозного лечения ЛАГ. Эффект ЛАГ-специфических препаратов направлен на стабилизацию и улучшение клинического состояния, повышение переносимости физических нагрузок, формирование положительной динамики гемодинамических показателей и качества жизни, замедление темпов прогрессирования заболевания, а также улучшение прогноза больных [6]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению лёгочной гипертензии на основании алгоритма лечения больных с ЛАГ (рис. 5) пациентам с идиопатической лёгочной гипертензией показано назначение медикаментозной терапии. В случае положительной пробы на вазореактивность это будут антагонисты кальциевых каналов, во всех остальных случаях – ЛАГ-специфические препараты. Выбор препарата зависит от формы ЛАГ, функционального статуса больного, наличия противопоказаний, доступности препарата, пути введения, профиля побочных эффектов. Однако не всегда удается достичь улучшения или даже стабилизации состояния на фоне монотерапии патогенетическими препаратами для лечения ЛАГ. В таком случае возникает необходимость в назначении комбинированной терапии двумя и даже тремя препаратами, оказывающими влияние на основные патогенетические мишени. При неэффективности сочетания трёх ЛАГ-специфических препаратов обсуждается вопрос о возможности выполнения у больных трансплантации лёгких. В качестве «моста» к трансплантации лёгких с целью декомпрессии правого желудочка и стабилизации гемодинамики возможно рассмотрение такого паллиативного интервенционного вмешательства как атриосептостомия.

Атриосептостомия – это паллиативное интервенционное вмешательство, заключающееся в создании сообщения в межпредсердной перегородке для шунтирования крови справа налево с целью декомпрессии правых отделов сердца и увеличения системного кровотока. Однако повышение сердечного выброса сопровождается десатурацией артериальной крови из-за право-левого шунта, при этом достижение баланса между этими параметрами является непростой задачей. Проведённая по показаниям атриосептостомия приводит к повышению сердечного индекса, снижению давления в правом предсердии и увеличению дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, при этом существенно не влияет на давление в лёгочной артерии.

Однако в случае нашей пациентки выполненная атриосептостомия ни в коей мере не улучшает внутрисердечную гемодинамику, наоборот, вследствие значимого лево-правого шунта через межпредсердное сообщение лишь создаёт дополнительную перегрузку правого желудочка объёмом.

Следует заметить, что в настоящее время отсутствует доказательная база в отношении влияния атриосептостомии на продолжительность жизни больных с лёгочной гипертензией. Кроме того, летальность после атриосептостомии в зависимости от категории риска пациента может колебаться в ши-

роких пределах – от 0 до 42% [7].

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению лёгочной гипертензии тактика ведения больных подразумевает, в первую очередь, назначение специфической патогенетической терапии.

Каждый из ЛАГ-специфических препаратов имеет свой профиль побочных эффектов, поэтому у ряда больных в связи с их развитием возникает необходимость в замене препарата. Даже препараты из одной группы могут иметь разный профиль безопасности и эффективности.

Выделяют определённые категории пациентов и клинические ситуации, при которых целесообразна оптимизация терапии АРЭ. В настоящее время интенсивно накапливаются клинические данные в пользу стратегии переключения АРЭ – замены бозентана на мацитантан у пациентов с ЛАГ.

К таким клиническим ситуациям можно отнести следующие:

- 1) пациенты, принимающие комбинацию бозентана и силденафила, при которой вследствие межлекарственных взаимодействий возможно снижение её эффективности;
- 2) пациенты с риском межлекарственных взаимодействий с различными медикаментами (бозентан является умеренным индуктором CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) [8];

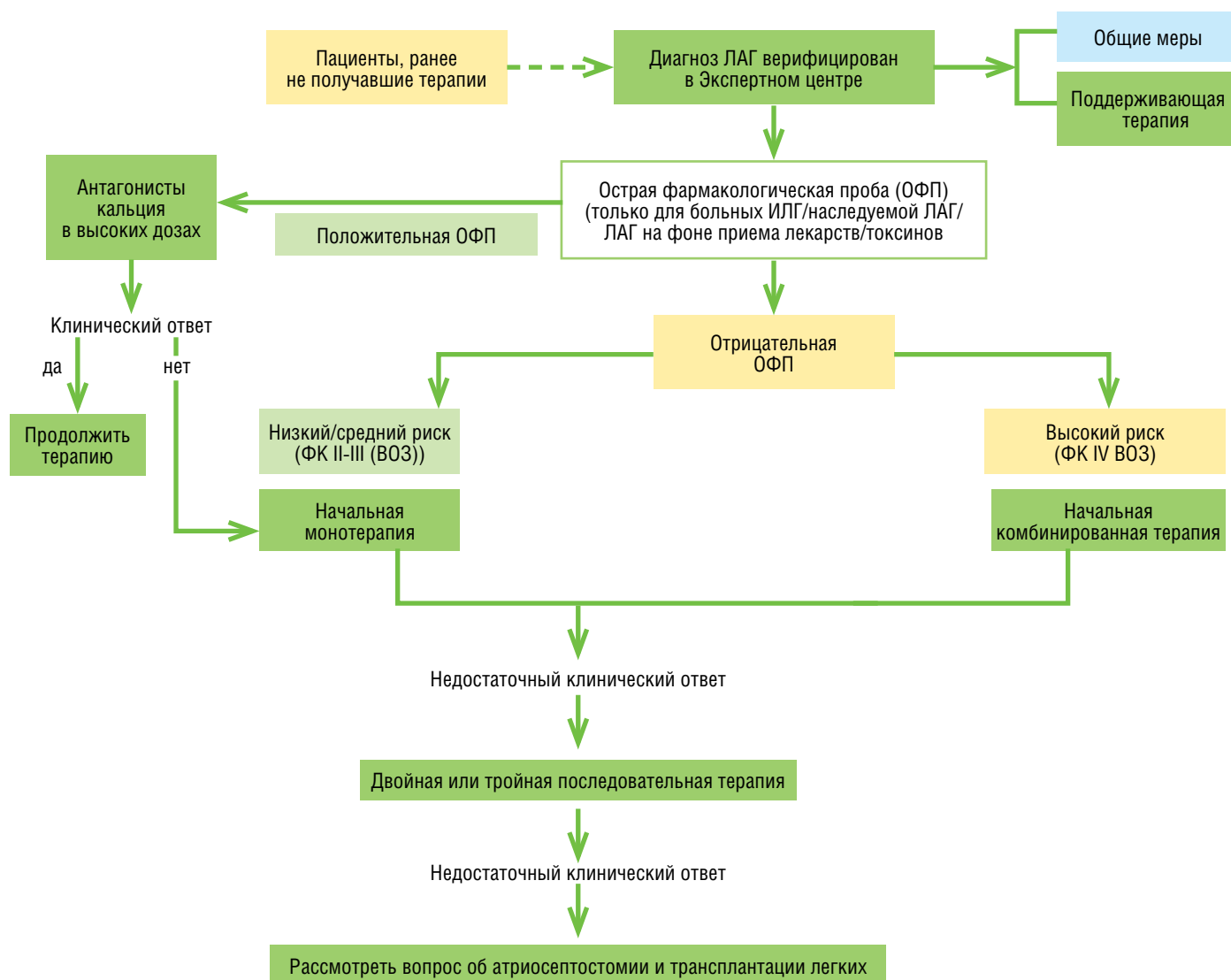


Рисунок 5. Алгоритм лечения больных ЛАГ

3) пациентки, которые принимают гормональные контрацептивы (совместный приём с бозентаном снижает их эффективность);

4) пациенты с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (мацитентан в данном случае демонстрирует большую эффективность);

5) у пациентов с впервые выявленной ЛАГ мацитентан может рассматриваться как препарат для стартовой терапии в связи с наилучшими показателями эффективности;

6) у пациентов с нарушением функции печени на фоне терапии бозентаном;

7) у пациентов с неудовлетворительной приверженностью к терапии в связи с возможностью однократного приёма мацитентана [9].

Таким образом, оптимизация терапия АРЭ, а именно, переход с терапии бозентаном на мацитентан, представляется эффективной и может рассматриваться у ряда больных с ЛАГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай наглядно подтверждает необходимость обоснованного подхода к лечению пациентов с ЛАГ в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Лечение таких больных всегда должно начинаться с медикаментозной терапии, кроме того, с целью достижения результата в настоящее время существуют возможности как для ее эскалации (присоединения 2 и даже 3 ЛАГ-специфического препарата), так и оптимизации (замена на наиболее безопасный и эффективный). Немедикаментозные методы лечения у больных ЛАГ (атриосептостомия, трансплантация лёгких) следует рассматривать только при неэффективности комбинированной медикаментозной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия: диагностика и лечение/ Т.В. Мартынюк. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. с. 304
2. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119.
3. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the management era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:A4812
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия. М.: Практика, 2015.
5. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern Med.* 1991;115: 343-349
6. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;9:4-23.
7. Sandoval J., Torbick A. In: Voelkel N.F., Schranz D. *Right Ventricle in Health and Disease.* NY: Humans Press, Springer Science; 2015: 419-437.
8. Tracleer E.U. Summary of Product Characteristics (SPC). Actelion Pharmaceuticals Ltd. 14.07.2017; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf
9. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии лёгочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал.* 2017 Май 25; 2:20-27.

Статья принята к публикации: 18.10.2018