

## 11 МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ПО ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ «ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – ОТ НАСТОЯЩЕГО К БУДУЩЕМУ»

Международный форум проводился 11-13 мая 2012 года в городе Дублин, Ирландия, при поддержке компании Актелион Фармасьютикалз. В рамках форума выступили эксперты по легочной гипертензии: Наззарено Гале, Левис Рубин, Геральд Симоннеу.

---

## 11<sup>TH</sup> INTERNATIONAL PULMONARY HYPERTENSION FORUM «PULMONARY HYPERTENSION MANAGEMENT – BRIDGING PRESENT AND FUTURE»

*The international PH Forum sponsored by Actelion Pharmaceuticals Ltd was held on 11-13 May 2012 in Dublin, Ireland. A broad range of topics were covered by PH experts, most notably Nazzareno Galiè, Lewis Rubin and Gérald Simonneau.*

---

Значительный прогресс в изучении патогенеза и разработке новых методов диагностики и подходов к лечению легочной гипертензии (ЛГ) в последние 10 лет существенно улучшили прогноз больных, однако для того, чтобы многообещающее будущее больных с ЛГ стало их настоящим, следует приложить немало усилий.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – заболевание с агрессивным течением, требующее раннего начала лечения, что возможно лишь при своевременной диагностике заболевания. Программы скрининга для лиц высокого риска (например, больных системной склеродермией) показали благоприятные результаты, а ранее начало терапии оказывает позитивное влияние на прогноз. Стало ясно, что лучших результатов можно достичь при достижении более амбициозных целей: достижении и поддержании ФК I/II, в то время как поддержание ФК III более не является адекватной целью. На принятие решений по ведению пациента влияют результаты теста 6-минутной ходьбы (6-МХ), неинвазивной ви-

зуализации, показатели гемодинамики и биомаркёры. Рекомендации ЕОК и ЕРО предлагают эскалацию терапии, а при недостижении установленных целей терапии – использование комбинации лекарственных препаратов патогенетического воздействия.

**1.** Ранняя диагностика – основа эффективного лечения – обычно затруднена вследствие неспецифичности клинических симптомов на ранней стадии заболевания. У пациентов с ЛАГ часто подозревают бронхиальную астму, ХСН, детренированность. Постановка правильного диагноза откладывается более чем на 2 года. Согласно рекомендациям, следует предположить наличие у пациента стандартной причины ЛГ (ЛГ вследствие заболевания ЛЖ, болезни лёгких) оценить соотношение вентиляция/перфузия для исключения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), при отсутствии которой необходимо проведение катетеризации правых отделов сердца (единственный спо-

соб верификации диагноза ЛАГ). Кроме того, дополнительно могут быть использованы чпЭхо-КГ, КТ и МРТ, а также лабораторные и функциональные тесты.

**2.** Применение лишь Эхо-КГ для скрининга лиц высокого риска (больные системной склеродермией, серповидно-клеточной анемией) недостаточно, показана эффективность дополнительного применения ЭКГ, определения NT-pro-BNP, теста 6-МХ (исследование DETECT).

**3.** Показан лучший прогноз пациентов, находившихся в I/II ФК на момент постановки диагноза ЛГ, чем пациентов из III/IV ФК (5-летняя общая смертность 14,1% и 32,2%,  $p=0,006$ ). Выживаемость больных системной склеродермией, ЛГ у которых выявлена в результате скрининга выше, чем при выявлении ЛГ у этих пациентов на основании симптомов (8-летняя выживаемость 64% и 17%,  $p=0,0037$ ). Исследование EARLY и рекомендации ЕОК и ЕРО подтверждают необходимость раннего начала лечения.

**4.** Согласно рекомендациям ЕОК и ЕРО, лечение больных с ЛАГ состоит из 3 частей: общие мероприятия (избегать беременности, вакцинация от пневмонии, физическая реабилитация, психосоциальная поддержка), поддерживающее лечение (антикоагулянты, диуретики, дигоксин, кислород) и специальное лечение, к которому причисляют антагонисты кальция (тест на острую вазореактивность следует проводить при всех формах ЛГ), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан – Study-351, BREATHE-1, EARLY; амбризентан – ARIES-1/2), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил – SUPER-1) и простаноиды (эпопростенол, илопрост). Сравнительные исследования не проводились. Бозентан значительно увеличивает время до развития клинического ухудшения.

**5.** Наиболее многообещающий подход – достижение определённых целей при лечении ЛГ. К таковым относят: достижение и под-

держание I/II ФК (ранее – III), насыщение кислородом венозной крови не менее 65%, NT-proBNP менее 1800 нг/л, тест 6-МХ > 500 м, сердечный индекс (СИ) > 2,71 л/мин/м<sup>2</sup>. По данным регистра REVEAL цели достигаются лишь у малой части больных. Пациентам с недостаточным ответом на лечение показано применение комбинированной патогенетической терапии.

**6.** В исследовании EARLY показана польза от назначения бозентана даже пациентам с II ФК. Препарат существенно увеличивает время до развития клинического ухудшения, уменьшает лёгочное сосудистое сопротивление, увеличивает СИ. В открытом продолжении исследования EARLY выживаемость через 4 года постоянной терапии составила 85%.

**7.** Нарушение сократительной функции правого желудочка связано с появлением симптоматики ЛАГ. При Эхо-КГ исследовании показано определение размеров ПЖ и ПП, толщины стенки ПЖ, параметров систолической и диастолической функции ПЖ. В исследованиях отмечено улучшение Эхо-КГ параметров при использовании бозентана и эпопростенола.

**8.** Важный вопрос после постановки диагноза ЛГ – оценка долгосрочного прогноза пациента. Для этого следует учитывать множество параметров: ФК, теста 6-МХ, BNP/NT-proBNP, Эхо-КГ параметры, показатели, полученные при катетеризации. Шкалы для оценки прогноза разработаны на основе регистра REVEAL и французского регистра ЛГ. Также с прогностической точки зрения важен ответ на терапию, заключающийся, в первую очередь, в снижении ФК.

**9.** Лечение пациента с ЛГ требует мультидисциплинарного подхода с привлечением целого ряда специалистов (пульмонологи, ревматологи, хирурги, психиатры, гематологи и т.д.). Наблюдение больных ЛАГ должно осуществляться в специализированных центрах ЛАГ.

**10.** ЛАГ у детей имеет свои особенности, т.к. у детей несколько отличается этиология, лучше результаты теста 6-МХ, меньший ФК, больший СИ, меньше сопутствующих заболеваний. В 2008 г. стартовал международный регистр TOPP. Эффективность бозентана показана в исследованиях FUTURE-1/2, силденафила – STARTS-1. У детей труднее использовать ФК и переносимость нагрузки как конечные точки.

**11.** В исследовании BREATHE-5 бозентан значительно увеличил переносимость нагрузки у больных ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца. Согласно рекомендациям ЕОК и ЕРО, бозентан – препарат первого ряда выбора у пациентов III ФК с синдромом Эйзенменгера.

**12.** ЛАГ – угрожающее жизни осложнение системных заболеваний соединительной ткани (системная склеродермия, СКВ, смешанные СЗСТ). Прогноз таких больных существенно хуже, что требует более ранней диагностики. В исследовании TRUST показано существенное преимущество бозентана по влиянию на выживаемость по сравнению с группой исторического контроля.

**13.** Возникновение ЛАГ значительно ухудшает прогноз пациентов с поражением левых отделов сердца (сопровождающимся повышением давления заполнения ЛЖ и/или ЛП). Подобная форма ЛГ предположительно имеет наибольшую распространённость. На настоящий момент не существует стандартов лечения таких больных.

**14.** К развитию ЛГ при ХОБЛ приводят вазоконстрикция легочных сосудов вследствие гипоксии, уменьшение числа капилляров, токсические эффекты курения. Частота встречаемости ЛГ при выраженной ХОБЛ – более 50%. Специального лечения на данный момент не существует, показано влияние длительного применения ингаляционного кислорода на прогноз. Высокая частота встречаемости ЛГ у больных интерстициальными заболеваниями лёгких

(>30%) требует тщательного скрининга в этой группе больных. На данный момент отсутствуют крупные исследования по применению специальной терапии ЛГ у пациентов с ИЗЛ.

**15.** ХТЭЛГ – единственная форма ЛГ, которую потенциально можно излечить, для чего проводится лёгочная тромбэндартэктомию. Тем пациентам, кому невозможно проведение подобной операции, а также в случае сохранения ЛГ после операции (10-15% пациентов), возможно назначение специальной терапии ЛГ (снижение сосудистого сопротивления при использовании бозентана в исследовании BENEFIT без эффекта в отношении теста 6-МХ).

**16.** Существуют данные о роли фактора роста тромбоцитов в патогенезе ЛАГ. Его действие может быть угнетено при использовании ингибиторов тирозин киназы (иматиниб, дасатиниб, нилотиниб). Иматиниб изучен в исследовании II фазы: препарат не показал своей эффективности (тест 6-МХ, ФК), однако отмечено значительное снижение общего лёгочного сосудистого сопротивления (ОЛСС). В исследовании III фазы IMPRES выявлено улучшение результатов теста 6-МХ, ОЛСС и NT-proBNP на фоне приёма иматиниба, однако без эффекта в отношении времени до клинического ухудшения.

**17.** Неудобство внутривенного введения и выраженные побочные эффекты простаноидов привели к разработке препаратов для перорального приёма с большей селективностью. В исследовании III фазы FREEDOM показано улучшение результатов теста 6-МХ и одышки по шкале Борга, без эффекта в отношении ФК и времени до клинического ухудшения. Берапрост оказался неэффективен в исследовании II фазы, в связи с чем исследование III фазы отложено. В исследовании II фазы показана эффективность агониста простациклиновых рецепторов селексипага в отношении снижения ОЛСС, улучшения результатов теста 6-МХ и СИ при отсутствии выраженных нежелательных явлений. В ис-

следование III фазы GRIPHON планируется включение 1150 пациентов для последующей оценки заболеваемости/смертности на фоне приёма селексипага/плацебо.

**18.** Известно, что лишь 20% эндотелина-1, играющего важнейшую роль в развитии ЛАГ, высвобождается эндотелиальными клетками в кровоток. Оставшиеся 80% действуют паракринно, что определяет необходимость использования тех блокаторов эндотелина, которые способны оказывать свой эффект непосредственно в тканях. К таким препаратам относится маситентан, показавший свои преимущества в исследованиях на мышах (более выраженное снижение срЛАД, чем при использовании бозентана; торможение развития фиброза и гипертрофии ПЖ). В исследовании II фазы маситентан оказался эффективнее иАПФ и плацебо в снижении среднего диастолического АД. Подобные ре-

зультаты стали основанием для проведения исследования III фазы SERAPHIN – двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования маситентана в дозах 3 и 10 мг в дополнении к текущему лечению. Главная конечная точка – заболеваемость/смертность. В настоящий момент в исследовании принимает участие 151 центр в 39 странах, включено 742 пациента. На настоящий момент это самое крупное исследование по проблеме ЛАГ.

*Обзор подготовили Наконечников С. Н.,  
Мартынюк Т. В., Старостин И. В.  
ФГБУ Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс,  
г. Москва, Россия*

*Список литературы находится в редакции.*

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.