

Мершин К.В., Мартынюк Т.В.

МЕСТО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
г. Москва, Россия*

Mershin K.V., Martynuk T.V.

MEDICAL TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

*Institute of clinical cardiology,
Russian cardiology research complex,
Moscow, Russia*

РЕЗЮМЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) единственный вид артериальной легочной гипертензии, который можно успешно корригировать хирургическими методами. Несмотря на это, по-прежнему до половины всех больных ХТЭЛГ из-за недоступности поражения или по другим причинам признаются неоперабельными. В таких случаях неизбежно возникает вопрос о возможных других вариантах лечения, и один из них – медикаментозное воздействие. В статье рассмотрены основные вопросы назначения специфической для легочной гипертензии терапии у больных ХТЭЛГ, а также вопросы периоперационного назначения этих лекарств в ходе подготовки к операции и ее проведения.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, тромбоэндартерэктомия из легочных артерий.

SUMMARY

CTEPH is the only type of surgically curable pulmonary arterial hypertension. In spite that, up to 50% of all CTEPH patients are rejected of surgical treatment because of distal lesions of pulmonary arteries or because of other contraindications. Medical treatment was proven to be one of the options to support this cohort of patients. Recent clinical studies addressed some medication regimens for treatment of CTEPH patients and showed distinct changes of different PH-variables with time. We discuss the main principles of drug therapy for inoperable CTEPH as well as for patients awaiting surgery, during and after pulmonary thromboendarterectomy.

Key words: CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PH-specific therapy, pulmonary thromboendarterectomy, PEA.

Контактная информация:

Мершин
Кирилл Вячеславович

К.м.н., врач-хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии РКНПК МЗ РФ.
тел.: 8-916-756-39-23, 8-915-414-86-73

Мартынюк
Тамила Витальевна
(ответственный за переписку с редакцией)

Д. м. н., руководитель лаборатории легочной гипертензии, ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ,
тел.: 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru

Список сокращений:

ВРВ – варикозное расширение вен

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ИК – искусственное кровообращение

ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочные артерии

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление

НФГ – нефракционированный гепарин

ОЛСС – общее легочно-сосудистое сопротивление

ПДКВ – позитивное давление в конце выдоха

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СИ – сердечный индекс

СрдЛА – среднее давление в легочной артерии

ТЭЭ – тромбэндартерэктомия из легочной артерии
(или легочная эндартерэктомия)

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая
легочная гипертензия

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭКС – электрокардиостимулятор

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – достаточно редкое заболевание, развивающееся у 1-3% больных перенесших эпизод (или несколько эпизодов) тромбоэмболии легочной артерии [4,17]. Частота встречаемости ХТЭЛГ составляет 5-10 случаев на 1 млн. населения в год. Возможно, ХТЭЛГ несколько более широко распространена вследствие того, что у 30-50% больных не прослеживается тромбоэмболический анамнез [14, 6]. Заболеванию подвержены в основном люди пожилого возраста.

Для лечения больных ХТЭЛГ с успехом применяется операция тромбэндартерэктомии из легочной артерии, а в последние годы и эндоваскулярные методы лечения [2, 3]. Несмотря на это, широкий круг противопоказаний к операции ограничивает применение хирургического лечения у значительного числа больных. В таких случаях единственной возможностью лечения является медикаментозное воздействие.

В январе 2012 г. стартовал Российский регистр пациентов с легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (www.pul-hyp.medibase.ru). За два года наблюдения было выявлено 46 пациентов (19% от общего числа наблюдаемых) с ЛГ вследствие перенесенной ТЭЛА из 20 субъектов Российской Федерации. Средний возраст больных составил 51 год (от 38 до 60,5 лет), женщин несколько больше, чем мужчин (26 жен/20 муж). Только у 43% пациентов был установлен источник тромбообразования. К сожалению, больше половины пациентов на момент верификации диагноза уже имели III или IV функциональный класс сердечной недостаточности (ВОЗ), СДЛА по данным ЭхоКГ составило 93 (68-110) мм рт. ст., у 52% имелась потребность в ежедневном использовании петлевых диуретиков. У 34% пациентов по данным ангиопульмонографии верифицировано дистальное поражение легочного русла, что с учетом других противопоказаний приводит к низкому проценту операбельности, а значит, и потенциальной возможности быть излеченным от ЛГ. В связи с этим большое число пациентов (52%) находятся на терапии ЛАГ-специфическими препаратами, а 22,7% – получают комбинированную терапию.

Основная причина заболевания – стенотические изменения легочных артерий на уровне долевых, сегментарных

и субсегментарных ветвей [1]. Кроме того, общепризнано, что в патогенезе заболевания существенную роль играет и поражение микроциркуляторного русла, которое тем более выражено, чем длительнее анамнез. У многих больных отчетливо может проявиться период так называемого «медового месяца», который может длиться годами. В этот период легочная гипертензия еще не носит злокачественный характер, и больной чувствует себя достаточно хорошо за счет включения механизмов компенсации. Несмотря на это, повышенное давление в легочном русле со временем способствует развитию вторичных изменений в артериях, приводящих к дальнейшему прогрессированию гипертензии и замыкающих порочный круг. Вторичные изменения легочного русла могут быть связаны как с гиперпластическими процессами в интима и медиа артерий, так и с тромбообразованием *in situ*.

При равных показателях гемодинамического и функционального статусов, прогноз больных ХТЭЛГ несколько лучше, чем прогноз больных группы идиопатической легочной гипертензии [9, 11, 20]. Эта особенность может быть обусловлена несколькими факторами:

1. *своевременное начало лечения адекватными дозами антикоагулянтов предотвращает эпизоды повторных ТЭЛА;*
2. *развитие микроваскулярной артериопатии под действием только повышенного давления, без влияния других факторов (воспаление, пролиферация, спазм и др.) происходит медленнее;*
3. *дефицит кровотока частично компенсируется развитием коллатералей.*

То есть можно предположить, что снизив риск тромбообразования посредством назначения антикоагулянтов и уменьшив выраженность легочной гипертензии, можно добиться увеличения продолжительности и качества жизни [10]. Интенсивность и качество медикаментозного воздействия оказывают прямое влияние на продолжительность жизни. Это подтверждают исследования в развитых и развивающихся странах, где доступность лечения различна. Так в исследовании японских врачей, проведенном на 48 больных со средним давлением в ЛА около 50 мм рт. ст., средняя ожидаемая про-

должительность жизни составила 6 лет [13]. А в исследовании польских авторов, основанном на 49 больных с ХТЭЛГ со средним давлением в ЛА выше 30 мм рт. ст., выживаемость составила только 10% в течение 3-х лет наблюдения [15]. В целом экспертами по ЛГ признается, что терапия ХТЭЛГ только антикоагулянтами не останавливает прогрессирование заболевания [11].

В лечении ХТЭЛГ применяют все виды легочных вазодилататоров, известных сегодня. Приоритеты в назначении препаратов той или иной группы расставлены примерно так же, как и при лечении микроваскулярных форм заболевания. В ранних стадиях заболевания приоритет отдается антагонистам кальция и ингибиторам фосфодиэстеразы, а в более продвинутых – остальным препаратам и их сочетаниям. Как и при других видах прекапиллярной легочной гипертензии, назначение легочных вазодилататоров должно быть подтверждено острой фармакологической пробой, которая показывает, что использование вазодилататоров не противопоказано и не сопровождается острыми гемодинамическими расстройствами. При этом отсутствие эффекта на введение препарата не является противопоказанием к назначению этой группы лекарств в дальнейшем, а лишь свидетельствует о возможной неэффективности специфической терапии. Острая фармакологическая проба может быть проведена только при катетеризации правых отделов сердца в условиях специализированного стационара, располагающего необходимым оборудованием в случае развития осложнений.

Катетеризацию и острые пробы можно не проводить повторно при смене одного легочного вазодилататора на другой и при отсутствии существенной динамики состояния больного после предыдущей катетеризации. Следует помнить, что у больных ХТЭЛГ катетеризация может осложниться тромбообразованием и эмболией из места венозного доступа.

Во всех случаях назначения новых медикаментов желательно подтверждение эффективности лечения. Снижение легочно-сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса будут свидетельствовать об эффективности назначенной терапии, однако, для оценки этих показателей требуются высокотехнологичные методы обследования – катетеризация, МРТ и др. Более недорогим и одновременно информативным методом оценки является эхокардиография. Следует оценивать в динамике размеры камер сердца, комплекс показателей систолической дисфункции правого желудочка, выраженность регургитации на трехстворчатом клапане, размеры правого предсердия. Менее точен для оценки состояния тест 6-минутной ходьбы и другие нагрузочные тесты. Улучшение переносимости нагрузки с высокой долей вероятности будет свидетельствовать о правильности выбранного медикамента. Отсутствие четкой положительной динамики в нагрузочном тесте не следует рассматривать как неэффективность проводимой терапии, особенно если имеются положительные сдвиги по результатам других исследований. С хорошей стороны зарекомендовал себя анализ на содержание натрийуретического пептида крови. При корректном диагнозе ограничения в назначении препаратов обычно вызваны их побочными эффектами и высокой стоимостью в сочетании с недостаточным функциональным эффектом лечения.

Медикаментозная терапия актуальна для четырех групп больных:

1. *больных с невысокой степенью ЛГ и изменениями легочных артерий, не достигающих значимого для проведения операции уровня;*
2. *больных ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции;*
3. *больных, которым требуется предоперационное назначение препаратов для улучшения состояния;*
4. *больных, перенесших операцию ТЭЭ, но имеющих остаточную ЛГ.*

БОЛЬНЫЕ С НЕВЫСОКИМ УРОВНЕМ СРЕДНЕГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Первую группу больных составляют пациенты, у которых относительно невысокий риск оперативного вмешательства превышает его потенциальную пользу. Это вызвано, с одной стороны, относительно благоприятным прогнозом этих больных, а с другой – отсутствием данных о 15-20-летнем прогнозе после операций легочной тромбэндартерэктомии. Поэтому сегодня молодым больным со средним давлением в легочной артерии менее 35 мм рт. ст. и находящимся в I ФК по сердечной недостаточности можно предложить медикаментозное лечение с ежегодным врачебным контролем состояния. Для лечения подходят препараты всех групп. Предпочтительна монотерапия.

БОЛЬНЫЕ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ХТЭЛГ

Вторая группа больных – это пациенты с неоперабельными формами заболевания. Доля этих больных значительна и составляет от 20 до 40% больных, страдающих ХТЭЛГ. Эта группа может быть гораздо более широко представлена в РФ в связи с небольшим количеством операций ТЭЭ. Из-за недостаточного опыта в проведении необходимой диагностики, частота отказов больным в операциях по причине «дистального» или «недоступного» поражения легочных артерий в РФ значительно выше. Эффективность медикаментозной терапии у больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ изучалась в ряде исследований.

Condliffe и соавт. (2008 г.) на примере 148 больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ установили, что прогноз выживаемости этих больных через 3 года наблюдения составил 70% [8]. Большинство больных имели высокие цифры ЛСС и среднего давления в легочной артерии (1098 дин.с.см-5 и 49 мм рт. ст., соответственно), также большинство больных (90%) получали специфическое медикаментозное лечение. Чаще назначались ингибиторы рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы. Уже через три месяца большинство больных показало улучшение в тесте 6-МХ – в среднем на 30 м дистанции. Этот эффект сохранялся и даже немного улучшался в течение 24 месяцев. Авторами также отмечено улучшение прогноза этих больных после 2003 года с появлением новых селективных легочных вазодилататоров. К аналогичным выводам пришли и ряд других исследователей, применяя различные виды специфической антигипертензивной терапии [18, 19, 20]. Краткосрочная эффективность медикаментозной терапии Бозентаном в течение 16 недель была доказана в рандомизированном исследовании BENEFIT, включившем 157 больных неоперабельной ХТЭЛГ или с рецидивом ЛГ после ТЭЭ. Несмотря на незначительное влияние препарата на дистанцию 6-МХ,

отмечалось улучшение таких показателей легочной гемодинамики как ЛСС (на -24%), СИ (+0,3 л/мин.м²), ОЛСС (-193 дин.с.см-5). Данные этого исследования подтверждаются и результатами других исследований, доказавшими участие Эндотелина в прогрессировании ХТЭЛГ [5, 18]. Производные простаглицина также могут быть эффективны при неоперабельной ХТЭЛГ, однако, у значительной части больных наблюдали побочные эффекты терапии [7].

Оптимистичны результаты исследования нового препарата риоцигуат с эффектом двойного действия. Риоцигуат является первым в новом классе соединений – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ (оксид азота-растворимая гуанилатциклаза-циклический гуанозинмонофосфат) и приводит к повышению выработки цГМФ, что играет важную роль в регулировании сосудистого тонуса, пролиферации, фиброза и воспаления. Способность риоцигуата непосредственно стимулировать рГЦ независимо от NO, в то же время, увеличивая чувствительность рГЦ к NO, вероятно, является важной при ЛГ. Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование CHEST показало, что риоцигуат не только снижает ЛСС в среднем на 226 дин.с.см-5 ($p < 0,001$), но и повышает переносимость физических нагрузок – увеличение дистанции 6 МХТ на 39 метров ($p < 0,001$). Около 33% больных изменили свой ФК в сторону улучшения ($p = 0,003$), отмечалось также снижение NT-proBNP на 291 пг/мл ($p < 0,001$). В октябре 2013 года FDA зарегистрировало препарат риоцигуат с торговым названием Adempas для лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ.

Требуются дальнейшие исследования по изучению эффективности новых препаратов как при моно-, так и в комбинированной терапии у больных с ХТЭЛГ. На сегодняшний день Европейский консенсус по лечению ЛГ определяет необходимость назначения специфических лекарственных препаратов пациентам с неоперабельными формами ХТЭЛГ. Однако в отсутствие зарегистрированных препаратов для лечения ХТЭЛГ решение вопроса о ЛАГ-специфической терапии должен решаться индивидуально для каждого конкретного пациента.

Предлагаются следующие рекомендации (21):

- специфическая терапия может быть назначена только в экспертном центре по ЛГ;
- применение ЛАГ-специфических лекарств требует соответствующих диагностических процедур согласно общим рекомендациям, включая направление к хирургу-эксперту по ТЭЭ для подтверждения неоперабельности больного и исключения других причин ЛГ;
- перед началом лечения следует осведомиться о проводимых в этих регионах исследованиях и протоколах, чтобы при возможности включить больного в такое исследование;
- целесообразно через 6 месяцев после назначения лекарства оценить его эффективность доступными средствами диагностики и принять решение о продолжении или прекращении лечения. Все действия при назначении лекарств следует обсуждать с больным и документировать.

От себя хотели бы добавить, что из-за недостаточного количества экспертных центров по лечению легочной гипертензии в РФ, видится целесообразным после первичного назначения терапии направлять больного под наблюдение региональных

кардиологических и кардиохирургических центров с возможностями коррективной специфической терапии.

ЛЕГОЧНЫЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ ТЭЭ

Необходимость применения легочных вазодилаторов перед операцией чаще всего обусловлена необходимостью уменьшения перегрузки правых отделов сердца и компенсации явлений застойной сердечной недостаточности. Такое лечение позволяет снизить риск развития острой правожелудочковой недостаточности после операции и риск развития органной дисфункции. Признаками нарастающей дисфункции правого желудочка помимо эхокардиографических показателей являются появление выпота в плевральных полостях, асцит, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия (при отсутствии заболеваний печени и почек). С этой целью допустимо назначение легочных вазодилаторов любых групп. Nagaya и соавт. (2003 г.) проводили терапию препаратами простаглицина в качестве подготовки к операции ТЭЭ у 33 больных и отметили снижение ЛСС и улучшение результатов вмешательства [16]. Напротив, ряд исследователей не нашли каких-либо преимуществ в назначении легочных вазодилаторов – бозентана, эпопростенола, силденафила и их комбинаций – до операции [12]. Поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Можно ожидать лучших результатов у больных, которым ранее ЛАГ-специфическая терапия не назначалась.

ЛЕГОЧНЫЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ ТЭЭ

Применение специфических легочных вазодилаторов непосредственно после операции ТЭЭ у многих больных обусловлено транзиторным повышением легочного сопротивления. В большинстве случаев эти препараты позволяют разорвать порочный круг, когда высокое легочное давление вызывает отек легочной ткани, а отек в свою очередь увеличивает легочное сопротивление. С лучшей стороны себя показали производные простаглицина и оксид азота как высокоэффективные препараты с парентеральным способом введения. Продолжительность назначения этих препаратов сильно варьирует в зависимости от состояния сердечно-легочной гемодинамики. Кроме того, отмечена тенденция к постепенному дополнительному снижению легочного давления в течение 6-12 месяцев после выполненного вмешательства, что, по-видимому, связано с обратным развитием гиперплазии интимы микрососудов на фоне снижения давления. Поэтому дополнительное снижение давления в этот временной интервал может способствовать улучшению отдаленного результата операции.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что сегодня медикаментозное лечение играет важное значение в лечении различных групп больных ХТЭЛГ. Своевременное и уместное применение лекарственной терапии способно значительно улучшить состояние функциональный статус как операбельных, так и неоперабельных больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матюшенко А.А. *Хроническая постэмболическая легочная гипертензия. 50 лекций по хирургии. М: Медиа Медика 2003; 99—105.*
2. Чернявский А.М., Альсов С.А., Аляпкина Е.М. *Первый опыт хирургического лечения хронической тромбоэм-*

- болии легочной артерии. Дальневосточный мед. журн. 2007; 2: 63-65.
3. Чернявский А.М., Аляпкина Е.М., Чернявский М.А. и др. Изменения гемодинамических показателей малого круга кровообращения у пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией после операции тромбэн-дартерэктомии из ветвей легочной артерии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2013; 1: 76-80.
 4. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172–5.
 5. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128: 2599– 2603.
 6. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33: 325-31.
 7. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004; 23: 595-600.
 8. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33: 332-8.
 9. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493–2537.
 10. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:2363–7.
 11. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 113:2011-20.
 12. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120: 1248-54.
 13. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T et al. Prognoses of Primary pulmonary Hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38:543-546.
 14. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236–8.
 15. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-823.
 16. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338–43.
 17. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.
 18. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;139:85-91.
 19. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–7.
 20. Seyfarth H.J., Halank M, Wilkens H, Schaefer HJ, Ewert R, Riedel M, Schuster E. Hammerschmidt S, Wirtz H. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. *Clin Res Cardiol* 2010;99:553–6.
 21. Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference *International Journal of Cardiology* 2011; 152S: S54–S60