

ИТОГИ 14-ГО МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА ПО ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2015 Г.

НАКОНЕЧНИКОВ С.Н., АРХИПОВА О.А., МАРТЫНЮК Т.В.

RESULTS OF THE 14TH INTERNATIONAL FORUM ON PULMONARY HYPERTENSION 2015

NAKONECHNIKOV S.N., ARKHIPOVA O.A., MARTYNYUK T.V.

27-29 марта 2015 года в г. Копенгагене (Дания) состоялся 14-й Международный Форум по Лёгочной Гипертензии, проводимый ежегодно при поддержке компании Actelion Pharmaceuticals Ltd. В течение двух дней 1038 участникам из 54 стран были представлены современные подходы к диагностике и лечению пациентов с лёгочной гипертензией (ЛГ).

Клиническая классификация ЛГ включает 5 групп, сформированных на основании общих патофизиологических и гемодинамических характеристик и терапевтических подходов. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) включает идиопатическую ЛАГ (ИЛГ), наследуемую ЛАГ, ЛАГ, индуцированную лекарственными препаратами и токсинами, а также ассоциированные формы.

ЛАГ является быстро прогрессирующим заболеванием и характеризуется пролиферацией и ремоделированием лёгочных артериол. Это приводит к повышению лёгочного сосудистого сопротивления, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациента. Ранее ESC/ERS определяли критерии ЛАГ как повышение среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст. по данным проведенной катетеризации правых отделов сердца (КПОС), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) менее 15 мм рт. ст. при нормальном/сниженном сердечном индексе. После проведенного в Ницце в 2013 г. 5-го Всемирного Сим-

позиума по Легочной Гипертензии (5th WSPH) экспертами было рекомендовано включение в гемодинамическое определение оценку легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 единиц Вуда.

ЛАГ представляет собой редкое заболевание с частотой встречаемости примерно 15-50 случаев на миллион. На ранних стадиях заболевания клинические симптомы слабо проявляются и являются неспецифическими, поэтому даже в развитых странах время от момента появления первых симптомов до установления заключительного диагноза составляет 24-27 месяцев (у 21,1% пациентов более 2 лет), а большинство пациентов на момент включения в регистр имеют функциональный класс III или IV.

Современный диагностический алгоритм был обновлен на 5th WSPH. При наличии симптомов или признаков, которые потенциально могут указывать на наличие ЛГ, необходимо проведение эхокардиографии (ЭхоКГ). Если ЛГ не подтверждена, необходимо исключить другие причины, приводящие к плохому самочувствию. В случае если у пациента подтверждается ЛГ, в первую очередь исключаются наиболее частые причины ЛГ, такие как заболевания левых отделов сердца и патология лёгких. С этой целью более детально изучается история заболевания, оцениваются факторы риска развития ЛГ, клинические признаки ЛГ. Из инструментальных методов



в первую очередь выполняется рентгенография легких, лёгочные функциональные тесты, включающие оценку диффузионной способности легких (DLCO) (спирометрия/бодиплетизмография), газовый состав артериальной крови, КТ лёгких с высокой разрешающей способностью. В случае выявления перечисленных выше заболеваний пациент должен быть направлен к соответствующему специалисту для проведения терапии основного заболевания. Если патология левых отделов сердца и лёгких исключены, показано проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких, пациент должен быть направлен в экспертный центр по проблеме ЛГ. Если по данным сцинтиграфии имеются признаки наличия тромбов в лёгочных артериях, проводится МСКТ лёгких с контрастным усилением, КПОС и одномоментно ангиопульмонография с целью определения показаний/противопоказаний к проведению тромбэндартерэктомии. Если диагноз ХТЭЛГ исключен по данным сцинтиграфии, то проводится КПОС: в случае выявления повышенного среднего ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давления заклинивания менее 15 мм рт. ст., повышенного ЛСС > 3 единиц Вуда показано проведение обследования, направленного на уточнение заболевания в рамках ЛАГ, определение функциональной способности.

По методике проведения КПОС экспертами дискутируется вопрос оценки ДЗЛА. На 5th WSPH было рекомендовано оценивать ДЗЛА после осуществления пациентом полного выдоха. Однако ряд экспертов настаивает на определении ДЗЛА без поправки на дыхание, когда за истинное значение берется среднее из трех измерений.

Особое внимание уделяется ранней диагностике у пациентов с высоким риском развития ЛАГ. Так в ежегодной оценке нуждаются пациенты со спектром соединительнотканых заболеваний. При скрининге рекомендовано использовать двухступенчатый подход, оценивая наличие клинических проявлений, характерных для ЛАГ на начальном этапе, дополнять диагностику проведением ЭхоКГ и при наличии отклонений в полученных результатах необходимо проведение КПОС.

За последнее десятилетие в Европе и США увеличился процент возрастных пациентов. Так, если в конце 90-х годов XX века средний возраст пациентов на момент включения в регистр составлял 36 ± 15 лет (NIH registry), то недавно завершённые исследования в рамках проведения регистров пациентов показали увеличение среднего возраста до 50 ± 17 лет в UK and Ireland registry и 65 ± 15 лет в регистре COMPERA.

На форуме были представлены обновленные цели терапии. К ним относятся: достижение I или II ФК, нормализация размеров и функционирования ПЖ (ЭхоКГ/МРТ), снижение давления в полости правого предсердия менее 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса более $2,5-3,0$ л/мин/м² (КПОС), дистанция в Т6МХ более 380-440 метров, пиковое потребление кислорода > 15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO₂ < 45 л/мин, нормальное значение натрийуретического фермента (рис. 1). При этом все эти показатели необходимо оценивать в совокупности, так как ни один из них не может выступить в роли надежного прогностического индикатора.

Впервые было определено значение большинства показателей, оцениваемых по данным инструментальных методов диагностики в ключе прогностической значимости, как на момент верификации диагноза, так и при последующем наблюдении (табл. 1). Влияние на прогноз заболевания на этапе диагностики таких показателей как ФК, дистанция в Т6МХ,

Рисунок 1. Цели терапии у пациентов с лёгочной гипертензией



давление в ПП, сердечный выброс/сердечный индекс, сатурация смешанной венозной крови, уровень натрийуретического фермента и мочевой кислоты было показано в более чем в 3 исследованиях для каждого показателя. При последующем наблюдении необходимо более тщательно относиться к изменению ФК, СВ/СИ, сатурации смешанной венозной крови и уровню натрийуретического фермента (показано в 2-3 исследованиях).

Экспертами был предложен обновленный алгоритм назначения ЛАГ-специфической терапии. Лекарственные препараты, продемонстрировавшие снижение риска развития клинических ухудшений/смерти были выдвинуты на первый план (рис. 2).

Рисунок 2. Рекомендации по применению ЛАГ-специфической терапии

ЛАГ-специфическая терапия (ESC/ERS recommendations on PH)			
Уровень рекомендаций	ФК II (ВОЗ)	ФК II (ВОЗ)	ФК II (ВОЗ)
I (A или B)	Амбризентан Бозентан Мацитентан Риоцитугат Силденафил Тадалафил	Амбризентан Бозентан Эпопростенол а/в Илопростинг. Мацитентан Риоцитугат Силденафил Тадалафил Трепростинил	Эпопростенол а/в
IIa (C)		Илопростинг. Трепростинил а/в	Амбризентан Бозентан Илопростинг. и а/в Мацитентан Риоцитугат Силденафил Тадалафил Трепростинил
IIb (B)		Берапост	
IIb (C)		Стартовая комбинированная терапия	Стартовая комбинированная терапия

Согласно предложенным ESC/ERS рекомендациям 2009 г. пациентам с ЛГ необходимо проведение тщательного обследования, включающего проведение КПОС при первичном обследовании и через 3-4 месяца после начала или коррекции терапии. Последующие визиты должны проводиться каждые 3-6 месяцев для оценки эффективности назначенной терапии. В случае клинического ухудшения рекомендовано назначение комбинированной терапии. Однако по этому вопросу у

Таблица 1. Оценка влияния на прогноз клинических показателей

Признак		Прогностическая значимость на диагностическом этапе	Прогностическая значимость при последующем наблюдении
Толерантность к физическим нагрузкам	ФК (ВОЗ)	++++	+++
	Т6МХ	++++	
	Пиковое потребление кислорода	+	
Гемодинамические показатели	Давление в правом предсердии	++++	+
	Среднее давление в легочной артерии	++	
	Легочное сосудистое сопротивление	+	+
	Сердечный выброс/Сердечный индекс	++++	++
	Сатурация крови из легочной артерии	+++	++
ЭхоКГ	Экскурсия кольца трикуспидального клапана	+	
	Перегрузка ПЖ	+	
	Площадь правого предсердия	+	
	Перикардальный выпот	++	
Биомаркеры	BNP/NT-proBNP	++++	+++
	Тропонин	+	
	Мочевая кислота	+++	
	СРБ	+	
	Парциальное давление углекислого газа	+	+
МРТ	Индексированный ударный объем	+	+
	Индексированный конечно - диастолический объем ПЖ	+	+
	Конечно - диастолический объем ЛЖ	+	
	ФВ ПЖ	+	+
	Изменение фракционированного объема ПЖ		+

Примечание: количество исследований, показавших свою значимость на прогноз, показано количеством «+».

экспертов в настоящее время нет единого мнения. Во многих специализированных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения, хотя ее долгосрочная эффективность и безопасность до конца не изучены.

В 2001 г. первое небольшое исследование BREATHE-2 показало позитивный эффект от применения комбинированной терапии. Анализируя проведенные небольшие исследования с комбинированной терапией, эксперты на 3th WSPH (Венеция, 2003 г.) допустили возможность применения последовательной комбинированной терапии для пациентов, у которых не достигнуты цели при проведении монотерапии. На 4th WSPH (Дана Поинт, 2008 г.) эксперты более уверенно высказались относительно назначения комбинированной терапии, изменив формулировку с «может быть рассмотрена» на «должна быть

рассмотрена для больных, демонстрирующих ухудшение на фоне монотерапии, включая пациентов с III ФК», а в рекомендациях ESC/ERS 2009 г. класс доказательности такого подхода был увеличен до IIa-B. Однако до настоящего времени проводимые исследования демонстрируют противоречивые результаты. Так в исследовании COMPASS-2 присоединение к стабильной терапии силденафилом бозентана статистически незначимо приводило к сокращению времени до первого ухудшения/смерти на 17%, хотя отмечался достоверный прирост дистанции в Т6МХ (+21,8м, p=0,01).

В BREATHE-2 комбинированная терапия элопростенолом и бозентаном показала больший положительный эффект на гемодинамические и клинические показатели, однако они были недостоверными, возможно из-за того, что это было доста-

точно короткое исследование. Во Французском регистре начальная комбинация эпипростенола и АРЭ и/или ИФДЭ5 оказалась более эффективна в сравнении с монотерапией эпипростенолом, что привело к улучшению выживаемости до 92% на первом году (95% CI: 82,100), до 88% – на 3-ем году (95% CI: 75,100). В исследовании AMBITION начальная комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом показала снижение риска развития клинического ухудшения на 50% в сравнении с монотерапией каждого из них (95% CI: 0,348, 0,724; $p=0,0002$). Результаты этого исследования позволили экспертам 5th WSPH предложить исходную комбинированную терапию как возможную для пациентов с III и IV ФК.

Было представлено четыре метаанализа, два из которых показали значимый эффект от комбинированной терапии в виде снижения риска клинического ухудшения. Вместе с тем исследования, подвергшиеся метаанализу, были короткими, оценивали преимущественно дистанцию в 6МХ и не могут показать истинное влияние комбинированной терапии на клиническое течение заболевания. Последние крупные исследования (PATENT-1, SERAPHIN, AMBITION, GRIPHON) показали эффективность комбинированной терапии при обеих тактиках назначения лечения (исходно комбинированная и постепенная схемы).

В рамках проводимого форума впервые были представлены результаты исследования GRIPHON: рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование для оценки долгосрочной эффективности и безопасности орального селективного агониста простациклиновых IP-рецепторов селексиага у больных с ЛАГ. Простациклин активирует IP-рецепторы лёгких, обладает вазодилатирующим действием и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Исследование GRIPHON является самым крупным из когда-либо проводимых у пациентов с ЛАГ и включало 1156 пациентов из 39 стран в Северной Америке и Латинской Америке, Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе и Африке. Набор был завершён в мае 2013 г. В исследование разрешалось включать пациентов, находившихся на стабильной терапии антагонистом рецепторов эндотелина и/или ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 в предшествующие 3 месяца (таких пациентов оказалось 80%).

В течение 12 недель проводилась титрация дозы селексиага/плацебо от 200 до 1600 мг дважды в день. Общая продолжительность лечения составила 76 недель для группы, получающей селексиаг и 71 неделю для группы плацебо. Первичной конечной точкой являлось время до первого клинического ухудшения и/или смерти. Было показано достоверное снижение риска этих событий на 40% по сравнению с плацебо ($p<0,0001$). Наиболее частые неблагоприятные события, такие как головная боль, диарея, тошнота, боль в челюсти, рвота, боль в конечностях, миалгии, ринофарингит и приливы, являются характерными для терапии простаноидами. Терапия селексиагом хорошо переносилась: 14% пациентов прекратили прием селексиага из-за развития побочных эффектов против 7% в группе плацебо.

Таким образом, в рамках проведенного форума были подтверждены основные положения в диагностике и подходах к терапии, принятые экспертами на 5th WSPH в 2013 г. После получения результатов недавно завершившихся исследований был несколько пересмотрен взгляд на «терапию первой

линии»: лекарственные препараты, продемонстрировавшие снижение риска развития клинических ухудшений/смерти, были выдвинуты на первый план. В настоящее время изменен подход к оценке динамики показателей в ключе их влияния на прогноз на момент верификации диагноза и при последующем наблюдении. Впервые были представлены результаты рандомизированного, многоцентрового, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования GRIPHON для оценки долгосрочной эффективности и безопасности орального селективного агониста простациклиновых IP-рецепторов селексиага у больных с ЛАГ.

Основная дискуссия разворачивается по вопросу тактики назначения комбинированной терапии: последовательное назначение, основываясь на отсутствии эффекта от монотерапии, или стартовое назначение комбинированной терапии у пациентов с неудовлетворительным прогнозом.