



Легочная гипертензия: текущие достижения как основа моделирования прогресса

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся устойчивым повышением давления в легочной артерии. ЛГ приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. В рамках IX Евразийского конгресса кардиологов состоялся симпозиум по проблемам стартового лечения I и IV групп ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения различной степени тяжести. Ведущие российские эксперты обсудили современные методы терапии и проанализировали мировой и отечественный клинический опыт ведения пациентов с ЛГ.

Направления развития науки о легочной гипертензии

Открывая симпозиум, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор Ирина Евгеньевна ЧАЗОВА отметила, что ЛГ – раздел медицинской науки, претерпевший за последние несколько десятилетий значительные позитивные изменения. Первое гистологическое описание ЛГ относится к 1890 г. В 1910–1930 гг. врач Аэрз опубликовал первые клинические случаи ЛГ. Впоследствии данное состояние получило название болезни Аэрза^{1,2}. Первая катетеризация правых отделов сердца (КПОС) была выполнена в 1940-х гг., а спустя десять лет появилась первая классификация ЛГ. В 1960-е гг. в Европе началась эпидемия ЛГ, вызванная применением препарата аминорекса. В 1973 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые провела конференцию по проблемам ЛГ. В 1980-х гг. Национальный институт сердца, легких, крови США создал

первый регистр легочной гипертензии. 1980–90-е гг. ознаменовались разработкой новых подходов к лечению ЛГ и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Появился первый парентеральный препарат для ЛАГ-специфической терапии. В 2000-е гг. был создан первый препарат в таблетированной форме для лечения ЛАГ. По словам академика РАН, профессора И.Е. Чазовой, родоначальником учения о ЛГ в России считается ее учитель, академик Нурмухамед Мухамедович Мухарлямов. Его работа «Легочное сердце» стала настольной книгой для целого поколения практических врачей³. В монографии Н.М. Мухарлямов отмечал, что первичная ЛГ относится к числу редких и малоизученных заболеваний. При участии учеников и последователей Н.М. Мухарлямова были разработаны отечественные рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, которые объединили как российский, так и зарубежный опыт ведения больных ЛГ. В 2020 г. наступил очередной этап в развитии учения о ЛГ, который ознаменовался созданием новых кли-

нических рекомендаций⁴. Над ними работали не только российские эксперты, но и ученые из других стран постсоветского пространства – Киргизии, Казахстана, Узбекистана, Белоруссии, Армении и Азербайджана. Согласно евразийским рекомендациям, диагностическими критериями ЛАГ являются гемодинамические параметры в покое, по данным манометрии при КПОС: среднее давление в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 ЕД по Вуду^{4,5}.

На VI Всемирном симпозиуме в Ницце в 2018 г. было предложено изменить диагностические критерии ЛГ, снизив величину среднего ДЛА с ≥ 25 мм рт. ст. до > 20 мм рт. ст.⁶ При этом в плане диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) – группы IV – было принято решение оставить величину среднего ДЛА без изменений.

В последние годы нормальные значения ДЛА остаются предметом дискуссии. Так, в 2013 г. в статье G. Kovacs и соавт. на основании изучения данных КПОС сделан вывод, что нормальное значение ДЛА составляет

¹ Hewes J.L., Lee J.Y., Fagan K.A., Bauer N.N. The changing face of pulmonary hypertension diagnosis: a historical perspective on the influence of diagnostics and biomarkers // Pulm. Circ. 2020. Vol. 10. № 1.

² Barst R.J. Pulmonary hypertension: past, present and future // Ann. Thorac. Med. 2008. Vol. 3. № 1. P. 1–4.

³ Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. М., 1973.

⁴ Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. 2020.

⁵ Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийская ассоциация кардиологов. 2019.

⁶ Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2019. Vol. 53. № 1. P. 1801913.

IX Евразийский конгресс кардиологов

14,0 ± 3,3 мм рт. ст.⁷ После этого было опубликовано несколько работ, в которых утверждалось, что в общей популяции пациентов у больных ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани и хронической обструктивной болезни легких повышение порога 16–20 мм рт. ст. приводит к большему числу осложнений, более высокой вероятности развития ЛГ и сопровождается худшим прогнозом⁸. С учетом того что многие предложения экспертов пока обсуждаются и не нашли отражения в европейских рекомендациях, в евразийских документах за основу взяты утвержденные положения и принятые ранее концепции^{4,5}.

В евразийских^{4,5} и зарубежных⁹ рекомендациях КПОС рассматривается как ключевой диагностический метод при всех формах ЛАГ. Эхокардиография (эхоКГ) также относится к необходимым методам диагностики ЛГ. ЭхоКГ позволяет определить вероятность ЛГ – низкую, среднюю и высокую в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных эхоКГ-признаков. Сегодня продолжается активное изучение дополнительных возможностей эхоКГ. Кроме того, для оценки вероятности ЛГ может использоваться метод магнитно-резонансной томографии (МРТ)^{10–13}. С помощью МРТ можно достаточно точно определить ДЗЛА, ДЛА, сердечный индекс, сердечный выброс и рассчитать ЛСС. Изучаются возможности МРТ в определении

конечно-диастолического и конечно-систолического объемов правого желудочка при расчете фракции выброса правого желудочка. Продолжаются работы по оценке 4D-визуализации потока в легочной артерии. В перспективе большие диагностические возможности связывают с активным использованием фазово-контрастной МР-ангиографии.

Не прекращаются дискуссии об эскалации терапии ЛАГ. В 2018 г. был опубликован обновленный алгоритм лечения ЛАГ – Кельнский консенсус¹⁴. По мнению немецких коллег, всех пациентов с ЛАГ можно разделить на две группы: коморбидные пациенты с ЛАГ и больные классической ЛАГ. К первой обычно относят пожилых пациентов с сопутствующей патологией. Независимо от риска (низкий, промежуточный и высокий) коморбидным больным ЛАГ рекомендуется начальная монотерапия *per os*. В группу так называемой классической ЛАГ входят в основном молодые пациенты без каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Таким пациентам при условии низкого или промежуточного риска предлагается начинать терапию с двух препаратов *per os*. Больным высокого риска рекомендована начальная тройная комбинированная терапия, включая внутривенные аналоги простагличина.

В настоящее время накапливается информация о возможностях и ограничениях комбинированной терапии¹⁵.

Так, результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований показали, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией дополнительно улучшает толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс (ФК) по классификации ВОЗ и гемодинамические параметры, однако не влияет на смертность. При этом одновременное назначение нескольких ЛАГ-специфических препаратов сопряжено с более высокой частотой отмены из-за развития нежелательных явлений.

Согласно алгоритму лечения пациентов с ЛАГ, предложенному экспертами Евразийской ассоциации кардиологов, при низком и промежуточном риске лечение начинают в монорежиме⁵. Стартовая двойная комбинированная терапия рекомендуется только при высоком риске. В дальнейшем риск следует оценивать каждые три-четыре месяца. При сохранении промежуточного или высокого риска возможна эскалация терапии (двойная или тройная последовательная комбинированная терапия). У пациентов с сохраняющимся низким риском на фоне приема ЛАГ-специфических препаратов продолжают терапию, выbranную на первом этапе.

Экспертами предложена стратегия оптимизации специфической терапии ЛАГ⁵. Так, при неэффективности ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) у пациентов с ЛАГ и сохранении промежуточного риска, в том числе III ФК по классификации ВОЗ,

⁷ Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 34. P. 888–894.

⁸ Rosenkranz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: commentary on the proposed change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension // Dtsch. Med. Wochenschr. 2019. Vol. 144. № 19. P. 1367–1372.

⁹ Galie N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. P. 903–975.

¹⁰ Swift A.J., Rajaram S., Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry // JACC Cardiovasc. Imaging. 2013. Vol. 6. № 10. P. 1036–1047.

¹¹ Duan J., Bello G., Schlemper J. et al. Automatic 3D bi-ventricular segmentation of cardiac images by a shape-refined multi-task deep learning approach // IEEE Trans. Med. Imaging. 2019. Vol. 38. № 9. P. 2151–2164.

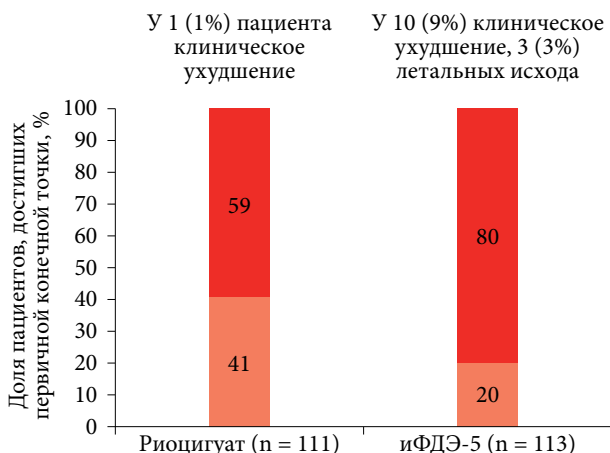
¹² Narang A., Freed B.H. The future of imaging in pulmonary hypertension: better assessment of structure, function, and flow // Adv. Pulm. Hypertens. 2019. Vol. 18. № 4. P. 126–133.

¹³ Hur D.J., Sugeng L. Non-invasive multimodality cardiovascular imaging of the right heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension // Front. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 6. ID 24.

¹⁴ Hoepfer M.M., Apitz C., Grünig E. et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // Int. J. Cardiol. 2018. Vol. 272S. P. 37–45.

¹⁵ Liu H.-L., Chen X.-Y., Li J.-R. et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials // Chest. 2016. Vol. 150. № 2. P. 353–366.

■ Конечная точка не достигнута ■ Конечная точка достигнута



Исследование REPLACE: статистически значимый результат по первичной конечной точке

возможна замена ранее назначенного препарата на стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат. Данная концепция нашла подтверждение в рандомизированном клиническом исследовании REPLACE, в рамках которого у пациентов с ЛАГ сравнивали замену иФДЭ-5 на риоцигуат (стратегия переключения) и продолжение терапии иФДЭ-5¹⁶. Клиническое улучшение в отсутствие клинического ухудшения в группах

переключения и дальнейшего приема иФДЭ-5 зарегистрировано в 45 (41%) и 23 (20%) случаях соответственно. При этом клиническое улучшение не зависело от исходной терапии (монотерапия иФДЭ-5 или комбинированная терапия иФДЭ-5 в сочетании с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ)) (рисунок).

В своем выступлении академик, профессор И.Е. Чазова также обозначила новые перспективные направления терапии, основанные на последних данных о молекулярных механизмах передачи внутри- и межклеточных сигналов, действии гормонов и тканевых ферментов^{17, 18}. Результаты опубликованных исследований позволяют предположить включение в клинические рекомендации новых препаратов патогенетической терапии ЛАГ в будущем: ингибиторов рецепторной тирозинкиназы, ингибиторов Rho-киназы, иммуносупрессантов и агонистов активиновых рецепторов 2-го типа, ингибиторов протеинкиназы C, ингибиторов ароматазы и антагонистов эстрогеновых рецепторов, ингибиторов поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы и бромодоменинового белка 4, ингибиторов эластазы. Одни препараты, напри-

мер иматиниб, уже прошли III фазу клинических исследований, другие, в частности олапариб, энзастаурин, элафин, находятся в доклинической стадии разработки или проходят I–II фазы клинических исследований. В заключение академик рассказала о масштабном проекте PVDOMICS, который запустил Национальный институт сердца, легких, крови США¹⁹. Цель исследования – провести глубокое фенотипирование больных ЛГ. В рамках проекта осуществляется наблюдение за пациентами с подтвержденной ЛГ и повышенным риском ее развития, а также здоровыми лицами (планируется включение 1200 человек). Помимо стандартных исследований, которые внесены в современные протоколы диагностики ЛГ, в изучаемой популяции планируется широкое использование так называемых омик-технологий (геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные исследования). В 2020 г. были опубликованы предварительные результаты проекта.

Таким образом, в настоящее время появляются данные о новых эффективных методах лечения ЛАГ, что позволит в перспективе улучшить качество медицинской помощи пациентам с этим жизнеугрожающим заболеванием.

Возможности и ограничения для начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии в Российской Федерации

Ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», доцент

кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», д.м.н. Антон Алексеевич ШМАЛЬЦ в начале своего выступления подчеркнул, что современные подходы к комби-

нированной ЛАГ-специфической терапии формировались на протяжении последних 20 лет. Опция начальной комбинированной терапии для пациентов с ЛАГ IV ФК по классификации ВОЗ впервые была представлена в европейских рекомендациях в 2009 г. (после 4-го Всемирного симпозиума по ЛГ, Дана-Пойнт), для пациентов с ЛАГ низкого или промежуточного риска – в 2015 г.^{9, 20}

¹⁶ Hooper M.M., Al-Hiti H., Benza R.L. et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial // Lancet Respir. Med. 2021. Vol. 9. № 6. P. 573–584.

¹⁷ Чазова И.Е., Яровой С.Ю., Данилов Н.М. Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 12. С. 4–9.

¹⁸ Sommer N., Ghofrani H.A., Pak O. et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension // Br. J. Pharmacol. 2021. Vol. 178. № 1. P. 6–30.

¹⁹ Hemnes A.R., Beck G.J., Newman J.H. et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics // Circ. Res. 2017. Vol. 121. № 10. P. 1136–1139.

²⁰ Galie N., Hooper M.M., 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. Vol. 30. № 20. P. 2493–2537.

IX Евразийский конгресс кардиологов

Позиции начальной комбинированной терапии закреплены в Кельнском консенсусе¹⁴. Так, в соответствии с данным документом, больным с фенотипом классической ЛАГ с низким или промежуточным риском показано назначение двух, а с исходно высоким риском – трех ЛАГ-специфических препаратов, включая внутривенные аналоги простациклина.

Идентичные принципы лечения были предложены в рамках 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018 г.), при этом начальная монотерапия оставлена в качестве опции для отдельной сравнительно небольшой категории больных⁶.

Для лечения пациентов с ЛАГ действующие европейские рекомендации допускают использование 16 лекарственных форм 12 ЛАГ-специфических препаратов, обновленные американские рекомендации – 14 лекарственных форм десяти ЛАГ-специфических препаратов^{9, 21}. В европейских рекомендациях (2015) для пациентов с II–III ФК по классификации ВОЗ при назначении начальной комбинированной терапии на первом месте находится сочетание амбризентана и тадалафила (класс рекомендаций и уровень доказательности – IB)⁹. Другие комбинации ЛАГ-специфических препаратов приведены с меньшими классами рекомендаций и уровнями доказательности (другие антагонисты рецепторов эндотелина + иФДЭ-5, бозентан + силденафил + внутривенный эппростенол).

Представленные рекомендации базируются на результатах исследования AMBITION, в котором

у «наивных» пациентов с ЛАГ на фоне начальной комбинированной терапии амбризентаном и тадалафилом наблюдалось статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания по сравнению с монотерапией отдельными компонентами²².

В свою очередь доказательная база в отношении начальной тройной комбинированной терапии, назначаемой тяжелым пациентам, невелика и в основном опирается на результаты одноцентрового ретроспективного неконтролируемого исследования²³. В ходе исследования 19 пациентам с ЛАГ III–IV ФК, ранее не получавшим лечения, назначали начальную комбинированную тройную терапию эппростенолом, бозентаном и силденафилом. Через четыре месяца лечения у 18 больных отмечалось увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, у 17 больных – улучшение ФК до I или II. Через 32 ± 19 месяцев терапии все пациенты имели стойкое клиническое и гемодинамическое улучшение. Выживаемость через один, два и три года составила 100% при прогнозируемой выживаемости без лечения 75, 60 и 49% соответственно.

В мае 2021 г. в Российской Федерации были одобрены семь ЛАГ-специфических препаратов восьми лекарственных форм: илопрост, селексипаг, силденафил, риоцигуат (Адемпас), бозентан (таблетированная форма для взрослых и диспергируемые таблетки для детей), амбризентан, мацитентан²⁴. Кроме того, в России зарегистрировано семь дже-

нериков бозентана, два дженерика силденафила, а также дженерики мацитентана, амбризентана. В настоящее время регистрации ожидают еще несколько дженериков ЛАГ-специфических препаратов (два препарата илопроста, бозентана и один мацитентана).

В евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии (2019) при исходно низком и промежуточном риске предусмотрено назначение монотерапии, при высоком – начальной двойной комбинированной терапии⁵.

Российские рекомендации 2020 г. в данном аспекте несколько отличаются. В них для пациентов с исходно низким и промежуточным риском обозначена последовательная комбинированная терапия, при высоком риске – стартовая комбинированная терапия²⁵.

Доказательная база отдельных комбинаций препаратов, зарегистрированных на территории РФ, для начальной терапии ЛАГ выглядит следующим образом.

В 2018 г. в исследовании M.V. Thakrar и соавт. комбинация амбризентана и риоцигуата продемонстрировала эффективность в улучшении большинства клинико-гемодинамических показателей: среднего ДЛА, сердечного индекса, ударного индекса, снижения ЛСС, увеличения дистанции в тесте шестиминутной ходьбы²⁶.

В небольшом исследовании C.S. Thornton и соавт. (2020) на фоне применения комбинации амбризентана и риоцигуата отмечалось улучшение эхоКГ-показателей, таких как TAPSE, индекс Tei, соотношение размеров правых

²¹ Klinger J.R., Elliott C.G., Levine D.J. et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2019. Vol. 155. № 3. P. 565–586.

²² Nazzareno Galie T., Barberà J.A., Frost E.F. et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 9. P. 834–844.

²³ Sitbon O., Jais X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. № 6. P. 1691–1697.

²⁴ grls.rosminzdrav.ru/

²⁵ Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. 2020.

²⁶ Thakrar M.V., Weatherald J.C., Varughese R.A. et al. Initial combination therapy with riociguat and ambrisentan in pulmonary arterial hypertension: a prospective open-label study // J. Heart Lung Transplant. 2018. Vol. 37. № 4S. P. S53–S54.

и левых отделов сердца, расчетного ДЛА²⁷.

Интересно, что еще в 2014 г. в ходе эксперимента был выявлен биохимический синергизм амбризентана и риоцигуата²⁸. Так, использование комбинации риоцигуата и амбризентана в отличие от применения каждого препарата в отдельности ассоциировалось с более выраженной легочной вазодилатацией. Комбинация риоцигуата с бозентаном и силденафилом не обладала подобным эффектом. Полученные результаты авторы исследования объяснили дополнительной продукцией оксида азота, вызванной стимуляцией эндотелиновых рецепторов типа В, на которые амбризентан оказывает минимальное воздействие.

Эффективность стартовой комбинированной терапии амбризентаном и силденафилом оценивали в рамках одного ретроспективного исследования у небольшой группы больных ЛАГ (восемь из 97 пациентов, получавших различные комбинации АРЭ и иФДЭ-5, преимущественно бозентан + силденафил)²⁹. Исходя из опубликованных данных, определить эффективность и безопасность в подгруппах

пациентов, получавших отдельные препараты, не представляется возможным. Необходимо отметить, что, по данным фармакокинетических исследований, для этих препаратов не характерно лекарственное взаимодействие, опосредованное цитохромом P450^{30–32}.

В 2019 г. было опубликовано исследование эффективности начальной комбинации мацитентана и риоцигуата³³. На фоне терапии у пациентов с ЛАГ наблюдались увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и ФК по классификации ВОЗ, а также улучшение гемодинамических показателей (снижение ДЛА и ЛСС, увеличение сердечного индекса). Изменения ДЛА и сердечного индекса были выражены в большей степени, чем при монотерапии каждым из этих препаратов в регистрационных исследованиях PATENT³⁴ и SERAPHIN³⁵. Низкая степень риска через год терапии достигалась почти в половине случаев при 85%-ной трехлетней выживаемости³³.

А. Rinaldi и соавт. оценивали эффективность начальной терапии мацитентаном и силденафилом

у 28 пациентов с ЛАГ. Данная комбинация эффективнее улучшала гемодинамические параметры (среднее ДЛА, ЛСС, сердечный индекс), чем монотерапия мацитентаном или силденафилом³⁶.

Значимого лекарственного взаимодействия между мацитентаном и силденафилом не установлено³⁷.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что применение комбинации силденафила и бозентана нежелательно вследствие взаимодействия между препаратами со снижением концентрации силденафила, которая опосредована цитохромом P450. Так, в исследовании COMPASS-2 добавление бозентана к терапии пациентов с ЛАГ не имело преимуществ перед монотерапией силденафилом в увеличении времени до первого события заболеваемости/смертности³⁸.

Согласно евразийским клиническим рекомендациям, пациентам с исходно высоким риском показана стартовая комбинированная терапия, включающая ингаляционный илопрост в качестве альтернативы внутривенным простаноидам, не зарегистрированным на территории РФ⁵. Еще в 2013 г. было опубликовано исследование, результаты которого

²⁷ Thornton C.S., Helmersen D., Thakrar M.V. et al. Early echocardiographic improvements with upfront riociguat and ambrisentan combination therapy for incident pulmonary arterial hypertension // J. Heart Lung Transplant. 2020. Vol. 39. № 4S. P. S508–S509.

²⁸ Liang F., Yang S., Fan P. et al. Ambrisentan and riociguat synergistically relax endothelin-induced contraction of rat pulmonary arteries // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014. Vol. 189. A3324.

²⁹ Sitbon O., Sattler C., Bertoletti L. et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2016. Vol. 47. № 6. P. 1727–1736.

³⁰ Spence R., Mandagere A., Dufton C. et al. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 48. № 12. P. 1451–1459.

³¹ Weiss J., Theile D., Spalwicz A. et al. Influence of sildenafil and tadalafil on the enzyme- and transporter-inducing effects of bosentan and ambrisentan in LS180 cells // Biochem. Pharmacol. 2013. Vol. 85. № 2. P. 265–273.

³² Hakamata A., Odagiri K., Miyakawa S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of sildenafil – bosentan and sildenafil – ambrisentan combination therapies for pulmonary hypertension // Clin. Transl. Sci. 2016. Vol. 9. № 1. P. 29–35.

³³ Sulica R., Sangli S., Chakravarti A., Steiger D. Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension // Pulm. Circ. 2019. Vol. 9. № 1.

³⁴ Rubin L.J., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2) // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 45. № 5. P. 1303–1313.

³⁵ Channick R.N., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial // JACC Heart Fail. 2015. Vol. 3. № 1. P. 1–8.

³⁶ Rinaldi A., Dardi F., Albini A. et al. Haemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. Suppl. 1. P. 132.

³⁷ Sidharta P.N., van Giersbergen P.L.M., Wolzt M., Dingemans J. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 78. № 5. P. 1035–1042.

³⁸ McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.-A. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 46. № 2. P. 405–413.

IX Евразийский конгресс кардиологов

показали эффективность начальной комбинации ингаляционного илопроста и силденафила³⁹. Все пациенты с ЛАГ, участвовавшие в исследовании, имели IV ФК (дистанция в тесте шестиминутной ходьбы 0 м), половина из них были кандидатами на трансплантацию легких. Начальная терапия комбинацией ингаляционного илопроста и силденафила в течение трех месяцев способствовала увеличению дистанции в тесте шестиминутной ходьбы до 322 м. Выживаемость через год и пять лет составила 100 и 75% соответственно. Таким образом, начальная терапия ингаляционным илопростом и силденафилом представляет собой приемлемую опцию у пациентов с тяжелой ЛАГ.

В исследованиях также показан эффект одновременного назначения ингаляционного илопроста и силденафила⁴⁰. Комбинация препаратов при краткосрочном применении была более эффективной в отношении снижения ДЛА, чем каждый из ее компонентов в отдельности. Кроме того, совместное назначение препаратов препятствовало быстрому возврату ДЛА к исходному уровню по окончании действия илопроста. Синергизм препаратов с благоприятным фармакологическим эффектом является следствием того, что иФДЭ-5 силденафил может препятствовать деградации не только циклического гуанозинмонофосфата, но и циклического аденозинмонофосфата, обуславливающего вазодилатирующий эффект простаноидов.

В многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании стартовая комбинация бозентана и ингаляционного илопроста эффективнее улучшала показатели теста шестиминутной ходьбы, среднего ДЛА, сердечного индекса, уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК и качества жизни, чем монотерапия каждым из препаратов⁴¹.

Представляют интерес данные, полученные в ретроспективном исследовании, в котором сравнивали эффективность начальной комбинированной терапии иФДЭ-5 (силденафил и тадалафил) в сочетании с различными антагонистами рецепторов эндотелина (амбризентан, бозентан, мацитентан, ситаксентан) и монотерапии теми же препаратами⁴². Результаты исследования продемонстрировали, что начальная двойная комбинированная терапия обеспечивает большее снижение ЛСС и улучшение других показателей, в том числе ДЛА, NT-proBNP, объема и напряжения стенки правого желудочка.

Результаты крупных метаанализов рандомизированных клинических исследований также показали эффективность двойной терапии по сравнению с монотерапией в отношении улучшения гемодинамических показателей и переносимости физической нагрузки у пациентов с ЛАГ⁴³.

Так, по данным метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований с участием 4162 больных ЛАГ, двойная комбинированная

терапия снижает риск клинического ухудшения на 38%. У пациентов улучшаются гемодинамические параметры и показатели теста шестиминутной ходьбы, ФК⁴⁴.

Результаты исследования, опубликованные в 2021 г., показали эффективность начальной тройной комбинации мацитентана, риоцигуата и селексиपाга у пациентов с ЛАГ. Максимальных доз всех трех препаратов достигли 65,4% пациентов. При этом эффективно снижались показатели ЛСС, ДЛА и повышался сердечный выброс⁴⁵. Таким образом, несмотря на ограниченное количество зарегистрированных ЛАГ-специфических препаратов, в России имеются возможности для практически полноценного применения начальной комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ, в отношении которой постепенно расширяется доказательная база. В пилотных исследованиях продемонстрирован эффект начальных комбинаций у больных с исходно низким и промежуточным риском (амбризентан и риоцигуат, мацитентан и риоцигуат, мацитентан и силденафил), а также при исходно высоком риске (ингаляционный илопрост и силденафил, ингаляционный илопрост и бозентан). Эффекты, обусловленные синергией амбризентана и риоцигуата, а также ингаляционного илопроста и силденафила, требуют дальнейшего клинического подтверждения. Необходимо дополнительное изучение и других комбинаций ЛАГ-специфических препаратов.

³⁹ Lopez-Meseguer M., Berastegui C., Monforte V. et al. Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation // Transplant. Proc. 2013. Vol. 45. № 6. P. 2347–2350.

⁴⁰ Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 136. № 7. P. 515–522.

⁴¹ Han X., Zhang Y., Dong L. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension using initial combination therapy of bosentan and iloprost // Respir. Care. 2017. Vol. 62. № 4. P. 489–496.

⁴² Van de Veerdonk M.C., Veld A.E.H.I.T., Marcus J.T. et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49. № 6. P. 1700007.

⁴³ Lajoie A.C., Lauzière G., Lega J.-C. et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis // Lancet Respir. Med. 2016. Vol. 4. № 4. P. 291–305.

⁴⁴ Fox B.D., Shtraichman O., Langleben D. et al. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis // Can. J. Cardiol. 2016. Vol. 32. № 12. P. 1520–1530.

⁴⁵ Momoi M., Hiraide T., Yoshiki Shinya Y. et al. Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension // Ther. Adv. Respir. Dis. 2021. Vol. 15.

Стратегия замены ЛАГ-специфических препаратов при легочной гипертензии. Мировой и российский клинический опыт

Руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Научно-исследовательского центра клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, д.м.н. Тамара Витальевна МАРТЫНЮК подробно рассмотрела стратегию замены ЛАГ-специфических препаратов при ЛГ. В своем докладе она отметила, что в последние годы наблюдаются накопление данных, изменение и оптимизация принципов ЛАГ-специфической терапии.

Так, одним из рациональных и в достаточной степени изученных подходов к специфической терапии у пациентов с ЛАГ является переключение с иФДЭ-5 на стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат)⁴⁶. При этом надо учитывать особый двойной механизм действия риюцигуата. Данный препарат, во-первых, сенситизирует растворимую гуанилатциклазу к эндогенному оксиду азота (NO) и, во-вторых, напрямую стимулирует растворимую гуанилатциклазу через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO и вызывает увеличение продукции циклического гуанозинмонофосфата с последующей вазодилатацией. Необходимо помнить, что при ЛГ нарушение вазодилатации может наблюдаться даже на фоне достаточной продукции эндогенного NO.

На современном этапе комбинированная терапия становится стандар-

том лечения пациентов с ЛАГ^{14, 47}. Эффективность последовательной комбинированной терапии подтверждена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Более очевидными становятся преимущества ранней комбинированной терапии. У больных с так называемой классической ЛАГ стандартом считается начальная комбинированная терапия.

В то же время комбинированная терапия в отличие от монотерапии пока не имеет доказанного влияния на смертность пациентов с ЛАГ¹⁵. Кроме того, при использовании комбинированных препаратов не исключены побочные эффекты и лекарственное взаимодействие. Требуется оценки и соотношение «стоимость – эффективность». Несмотря на недоступность ряда лекарственных средств, сегодня в РФ по сравнению с другими странами евразийского содружества имеется возможность для применения ЛАГ-специфических препаратов.

Безопасность и целесообразность замены терапии на риюцигуат у больных ЛАГ с недостаточным ответом на иФДЭ-5 изучали в открытом международном многоцентровом исследовании RESPITE⁴⁸. Конечными точками являлись (динамика через 24 недели от исходного уровня) увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, гемодинамические параметры, ФК по классификации ВОЗ, уровень NT-proBNP, процент больных с развитием клинического ухудшения и оценка качества жизни (EQ-5D). Оценивались также безопасность

и переносимость препарата. К концу 24-й недели комбинированный ответ (ФК I/II по классификации ВОЗ и улучшение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы более чем на 30 м в отсутствие клинического ухудшения) отмечался у 31% пациентов. Помимо изменения функциональных параметров в исследовании установлены статистически значимые снижение NT-proBNP и улучшение ряда гемодинамических параметров (снижение ЛСС, среднего ДЛА, давления в правом предсердии, увеличение сердечного индекса).

Результаты исследования наглядно продемонстрировали безопасность и целесообразность перевода пациентов с ЛАГ с иФДЭ-5 на риюцигуат при недостаточном ответе на терапию.

В post-hoc-анализе исследования RESPITE изучали показатели, которые могут свидетельствовать о вероятном ответе на замену иФДЭ-5 риюцигуатом. У пациентов, достигших терапевтического ответа, наблюдалось улучшение отдельных гемодинамических параметров (ЛСС и среднее ДЛА)⁴⁹. Представляют интерес различия в параметрах функции сердца между подгруппами больных, достигших терапевтического ответа и не ответивших на терапию (исходно и через 24 недели применения риюцигуата). Производительность сердца (ударный объем/среднее ДЛА), ударный объем и ударный индекс значительно улучшились у всех пациентов независимо от ответа на терапию. У пациентов, не ответивших на переключение, исходно отмечались более высокие уровни биомаркеров – ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) и NT-proBNP, что потенциально может быть ис-

⁴⁶ Hoepfer M.M., Klinger J.R., Benza R.L. et al. Rationale and study design of RESPITE: an open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors // *Respir. Med.* 2017. Vol. 122. Suppl. 1. P. S18–S22.

⁴⁷ Galie N., Channick R.N., Frantz R.P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 53. № 1.

⁴⁸ Hoepfer M.M., Simonneau G., Corris P.A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50. № 3.

⁴⁹ Benza R.L., Corris P.A., Klinger J.R. et al. Identifying potential parameters associated with response to switching from a PDE5i to riociguat in RESPITE // *Int. J. Cardiol.* 2020. Vol. 317. P. 188–192.

IX Евразийский конгресс кардиологов

пользовано при прогнозировании эффективности терапии. В изучаемых подгруппах не отличались уровни ингибитора эндотелиальной NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA). В обеих подгруппах имело место статистически значимое снижение риска по шкале REVEAL, более выраженное в группе переключения.

По данным доклада, риоцигуат может использоваться не только при неэффективности иФДЭ-5, но и у «наивных» пациентов с ЛАГ. В исследовании российских ученых риоцигуат назначали 24 больным с ЛАГ и ХТЭЛГ, десять из них ранее получали силденафил в стандартной дозе и не достигли целей лечения⁵⁰. Через 24 недели наблюдения независимо от исходной терапии наблюдалось улучшение функционального статуса (статистически значимое увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы до 495,5 м и снижение ФК по классификации ВОЗ – I/II ФК у 71% пациентов). Кроме того, в ходе исследования были продемонстрированы положительные изменения NT-proBNP, ряда эхокардиографических (TAPSE, фракция выброса правого желудочка, межжелудочковое взаимодействие, жесткость и улучшение растяжимости ЛА, СС-сопряжение – взаимодействие правого желудочка с легочной артерией (ПЖ – ЛА) и левого желудочка с аортой (ЛЖ – Ао)) и гемодинамических параметров (среднее ДЛА, давление в правом предсердии, сердечный индекс). К 12-й неделе лечения в общей группе были выявлены достоверное уменьшение количества пациентов с высоким риском с 79 до 29%, увеличение количества пациентов

промежуточного риска с 17 до 67%. Низкий риск зафиксирован в 4% случаев. К 24-й неделе количество пациентов низкого, промежуточного и высокого риска составило 4, 55 и 41% соответственно.

Таким образом, терапия риоцигуатом в течение 24 недель у пациентов с идиопатической ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ позволяет достоверно улучшить ФК, структурно-функциональное состояние сердца, параметры гемодинамики, качество жизни, уровни биомаркеров, уменьшить риск летальности как у больных, ранее не получавших специфической терапии, так и у тех, кто не достиг целей лечения на фоне предшествующей терапии силденафилом⁵⁰.

В другом исследовании оценивали результаты длительной терапии риоцигуатом у 28 пациентов с идиопатической ЛАГ и II–III ФК по классификации ВОЗ⁵¹. Из них 12 пациентов ранее получали силденафил не менее трех месяцев и не достигли целей терапии, 16 пациентов ранее не получали ЛАГ-специфических препаратов. Во всех случаях назначали риоцигуат (первичное назначение или переключение с силденафила). Через 24 месяца на фоне терапии риоцигуатом динамика показателя дистанции в тесте шестиминутной ходьбы составила +104,2 м по сравнению с исходным уровнем. В девяти случаях потребовалась эскалация терапии за счет присоединения к риоцигуату илопроста или бозентана (13-й месяц наблюдения). Через 24 месяца терапии риоцигуатом выживаемость достигла 100%.

Т.В. Мартынюк отметила, что сегодня в клинической практике реализуется стратегия переключе-

ния не только при ЛАГ, но и при неоперабельной ХТЭЛГ. При этом большая доля пациентов достигает максимальной дозы риоцигуата 7,5 мг – 94% больных ЛАГ, 95% – ХТЭЛГ (неопубликованные данные). Результаты отечественных наблюдений соотносятся с данными международных исследований стратегии переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. В частности, в рамках программы CAPTURE был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, перенесших замену ранее назначенных ЛАГ-специфических препаратов (в большинстве случаев иФДЭ-5) на риоцигуат⁵². Самой распространенной причиной переключения была недостаточная эффективность терапии. При ХТЭЛГ после замены ранее назначенного ЛАГ-специфического препарата риоцигуат в монорежиме получали 71% пациентов. У больных ЛАГ чаще использовалась двойная комбинированная терапия (68% случаев; монотерапия – 15% случаев, тройная комбинированная терапия – 18% случаев).

Недавно были представлены результаты крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования REPLACE, в котором изучали эффективность замены терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска (дистанция в тесте шестиминутной ходьбы – 165–440 м, III ФК по классификации ВОЗ, прием иФДЭ-5 в стабильных дозах как в монорежиме, так и в комбинации с АРЭ)⁵³. Первичная конечная точка (клиническое улучшение через 24 недели терапии в отсутствие клинического ухудше-

⁵⁰ Таран И.Н. Оценка фенотипов у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: особенности сердечно-сосудистого сопряжения и ремоделирования сердца: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2019.

⁵¹ Aleevskaya A., Gratsianskaya S., Valieva Z., Martynyuk T. Long-term riociguat treatment towards implementing a targeted treatment strategy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 56. ID 1465.

⁵² Gall H., Vachiéry J.-L., Tanabe N. et al. Real-world switching to riociguat: management and practicalities in patients with PAH and CTEPH // Lung. 2018. Vol. 196. № 3. P. 305–312.

⁵³ Hoepfer M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H. et al. Switching to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension not at treatment goal with phosphodiesterase-5 inhibitors subgroup analysis of the REPLACE study // Chest. 2020. Vol. 158. № 4. Suppl. P. A2156–A2159.



ния) была выбрана согласно рекомендациям 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии (Ницца, 2018 г.). Клиническое улучшение определялось как достижение как минимум двух из трех следующих критериев:

- 1) увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы $\geq 10\%/\geq 30$ м;
- 2) ФК (по классификации ВОЗ) I/II;
- 3) снижение уровня NT-proBNP $\geq 30\%$ по сравнению с исходным.

Вторичными конечными точками считалось изменение через 24 недели по сравнению с исходным уровнем дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, NT-proBNP, ФК по классификации ВОЗ, времени до первого события клинического ухудшения.

Пациенты были рандомизированы в группы риоцигуата и дальнейшей терапии иФДЭ-5. Клиниче-

ское улучшение в отсутствие клинического ухудшения (первичная конечная точка) отмечалось у 41% пациентов в группе риоцигуата и 20% – в группе иФДЭ-5 (отношение шансов 2,78; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,53–5,06; $p = 0,0007$). Наблюдались значимые улучшения ФК (ВОЗ) на фоне терапии риоцигуатом по сравнению с иФДЭ-5 (средняя разница -0,26; 95% ДИ -0,42–0,11; $p = 0,0007$). Более выраженные улучшения (через 24 недели по сравнению с исходным) были выявлены в группе риоцигуата в отношении дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (средняя разница (95% ДИ): 23 м (5–40 м); $p = 0,0542$) и NT-proBNP (средняя разница (95% ДИ): -170 пг/мл (-426–87); $p = 0,1067$) по сравнению с группой иФДЭ-5. Время до наступ-

ления первого оцениваемого события клинического ухудшения было значительно дольше в группе риоцигуата, чем в группе иФДЭ-5 ($p = 0,007$).

Таким образом, результаты исследования REPLACE подтвердили, что переключение больных ЛАГ с иФДЭ-5 на риоцигуат увеличивает вероятность клинического улучшения и способствует снижению темпов развития клинического ухудшения.

Подводя итог, Т.В. Мартынюк подчеркнула, что сегодня евразийские рекомендации четко прописывают возможности стратегии переключения⁵. При неэффективности терапии иФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ при сохранении промежуточного риска, в том числе ФК III по классификации ВОЗ, рекомендуется замена препарата на риоцигуат.

Триумвират терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

По мнению ведущего научного сотрудника отдела гипертензии, доцента кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, сотрудника 2-го отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессора Николая Михайловича ДАНИЛОВА, словом «триумвират» можно охарактеризовать три современных подхода к лечению ХТЭЛГ, направленных на достижение максимального эффекта терапии, увеличение качества и продолжительности жизни пациентов.

Основные принципы ведения больных ХТЭЛГ – комплексная

диагностика, пожизненная терапия антикоагулянтами и правильно подобранное лечение^{4, 5}. Подходы к лечению ХТЭЛГ включают три направления: легочную тромбэндартерэктомию (ТЭЭ), транслюминальную баллонную ангиопластику легочных артерий (ТЛБА) и таргетную терапию. Вопрос о наиболее предпочтительном методе лечения пациентов с ХТЭЛГ в каждом конкретном случае решает мультидисциплинарная комиссия, которую возглавляет сердечно-сосудистый хирург. Его слово решающее.

ТЭЭ – метод выбора при ХТЭЛГ^{4, 5}. В центрах с передовым опытом, в том числе в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, данный подход демонстрирует высокую эффективность. Кроме того, этот метод ассоциируется с низким уровнем леталь-

ности. Как отметил докладчик, по мере становления метода и накопления опыта хирургами ФГБУ «НМИЦ кардиологии» снижалось количество осложнений при проведении ТЭЭ (неопубликованные данные). В последние годы не зафиксировано ни одного летального исхода после операции.

Операция ТЭЭ предполагает удаление интимы, содержащей тромботический материал из легочных артерий⁵⁴. Целью операции является полное одномоментное устранение всех стенотических изменений и максимальное снижение давления в обеих легочных артериях. Однако оперативное вмешательство показано не всем больным ХТЭЛГ. По данным международного регистра, в который вошли 679 пациентов с ХТЭЛГ, 37% пациентов по тем или иным причинам считаются неоперабельными⁵⁵.

Основная причина противопоказаний к операции – высокий

⁵⁴ Madani M., Fadel E., D'Armini A.M. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. Rev. 2017. Vol. 26. № 143.

⁵⁵ Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // Circulation. 2011. Vol. 124. № 18. P. 1973–1981.

IX Евразийский конгресс кардиологов

уровень ЛСС, величина которого пропорциональна риску осложнений в раннем послеоперационном периоде⁵⁶. Значение ЛСС > 1600 дин/с/см⁵ сопровождается крайне высоким риском летальности и является абсолютным противопоказанием к хирургическому вмешательству. Важным компонентом при оценке операбельности больных ХТЭЛГ считается уровень поражения легочных артерий⁵⁷. Так, хирургическая коррекция возможна при поражении проксимальных ветвей легочных артерий. Однако если поражены сегментарные и субсегментарные ветви легочных артерий, вмешательство исключено. Следует отметить, что в экспертных центрах ТЭО проводят при поражении ветвей артерий до 2 мм. При поражении 2–5 мм в качестве альтернативы рассматривают выполнение ТЛБА ветвей легочных артерий. ЛАГ-специфическая терапия показана пациентам с дистальным поражением легочных артерий^{4,5}. Первые сообщения об ангиопластике легочных артерий относятся к 1988 г.^{58,59}, однако первая серия случаев, в которую были включены 18 больных с ХТЭЛГ, перенесших баллонную ангиопластику, была опубликована

только 13 лет спустя⁶⁰. На тот момент проведение ТЛБА было сопряжено с множеством жизнеугрожающих осложнений. В настоящее время методы ангиопластики подверглись значительной модификации и продемонстрировали высокую эффективность и безопасность при неоперабельной ХТЭЛГ при условии правильного отбора больных с дистальным типом поражения легочного сосудистого русла⁶¹. Впервые в России ТЛБА у больного с неоперабельной формой ХТЭЛГ была выполнена в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в 2014 г. По данным Н.М. Данилова, с 2014 по 2021 г. на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» проведено 420 ТЛБА у 120 пациентов (неопубликованные данные). Летальных случаев в раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано. Жизнеугрожающие осложнения, такие как перфорация (2,6%) и реперфузионный отек легких (2,4%), встречались редко. Шестилетняя выживаемость пациентов составила 93%. Еще в 2018 г. ТЛБА в алгоритме лечения у неоперабельных больных ХТЭЛГ рассматривалась как дополнительный метод терапии⁶². Ситуация менялась

по мере совершенствования доказательной базы метода. Так, согласно последним рекомендациям Евразийской ассоциации кардиологов, ТЛБА легочных артерий рекомендована пациентам с ХТЭЛГ в случае, когда оперативное лечение невозможно, или при резидуальной ЛГ после ТЭО⁴. В таких случаях пациентам с ХТЭЛГ может помочь только ЛАГ-специфическая терапия. Стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, обладающий максимальной доказательной базой и успешно применяемый в повседневной практике, рекомендован и является препаратом выбора для симптомных пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или неоперабельной ХТЭЛГ^{52,63–65}.

У пациентов с ХТЭЛГ представляет интерес так называемый мультимодальный подход, предполагающий сочетание нескольких методов лечения (ТЭО, ТЛБА, таргетная терапия). В немецком проспективном наблюдательном когортном исследовании изучали возможности последовательного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ риоцигуатом и ТЛБА⁶⁶.

⁵⁶ Mahmud E., Madani M.M., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71. № 21. P. 2468–2486.

⁵⁷ Madani M.M. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pulmonary thromboendarterectomy // Methodist DeBakey Cardiovasc. J. 2016. Vol. 12. № 4. P. 213–218.

⁵⁸ Handa K., Sasaki Y., Kiyonaga A. et al. Acute pulmonary thromboembolism treated successfully by balloon angioplasty – a case report // Angiology. 1988. Vol. 39. P. 775–778.

⁵⁹ Voorburg J.A., Cats V.M., Buis B. et al. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism // Chest. 1988. Vol. 94. P. 1249–1253.

⁶⁰ Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 10–13.

⁶¹ Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Kim N.H. et al. Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Respir. Med. 2021. Vol. 177. ID 106293.

⁶² Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. 2019. Vol. 53. № 1.

⁶³ Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 4. P. 319–329.

⁶⁴ Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2) // Eur. Respir. J. 2015. Vol. 45. № 5. P. 1293–1302.

⁶⁵ McLaughlin V.V., Jansa P., Nielsen-Kudsk J.E. et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study // BMC Pulm. Med. 2017. Vol. 17. № 1. P. 216.

⁶⁶ Wiedenroth C.B., Ghofrani H.A., Adameit M.S.D. et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Pulm. Circ. 2018. Vol. 8. № 3.



Больные с неоперабельной ХТЭЛГ принимали риоцигуат в максимальной дозе за три месяца до ТЛБА. После оценки эффективности терапии пациентам проводили ангиопластику. Через шесть месяцев после окончательного вмешательства оценивали общий терапевтический эффект. Основными показателями исхода были параметры легочной гемодинамики и ФК по классификации ВОЗ. Результаты исследования показали преимущества последовательного подхода. На фоне терапии риоцигуатом наблюдалось статистически значимое снижение ФК по классификации ВОЗ, среднего ДЛА и ЛСС. Выраженность представленных изменений значительно увеличивалась после ТЛБА.

Докладчик на примере клинических случаев рассмотрел варианты комбинированного подхода к лечению пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ.

Клинический случай 1. Пациентка 60 лет с неоперабельной ХТЭЛГ (высокое ЛСС и дистальный тип поражения легочных артерий) и субтотальным стенозом ствола левой коронарной артерии, который был компрессирован расширенным стволом легочной артерии. Лечение начато с ТЛБА (четыре сессии в течение трех месяцев). После вмешательства наблюдалось выраженное улучшение легочного кровотока, преимущественно в нижних долевыми участках обоих легких, которое сопровождалось снижением уровней ЛСС (приблизительно в два раза) и ДЛА. На фоне уменьшения размеров легочной артерии отмечалось полное исчезновение признаков поражения ствола коронарной артерии.

После ТЛБА появилась возможность выполнения ТЭЭ (трансформация неоперабельной ХТЭЛГ в операбельную форму), которая была проведена в плановом порядке. Кроме того, был назначен риоцигуат. При контрольном обследовании все гемодинамические параметры соответствовали целевым значениям. *Клинический случай 2.* Пациентка 43 лет с диагнозом ХТЭЛГ госпитализирована в тяжелом состоянии – с одышкой и признаками правожелудочковой сердечной недостаточности (отеки, гидроторакс, признаки венозного застоя в печени). Уровень артериального давления составил 85–90/60 мм рт. ст., показатели дистанции в тесте шестиминутной ходьбы – 350 м, ЛСС – 1600 дин/с/см⁵. Поскольку высокие показатели ЛСС являются противопоказанием к ТЭЭ, хирургическое лечение пришлось отложить. Назначение риоцигу-

ата не представлялось возможным в связи с артериальной гипотонией.

Таким образом, единственным возможным методом лечения в данном случае была ТЛБА. После успешно проведенного вмешательства отмечалось снижение ДЛА и ЛСС. В связи с увеличением артериального давления до 100/65 мм рт. ст. был назначен риоцигуат с титрованием дозы. На фоне приема препарата нежелательных явлений не зарегистрировано, переносимость терапии была удовлетворительной. В дальнейшем выполнена ТЭЭ легочных артерий с положительным результатом.

Таким образом, для оптимизации помощи больным ХТЭЛГ целесообразно использовать гибридный подход с включением хирургических методов, ТЛБА и ЛАГ-специфических препаратов с доказанной эффективностью.

Заключение

Адемпас (риоцигуат) – препарат для лечения отдельных форм ЛАГ и ХТЭЛГ с уникальным двойным механизмом действия, который принципиально отличается от такового у других ЛАГ-специфических препаратов. Речь идет, во-первых, о стимуляции растворимой гуанилатциклазы и, во-вторых, об увеличении чувствительности растворимой гуанилатциклазы к эндогенному оксиду азота⁶⁷. Риоцигуат обладает вазорелаксирующим, антипролиферативным и противовоспалительным эффектами. Согласно результатам исследований, на фоне терапии риоцигуатом у пациентов с ЛАГ

и ХТЭЛГ улучшаются функциональный статус, гемодинамические параметры, отмечается регресс явлений ремоделирования правых отделов сердца^{34, 52, 63–65, 68}. У пациентов с ЛАГ риоцигуат снижает вероятность клинического ухудшения³⁴.

В соответствии с евразийскими рекомендациями^{4, 5}, риоцигуат может использоваться у пациентов с ЛАГ (стартовая монотерапия, оптимизация терапии в рамках стратегии переключения, в составе комбинированной терапии с АРЭ и/или ингаляционным илопростом), а также у пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ⁶⁹. ☺

⁶⁷ Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease // Circulation. 2011. Vol. 123. № 20. P. 2263–2273.

⁶⁸ Marra A.M., Halank M., Benjamin N. et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study) // Respir. Res. 2018. Vol. 19. № 1. P. 258.

⁶⁹ Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас (ЛП-002639 от 23.09.2020).

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни



Адемпас®
риоцигуат

АДЕМПАС®. Международное непатентованное наименование: риоцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50; 1,00; 1,50; 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. **Показания к применению:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ, группа 4 по классификации ВОЗ); для лечения взрослых пациентов при: неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ; легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения. II-III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простааноидами): идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Противопоказания:** одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил); тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного

вскармливания; одновременный прием с нитратами или донорами оксида азота (такими как аминитрит) в любой лекарственной форме; легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП); возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт.ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например,

ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроэнтерит, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 23.09.2020. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru

РЕКЛАМА

PP-ADE-RU-0079-1 от 07 октября 2020 года