

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.В. Мартынюк, З.Х. Дадачева, И.Е. Чазова

Отдел гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — уникальная, потенциально излечимая форма легочной гипертензии (ЛГ), которая характеризуется механической обструкцией легочных артерий эластического типа за счет организованных тромбов. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии связано также с прогрессивным ремоделированием дистального легочного сосудистого русла. Стандартом лечения ХТЭЛГ является легочная тромбэндартерэктомия. Оптимальное медикаментозное лечение включает в себя пожизненный прием антикоагулянтов. Препаратом первого выбора является варфарин. При развитии резидуальной ЛГ, невозможности хирургического лечения необходимо медикаментозное лечение с помощью лекарственных средств, используемых для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, антагонисты рецепторов эндотелина изучались в ряде открытых исследований у больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ. В исследовании BENEFIT бозентан к 16-й нед. лечения способствовал значимому снижению ЛСС, приросту сердечного выброса, однако по сравнению с плацебо не улучшал толерантности к нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании CHEST-1,2 была доказана эффективность и безопасность риоцигуата — первого представителя нового класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. В сентябре 2014 г. этот препарат был одобрен в нашей стране, в том числе для лечения больных с неоперабельной ХТЭЛГ; персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбэндартерэктомия, бозентан, простаноиды, силденафил, риоцигуат

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является уникальной формой легочной гипертензии (ЛГ), поскольку она потенциально излечима с помощью хирургического лечения [1]. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) возникает вследствие механической обструкции легочного сосудистого русла на уровне артерий эластического типа (легочный ствол; до-

левые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии) за счет организованных тромбов.

Тромботические массы должны сохраняться в легочных артериях крупного и среднего калибра спустя по крайней мере 3 мес. от начала эффективной антикоагулянтной терапии [2, 3]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ являются также генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия ва-

зokonстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование дистальных легочных сосудов [1]. Декомпенсация правого желудочка, как при других формах ЛГ, является наиболее частым финалом заболевания.

ХТЭЛГ определяется как прекапиллярная ЛГ: при катетеризации правых отделов сердца среднее ДЛА составляет ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. [1, 2, 3]. В современной классификации ЛГ ХТЭЛГ представляет группу IV [2, 3].

Клиническая классификация легочной гипертензии (5-th World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, Nice, 2013)

I. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1. Идиопатическая
- 1.2. Наследуемая
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, Smad9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Незвестная
- 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.4. Ассоциированная
 - 1.4.1. Системные заболевания соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекция
 - 1.4.3. Портальная гипертензия
 - 1.4.4. Врожденные пороки сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.4.5. Шистосомоз

Г. Легочная вено-окклюзионная болезнь/
Легочный капиллярный гемангиоматоз

Г'. Стойкая легочная гипертензия новорожденных

II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

- 2.1. Систолическая дисфункция
- 2.2. Диастолическая дисфункция
- 2.3. Клапанные пороки

2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта и врожденные кардиомиопатии

III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии

- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна
- 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.6. Высокогорная ЛГ
- 3.7. Развивающиеся заболевания легких

IV. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ

V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза

- 5.1. Гематологические заболевания
 - 5.1.1. Хроническая гемолитическая анемия
 - 5.1.2. Миелопролиферативные заболевания
 - 5.1.3. Спленэктомия
- 5.2. Системные нарушения
 - 5.2.1. Саркоидоз
 - 5.2.2. Легочный гистиоцитоз
 - 5.2.3. Лимфангиолейомиоматоз
- 5.3. Метаболические нарушения
 - 5.3.1. Гликогенозы
 - 5.3.2. Болезнь Гоше
 - 5.3.3. Дисфункция щитовидной железы
- 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ

Сложный и комплексный патогенез ХТЭЛГ остается до конца не изученным. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции легочных артерий [4]. В отличие от острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между сте-

пенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения легочных сосудов [5].

Частота развития ЛГ после перенесенной острой ТЭЛА варьируется от 0,5% до 3,8% [6, 7]. Считается, что ХТЭЛГ является часто встречающейся формой заболевания. Тем не менее истинную распространенность определить достаточно сложно, поскольку 50% больных могут не иметь в анамнезе перенесенной острой ТЭЛА или тромбоза глубоких вен нижних конечностей [1, 2].

Тромбоэмболии легочной артерии или тромбозы *in situ* могут возникать и прогрессировать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов [1, 4]. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании местных тромбозов при ХТЭЛГ. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов

причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктоми. При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, у 20% выявляются антифосфолипидные антитела [1]. У 39% пациентов с ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII-белка, связанного как с первичной, так и повторной венозной тромбоэмболией [3]. Нарушения фибринолиза не характерны. Обструктивные поражения, наблюдаемые в дистальных легочных артериях, могут быть связаны с различными факторами, такими как напряжение сдвига, повышенное давление, процессы воспаления, высвобождение цитокинов и медиаторов, способствующих клеточной пролиферации. В этих случаях заболевание, вероятно, инициируется тромботическим или воспалительным пораже-

Один для ЛАГ и ХТЭЛГ



Стимулятор

Научный прогресс для возвращения к полноценной жизни

АДЕМПАС® Краткая инструкция.

Международное непатентованное наименование: риюцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риюцигуата микрокапсулированного. Применение: — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ; а также: — непереносимость ХТЭЛГ и переносимость или рецидивирование ХТЭЛГ после оперативного лечения; — легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ; II — III ФК по классификации ВОЗ в зависимости либо в комбинации с антиагонистами рецепторов эндотелина или (простаноидами), в т. ч. крилатической ЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с болезнями соединительной ткани. Способ применения и дозы: Препарат Адемпас может приниматься однократно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6-8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: поддерживаемая индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развились симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпада составляет 7,5 мг. Противопоказания: повышенная чувствительность к риюцигату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; однократный прием с нитратами или донаторами оксида азота (таблетки, как винилглицерин) в любой лекарственной форме; однократное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, такими как силденафил, виагра, тадалафил, или с препаратами группы селективных ингибиторов ФДЭ-2, такими как дилтиазем и тибодилин; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; в связи с наличием в составе таблеток тмеве нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Майда-Пью, класс С, или клинического применения отсутствует); тмеве нарушения функции почек (на момент начала терапии (системное артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тмеве нарушения функции почек (более 80 мл/мин, креатинин менее 15 мг/мл) 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 легкой гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих историю артериальной гипотензии, гипотензии, либо тахикардии; у пациентов с тяжелой формой желудочно-кишечной дисфункции; при однократном применении с сильными ингибиторами ферментов СР1А1, такими как ингибиторы протонной помпы (эритромицин, сильными ингибиторами Р-гликозаза, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспирин А; у пациентов с нарушениями функции почек (более 80 мл/мин, креатинин более 15 мг/мл); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (Г-9 баллов по шкале Майда-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). Побочные действия: Очень часто: головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто: головокружение, тахикардия, гастроинтестинальная рефлюксная болезнь, диспепсия, боль в спине, отек верхних конечностей, снижение (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровоподтеки, носовое кровотечение, слабость, носовое кровотечение. Регистрационный номер: ЛП 002639. Актуальная версия инструкции от 25.10.2014. Производителем: Байер Фарма АГ, Германия. Опирается на продукт вран. Подробная информация (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; РГЦ – растворимая гуанилат циклаза. Инструкция по медицинскому применению препарата Адемпас®. Материал для специалистов здравоохранения.

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

LRJUSM01.2015.0141

Адемпас®
риоцигуат

нием легочных сосудов. При повышении ДЛА запускается процесс легочного сосудистого ремоделирования, который предопределяет прогрессирование ЛГ даже при отсутствии повторных тромбозэмболических событий [4–6].

С начала 60-х гг. XX в., в том числе и в современной практике, для лечения ХТЭЛГ применяют операцию тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии, или легочной эндартерэктомии [8]. Эта операция стала стандартом лечения ХТЭЛГ и, как показали данные регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза. После оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации правого желудочка [1, 4]. Без лечения прогноз у пациентов неблагоприятный. По данным исследований, десятилетняя выживаемость больных при среднем ДЛА, равном 31–40 мм рт. ст., составляет 50%; а при уровне 41–50 мм рт. ст. и более 50 мм рт. ст. — 20% и 5% соответственно [9].

В рекомендациях по лечению ХТЭЛГ, принятых Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом, подчеркивается, что ТЭЭ является методом выбора (табл. 1) [1, 3, 10].

Показанием к ТЭЭ является доказанная ХТЭЛГ с величиной ЛСС, превышающей 300 дин/см/с⁵, при этом среднее ДЛА обычно превышает 25 мм рт. ст., а при нагрузке — 30–35 мм рт. ст. [11]. В клиниках экспертного уровня ТЭЭ выполняются и при более низких показателях ЛСС, например если больной не удовлетворен качеством жизни или имеется ЛГ при физической нагрузке.

У 20–50% проведение хирургического лечения ХТЭЛГ не представляется возможным из-за дистального поражения легочных артерий, когда крайне высок риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде; при выраженной дисфункции правого желудочка; тяжелых забо-

леваниях легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде; риске развития посткапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде или полиорганной недостаточности; риске кровотечения в послеоперационном периоде; наличии других противопоказаний к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом; отказе пациента от операции [12].

Общие меры и стандартное лечение у больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ [2]. Это профилактика гриппа и пневмококковых инфекций с помощью вакцинации, соблюдение режима физических нагрузок и т. д., применение диуретиков и кислородной терапии у отдельных пациентов.

В отличие от ЛАГ при ХТЭЛГ прием оральных антикоагулянтов является обязательным на протяжении всей жизни, в том числе у оперированных пациентов с достижением целевого МНО 2–3 или, по мнению некоторых авторов, 2,5–3,5 [1–3, 10]. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Для применения новых антикоагулянтов доказательная база отсутствует [1, 3]. В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с повышенным риском кровотечений или не переносящих этот препарат рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины [2]. Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента ТЭЭ. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами [12].

Одним из альтернативных хирургических методов лечения ХТЭЛГ при невозможности выполнения ТЭЭ является баллонная ангиопластика [1].

В случае неоперабельных форм ХТЭЛГ больным назначается ЛАГ-специфическая терапия, однако в настоящее время существует настоятельная потребность в рандомизированных

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической ESC/ERS 2009 г.

Рекомендация	Класс	Уровень
Диагностика ХТЭЛГ основана на наличии прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛС > 2 ЕД. по Вуду) у больных с множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/эмболами в эластичных легочных артериях (основной, долевого, сегментарных, субсегментарных)	I	C
Больным с ХТЭЛГ показана пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия — рекомендованный метод лечения больных с ХТЭЛГ	I	C
Если перфузионные нарушения и/или данные КТ-ангиографии указывают на возможную ХТЭЛГ, пациенты должны направляться в экспертные центры	IIa	C
Отбор пациентов на ТЭЭ должен основываться на определении локализации организованных тромбов, степени ЛГ, а также наличии сопутствующих заболеваний	IIa	C
ЛАГ-специфическая терапия может быть показана пациентам с ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIb	C

клинических исследованиях (РКИ). За последнее десятилетие в клиническую практику внедрены новые классы препаратов для лечения ЛАГ, эффективность которых доказана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, особенно при идиопатической ЛГ [2]. Современные препараты, применяемые для лечения ЛГ, обладают не только вазодилатирующей способностью, но и рядом дополнительных свойств — цитопротективных, антипролиферативных, антиагрегационных и т. д. Они воздействуют на мишени патогенеза заболевания — избыточную активацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, амбризентан), дефицит эндотелиального простациклина (аналоги простациклина (эпопростенол, бераппрост, илопрост, трепростинил) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил). Патогенетическая терапия направлена на улучшение и стабилизацию клинического состояния, переносимости физических нагрузок

и гемодинамических показателей, позитивную динамику качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных [2, 12].

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на физиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [1, 4, 10, 11]. Так, при анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения [2]. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан-простациклин, нарушения продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [11]. ЛАГ-специфическая

терапия показана больным ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции, и пациентам с остаточной (резидуальной) ЛГ после проведения ТЭЭ (рис. 1) [3, 12].

Еще одной важной клинической задачей является улучшение состояния больных с ХТЭЛГ в предоперационном периоде. У больных «высокого риска» с выраженными изменениями легочной гемодинамики до операции можно ожидать, что снижение ЛСС и повышение сердечного выброса с помощью медикаментозной терапии приведет к улучшению результатов ТЭЭ. При признаках выраженной дисфункции правого желудочка проводят курс терапии силденафилом в течение 1—3 мес. [12, 13] или бозентаном [14]. Считается, что по возможности следует избегать длительного лечения препаратами группы простаноидов в связи с их смягчающим влиянием на интиму легочных артерий [12]. Данное предположение, однако, пока не доказано клиническими исследованиями.

У больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ проведены многочисленные открытые исследования, и только несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 3 до 6 мес. сообщали различные степени эффективности медикаментозной терапии.

Результаты терапии эпипростенолом оценивались в ретроспективных исследованиях. Cabrol S. и соавт. проанализировали результаты долгосрочной терапии внутривенным эпипростенолом у 27 пациентов неоперабельной ХТЭЛГ с функциональным классом (ФК) III ($n = 20$) или IV ($n = 7$) [15]. Лечение приводило к увеличению дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ), а также улучшению параметров гемодинамики. Через 3 мес. терапии эпипростенолом ФК улучшился на один у 11 из 23 пациентов, Д6МХ увеличилась на 66 м ($p < 0,0001$); к 20 ± 8 мес. наблюдения ФК уменьшился у 9 из 18 пациентов при улучшении Д6МХ по сравнению

с исходной ($+46$ м, $p = 0,03$). Выживаемость к 1, 2 и 3 году наблюдения составила соответственно 73%, 59% и 41% [15].

Аналог простациклина трепростинил изучался в открытом неконтролируемом исследовании у 25 больных с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ. Терапия способствовала улучшению толерантности к физической нагрузке, достоверному снижению ЛСС, а также улучшению выживаемости пациентов [16]. Bresser P. и соавт. отметили некоторое улучшение параметров гемодинамики у 9 пациентов в результате назначения эпипростенола в предоперационном периоде [17]. Nagaya N. и соавт. проводили терапию препаратами простациклина в качестве подготовки к операции тромбэндартерэктомии у 33 больных и отметили снижение ЛСС и улучшение результатов ТЭЭ [18].

Reichenberger F. и соавт. провели открытое неконтролируемое клиническое исследование

РИСУНОК 1. Медикаментозное лечение при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии



и оценили результаты лечения силденафилом в дозе 50 мг 3 раза в сутки у 104 неоперабельных пациентов ХТЭЛГ в возрасте 62 ± 11 года [13]. Исходно пациенты имели низкий ФК (только 8 пациентов — II, 76 пациентов — III, 20 пациентов — IV), ДбМХ составила 310 ± 11 м. По данным катетеризации правых отделов сердца, у всех пациентов отмечалась высокая ЛГ со средним ЛСС 863 ± 38 дин/сек/см⁵. Через 3 мес. лечения было отмечено значительное улучшение гемодинамики: уменьшение ЛСС до 759 ± 62 дин/сек/см⁵. ДбМХ увеличилась до 361 ± 15 м к 3 мес. лечения, до 366 ± 18 м к 12 мес. лечения. Таким образом, авторы отметили стабильный эффект терапии к 12 мес. наблюдения с улучшением ДбМХ, а также гемодинамических показателей [13].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, 12-недельном РКИ у 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ изучалась эффективность силденафила в дозе 40 мг 3 раза в сутки. Первичной конечной точкой была динамика ДбМХ, однако существенного различия между группами силденафила и плацебо обнаружить не удалось (плацебо-корригированная разница 17,5 м). Тем не менее было достигнуто значительное улучшение ФК ($p = 0,025$) и ЛСС ($p = 0,044$) [19].

В Отделе гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова проводится пилотное исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности различных дозовых режимов силденафила от 60 мг до 240 мг в сутки у 20 больных с неоперабельной ХТЭЛГ. Планируется изучить влияние терапии на комплекс функциональных, гемодинамических, нейрогуморальных показателей, а также процессы ремоделирования сердца по данным эхокардиографии. Дадачева З.Х. и соавт. описали клинический случай, который продемонстрировал эффективность силденафила при применении высокой дозы 240 мг/сут у пациентки 59 лет с нео-

перабельной ХТЭЛГ. Назначение силденафила способствовало улучшению клинико-гемодинамического и функционального статуса пациентки, обратному ремоделированию сердца с нормализацией сердечно-сосудистого сопряжения [20].

Condliffe R. и соавт. наблюдали 148 больных с неоперабельными формами ХТЭЛГ с исходно значительно повышенным ЛСС и средним ДЛА (1098 дин/см/с⁵ и 49 мм рт. ст. соответственно) [21]. Большинство больных (90%) получали ЛАГ-специфическую терапию. Через 3 мес. у большинства больных наблюдался прирост ДбМХ. Выживаемость пациентов через 3 года наблюдения составила 70%.

Эффективность медикаментозной терапии неселективным антагонистом рецепторов эндотелина бозентаном у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ была показана в ряде пилотных работ с периодом наблюдения от 6 до 24 мес. [1, 12, 22]. В первое крупномасштабное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование BENEFIT было включено 157 больных с неоперабельной ХТЭЛГ или рецидивом ЛГ после ТЭА, проведенной более 6 мес. назад [23]. Первичными конечными точками были изменение ЛСС в процентах к 16-й нед. лечения от исходного уровня и изменение ДбМХ к 16-й нед. лечения по сравнению с исходной. Несмотря на достоверное улучшение ключевых гемодинамических показателей — ЛСС (на -24%), сердечный индекс ($+0,3$ л/(мин $\times$ м²)), ОЛСС (-193 дин/см/с⁵), препарат оказывал только незначительное влияние на ДбМХ (средняя плацебо-корригированная разница 2,2 м). Следовательно, РКИ BENEFIT в популяции пациентов ХТЭЛГ выявило положительный эффект бозентана на гемодинамику, без существенного влияния на переносимость физических нагрузок [23].

Недавно завершилось РКИ CHEST-1, которое впервые доказало возможность достижения це-

лей терапии у неоперабельных больных с ХТЭЛГ и пациентов с рецидивирующей или рецидивирующей ЛГ после ТЭЭ [24]. При этой форме ЛГ отмечается нарушение синтеза оксида азота (NO), и сигнальный путь — растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) — циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) играет важную роль в развитии и прогрессировании заболевания [1, 2, 12].

Риоцигуат — представитель нового класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Препарат имеет двойной механизм действия, так как, с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного NO, стимулирует рГЦ, а с другой — повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [24]. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и оказывает антифиброзный эффект, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. Впечатляющими оказались результаты фазы II исследования с риоцигуатом, показавшие не только достоверное снижение ЛСС к 12-й нед. терапии, но и значительный прирост ДбМХ [1].

Критериями включения в РКИ фазы III CHEST были: возраст больных 18–80 лет; неоперабельная ХТЭЛГ (группа IV), подтвержденная на основании независимой оценки операбельности при ЛСС >480 дин/см/с⁵ и ДЛА >25 мм рт. ст., через 3 мес. и более после начала антикоагулянтной терапии; рецидивирующая или рецидивирующая ЛГ после ТЭЭ при ЛСС >480 дин/см/с⁵ через ≥ 6 мес. после хирургического вмешательства; ДбМХ 150–450 м; отсутствие ЛАГ-специфической терапии. Для диагностики ХТЭЛГ применялось не менее двух методов визуализации: вентилационно-перфузионная скинтиграфия легких, ангиопульмонография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография с проведением ангиографии. Решение

о неоперабельности больного принималось центральным оценочным комитетом или предварительно одобренным региональным экспертным центром, проводящим тромбэндартерэктомию, на основании совокупности признаков — состояния организованных тромбов, их доступности для вмешательства и величины ЛСС [24].

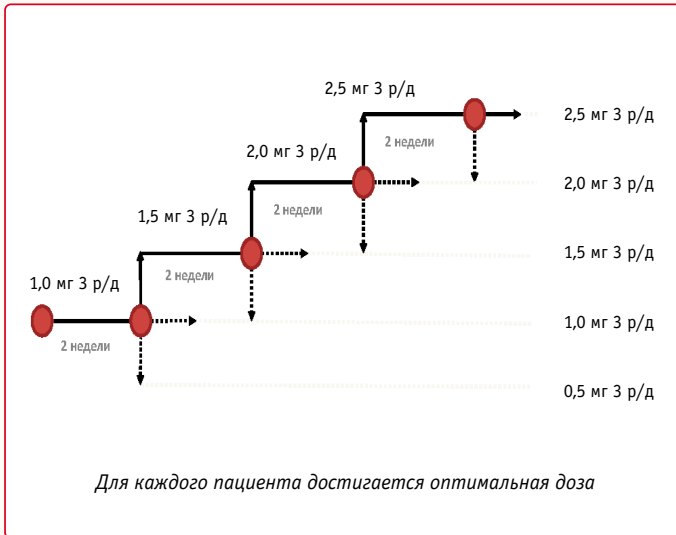
Первичной конечной точкой в исследовании CHEST-1 явилась динамика ДбМХ к 16-й нед. лечения [24]. Вторичными конечными точками были: динамика к 16-й нед. ЛСС, ФК (ВОЗ), NT-proBNP, индекса одышки по Боргу, качества жизни (Европейский опросник EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения. В ходе исследования оценивалась безопасность терапии. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки. Максимальная — 2,5 мг 3 раза в сутки. Алгоритм титрации представлен на *рисунке 2*.

Титрование проводилось путем изменения дозы каждые 2 недели (в течение 8 недель). На основании результатов измерения систолического АД и признаков или симптомов гипотензии до приема первой утренней дозы:

- ≥ 95 мм рт. ст.: повышение дозы (+0,5 мг 3 раза в сутки);
- 90–94 мм рт. ст.: сохранение дозы без изменения;
- < 90 мм рт. ст. при отсутствии симптомов гипотензии: уменьшение дозы (–0,5 мг 3 раза в сутки);
- < 90 мм рт. ст. при наличии симптомов гипотензии: прекращение лечения на 24 ч и возобновление с уменьшенной дозы (–0,5 мг 3 раза в сутки).

В результате титрования максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг была достигнута у 77% больных (*рис. 3*). 12% пациентов продол-

РИСУНОК 2. Титрация дозы риоцигуата в исследованиях CHEST



Титрование путем изменения дозы каждые 2 нед. на основании результатов измерения АД до приема первой утренней дозы

жали прием риоцигуата 2 мг 3 раза в сутки, 6% — 1,5 мг, 4% — 1 мг, 1% — 0,5 мг 3 раза в сутки. Пациенты, завершившие участие в этом РКИ, могли быть включены в долгосрочное исследование CHEST-2 по оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата.

При изучении первичной конечной точки в группе пациентов, получавших риоцигуат, изменение дистанции в тесте 6МХ составило в среднем +46 м относительно исходного значения ($p < 0,0001$ по сравнению с группой плацебо). В группе неоперабельных больных прирост составил +54 м, в группе больных с ХТЭЛГ после ТЭД +27 м (рис. 4).

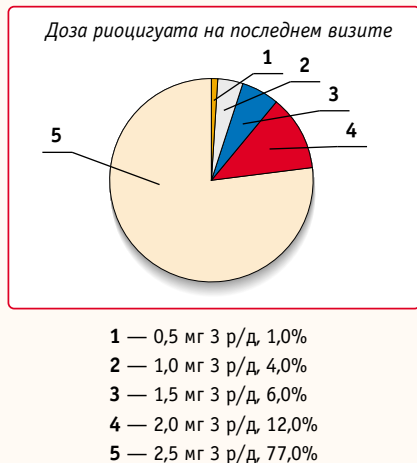
При анализе вторичных конечных точек наблюдалось статистически достоверное улучшение ЛСС, среднего ДЛА и сердечного индекса ($p < 0,0001$), а также индекса одышки по Боргу ($p = 0,0035$), качества жизни по опроснику EQ-5D ($p < 0,0001$), уровня NT-proBNP ($p < 0,0001$) и ФК ($p = 0,0026$) (табл. 2) При оценке профи-

ля безопасности на фоне терапии риоцигуатом больные отмечали маловыраженные побочные эффекты, среди которых наиболее часто отмечались головная боль, головокружение, периферические отеки и диспепсия [24, 27].

ТАБЛИЦА 2. Вторичные конечные точки исследования CHEST

Параметры	Группа риоцигуата по сравнению с плацебо, р
ЛСС	<0,0001
NT-proBNP	<0,0001
Функциональный класс ЛГ	0,0026
Время до клинического ухудшения	0,1724
Одышка по Боргу	0,0035
Качество жизни	<0,0001

РИСУНОК 3. Доли больных в зависимости от достигнутой максимальной терапевтической дозы



У больных с ХТЭЛГ риоцигуат доказал способность значительно улучшать переносимость физических нагрузок с улучшением ДбМХ на 46 м по сравнению с группой плацебо, причем этот эффект наблюдался как у неоперабельных больных, так и у пациентов с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после ТЭЭ. Терапия оказывала положитель-

ное влияние на гемодинамические параметры, ФК, показатели качества жизни и NT-proBNP [24].

Важно отметить, что позитивные эффекты риоцигуата сохранялись при длительном лечении пациентов с неоперабельной или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ [25]. Через год от начала терапии в исследовании CHEST-2 был стабилен прирост ДбМХ и динамика ФК, 97% больных остались в живых, при этом у 87% больных не было отмечено признаков клинического ухудшения [25].

В октябре 2013 г. риоцигуат был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения не только больных ЛАГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения функционального класса по классификации ВОЗ и предотвращения прогрессирования, но и по показанию «хроническая тромбоэмболическая ЛГ» для улучшения переносимости физических нагрузок и улучшения функционального класса по классификации ВОЗ (по данным FDA). В сентябре 2014 г. препарат одобрен и в нашей стране по показаниям (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению): хрониче-

РИСУНОК 4. Первичная конечная точка в РКИ

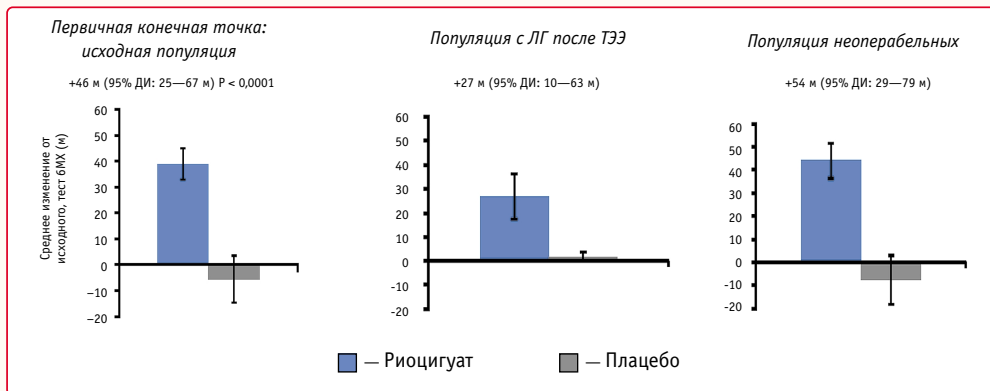


ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по диагностике и лечению острой ТЭЛА.
2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

Рекомендация	Класс	Уровень
Больным с перенесенной острой ТЭЛА при сохранении одышки рекомендуется обследование для исключения ХТЭЛГ	IIa	C
Скрининг ХТЭЛГ не рекомендуется бессимптомным больным с перенесенной ранее острой ТЭЛА	III	C
У всех больных с ХТЭЛГ вопрос об операбельности и определении тактики лечения должен решаться консилиумом врачей	I	C
Больным с ХТЭЛГ показана пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия — рекомендованный метод лечения больных с ХТЭЛГ	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ при неоперабельных формах (решение об операбельности принимается консилиумом, имеющим в составе как минимум одного опытного хирурга!) или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения	I	B
ЛАГ-специфическая терапия может рассматриваться off-label у пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции консилиумом, имеющим в составе как минимум одного опытного хирурга	IIb	C

ская тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ (неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II—III ФК по классификации ВОЗ, в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами (идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани).

В 2014 г. экспертами Европейского общества кардиологов были одобрены рекомендации по лечению острой тромбоэмболии, в которых есть раздел, посвященный проблеме ХТЭЛГ (табл. 3) [26]. Решение о проведении операции

ТЭЭ должен принимать междисциплинарный консилиум специалистов экспертного хирургического центра исходя из данных комплексного обследования больного. Соблюдение принципов отбора больных и лечения позволяет обеспечить высокую эффективность этих операций ТЭЭ и в будущем ангиопластики легочных артерий. В случае неоперабельности больного следует рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии, которая может значительно улучшить прогноз заболевания. В настоящее время имеется настоятельная потребность в проведении дальнейших исследований по изучению эффективности лекарственных препаратов и их комбинаций при ХТЭЛГ.



ИСТОЧНИКИ

- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(Suppl): 92–99.

- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*, 2014, 9: 4–23.
- Galiñ 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.
4. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006, 113: 2011–2020.
5. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1465–72.
6. 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.
7. Tapson VF, Humbert M. Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3: 564–567.
8. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011, 124: 1973–1981.
9. Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 1982, 81: 151–8.
10. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 28: 2276–2315.
11. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*, 2011, 154: S54–60.
12. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Глава «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия». *Легочная гипертензия*. Под ред. Чазова И.Е., Мартынюк М.: Практика 2015. С. 563–602.
13. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007, 30: 922–927.
14. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 139: 85–91.
15. Cabrol S, Souza R, Jais X et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26: 357–62.
16. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 483–489.
17. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2004, 23: 595–600.
18. Nagaya N, Sasaki N, Ando M et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2003, 123: 338–343.
19. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2008, 134: 229–236.
20. Дадачева З.Х., Мартынюк Т.В., Саидова М.А. с соавт. Клинический случай успешного применения sildenafil в высоких дозах в лечении пациентки с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*, 2014, 4: 34–44.
21. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 1122–1127.
22. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*, 2005, 128: 2599–2603.
23. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 2127–2134.
24. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013, 369: 319–329 (+Supplementary Appendix; +Protocol).
25. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2014, in press DOI: 10.1183/09031936.00087114.
26. Konstantinides S, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3033–80.
27. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report. EMA/CHMP/734750/2013. 23 January 2014. Adempas. Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000.