

Эффективность мультидисциплинарной системы оказания помощи при легочной гипертензии

Гайсин И. Р.¹, Рычкова Л. В.², Газимзянова А. С.², Ларина О. Н.², Максимов Н. И.¹, Галимова А. А.², Гуреева В. Н.², Помосов С. А.², Ширококова Е. Г.², Пономарева А. А.², Николаева Н. Б.², Шилина Л. В.², Иванова Л. В.², Жуйкова М. Ю.², Максимов Н. Н.², Богданова И. В.², Чечетова Н. Н.², Тимонин Д. В.²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Ижевск; ²БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики». Ижевск, Россия

Цель. Оценить эффективность региональной системы мультидисциплинарной помощи больным легочной гипертензией (ЛГ).

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном и ретроспективном когортном исследовании в период с 2001 по 2015гг были изучены эпидемиологическая характеристика и ежегодная летальность при ЛГ в созданной в конце 1990-х годов многосторонней системе ведения больных ЛГ в Удмуртской Республике. Согласно тактике медикаментозного сопровождения, были выделены три периода наблюдения: в 2001-2005гг пациенты с ЛГ получали по показаниям блокаторы медленных кальциевых каналов и симптоматическую терапию; в 2006-2010гг стал дополнительно использоваться силденафил; с 2011г больные легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) начали получать бозентан, амбризентан и при хронической тромбоэмболической ЛГ — ингаляционный илопрост.

Результаты. В кардиологическом и ревматологическом по профилю диспансере Удмуртской Республики сформировалась мультидисциплинарная система трехэтапного оказания индивидуализи-

рованной помощи больным ЛГ, начиная с периода новорожденности (I этап — догоспитальный, II — госпитальный, III — реабилитационный). В течение первых 5 лет наблюдения летальность больных ЛГ составляла 15-12% в год, с 2006 по 2010гг — 10-7,5% в год, в 2011-2015гг — 5,6–3,8% ($p_{2015-2001}=0,008$).

Заключение. Межпрофессиональный подход к оказанию помощи пациентам с ЛГ в условиях регионального центра и терапия ЛАГ-специфическими препаратами существенно повысили выживаемость больных.

Ключевые слова: легочная гипертензия, мультидисциплинарная система, бозентан, силденафил, риоцигуат, мацитентан, селексиап.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 82–90
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-82-90>

Поступила 24/01-2017

Принята к публикации 27/01-2017

Efficacy of multidisciplinary management of pulmonary hypertension

Gaisin I. R.¹, Richkova L. V.², Gazimzyanova A. S.², Larina O. N.², Maximov N. I.¹, Galimova A. A.², Gureeva V. N.², Pomosov S. A.², Shirobokova E. G.², Ponomareva A. A.², Nikolaeva N. B.², Shilina L. V.², Ivanova L. V.², Zhuykova M. Yu.², Maximov N. N.², Bogdanova I. V.², Chechetova N. N.², Timonin D. V.²

¹FSBEI HE «Izhevsk State Medical Academy». Izhevsk; ²BHI RU «Republic Clinical-Diagnostical Center of the Ministry of Health of Udmurtskaya Republic». Izhevsk, Russia

Aim. To assess the efficacy of regional system of multidisciplinary care in pulmonary hypertension (PH).

Material and methods. In a single-center, pro- and retrospective cohort study, 2001-2015, the epidemiological characteristics and yearly mortality from PH were assessed in the created in late 1990s multiple system of PH management in the Udmurt Republic. According to the specific drug therapy tactics, there were three periods of observation: in 2001-2005 PH patients received, by indication calcium channel blockers and supportive therapy; in 2006-2010 sildenafil was added; from 2011 pulmonary arterial hypertension (PAH) patients also received bosentan, ambrisentan, and in chronic thromboembolic PH — inhaled iloprost.

Results. In the cardiology and rheumatology clinic of the Udmurt Republic, a multidisciplinary system of PH management was shaped, with three-stage individualized care of patients, beginning from newborn period (1st stage — pre-hospital, 2nd — hospital, 3rd — rehabilitation). Within the first 5 years of follow-up, mortality of PH patients was 15-12% per year, from 2006 to 2010 — 10-7,5% per year, in 2011-2015 — 5,6–3,8% ($p_{2015-2001}=0,008$).

Conclusion. Interprofessional approach to PH patients care in the circumstances of regional center and therapy by PAH-specific drugs significantly increased survival rate of patients.

Key words: pulmonary hypertension, multidisciplinary management, bosentan, sildenafil, riociguat, macitentan, selexipag.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3412) 68-04-56, 8 (909) 066-38-80

e-mail: igaisin@mail.ru

[Гайсин И. Р.* — профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, Рычкова Л. В. — врач отделения пороков сердца специализированной поликлиники, Газимзянова А. С. — врач отделения пороков сердца специализированной поликлиники, Ларина О. Н. — зав. детским кардиологическим отделением специализированной поликлиники, Максимов Н. И. — зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, Галимова А. А. — зав. отделением пороков сердца специализированной поликлиники, Гуреева В. Н. — зав. детским кардиоревматологическим отделением, Помосов С. А. — зав. кардиологическим отделением № 1, Ширококова Е. Г. — зав. отделением клинической фармакологии, Пономарева А. А. — врач-терапевт отделения клинико-экспертной работы, Николаева Н. Б. — зав. кабинетом эхокардиографии отделения ультразвуковой диагностики, Шилина Л. В. — зав. женским кардиологическим отделением, Иванова Л. В. — зав. ревматологическим отделением, Жуйкова М. Ю. — врач отделения пороков сердца специализированной поликлиники, Максимов Н. Н. — зав. телемедицинским кабинетом, Богданова И. В. — врач-статистик отделения медицинской статистики, Чечетова Н. Н. — зав. Удмуртским республиканским телемедицинским центром, врач-кардиолог, Тимонин Д. В. — заместитель главного врача по медицинской части].

АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, ВПС — врожденные пороки сердца, ИЛАГ — идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия, ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия, ЛГ — лёгочная гипертензия, иФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, РКДЦ — Республиканский клиничко-диагностический центр, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФК-ВОЗ — функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия, ЦГМЦ — циклический гуанозин-монофосфат, ЭхоКГ — эхокардиография.

Лёгочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое расстройство, которое может встречаться при различных клинических состояниях и осложнять большинство сердечно-сосудистых заболеваний и болезней органов дыхания [1]. Междисциплинарная природа ЛГ создает необходимость многопрофессионального подхода к ее диагностике и лечению [1]. Цель настоящей работы — оценить эффективность региональной системы мультидисциплинарной помощи больным ЛГ.

Материал и методы

В одноцентровом проспективном и ретроспективном когортном исследовании в период с 2001 по 2015 гг изучили эпидемиологическую характеристику и ежегодную летальность при ЛГ в созданной в конце 1990-х годов многосторонней системе ведения больных ЛГ в Удмуртской Республике (население 1,5 млн человек). Система включает специализированные детские и взрослые стационарные и поликлинические терапевтические и хирургические отделения, службу оказания помощи беременным женщинам, отделения клинической фармакологии, телемедицины, реанимации и интенсивной терапии, реабилитации, клинической экспертизы, лабораторной и инструментальной диагностики в региональном кардиологическом, кардиохирургическом, ангиологическом и ревматологическом диспансере — Республиканском клиничко-диагностическом центре (РКДЦ) (рисунок 1).

Согласно тактике медикаментозного сопровождения, были выделены три периода наблюдения. В 2001–2005 гг пациенты с ЛГ получали по показаниям блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики, кислородотерапию, антагонисты витамина К. В течение следующих 5 лет при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) стал дополнительно использоваться ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) силденафил. С 2011 г больные ЛАГ начали получать антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентан в монотерапии или в комбинации с иФДЭ-5, амбризентан и ингаляционный илопрост (пациенты с хронической тромбоэмболической ЛГ ХТЭЛГ).

Результаты

В кардиологическом и ревматологическом по профилю РКДЦ сформировалась материальная база системы единой стратегии и тактики наблюдения, лечения и реабилитации больных ЛГ, начиная с периода новорожденности. В основе ее был заложен комплексный мультидисциплинарный подход — тесное сотрудничество кардиологов, детских кардиологов, ревматологов, кардиохирургов, ангио-

логов, генетиков, перинатологов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, специалистов ультразвуковой диагностики, акушеров-гинекологов, пульмонологов и др. и трехэтапность преемственности оказания индивидуализированной помощи: I этап — догоспитальный (поликлиника, женская консультация), II этап — госпитальный (детские и взрослые отделения стационара и родильный дом), III этап — реабилитационный (отделения поликлиники и стационара, женская консультация, кардиологический санаторий) с систематическими консультациями больных и клиническим наставничеством врачей во всех подразделениях системы сотрудниками кафедр госпитальной терапии и педиатрии Ижевской государственной медицинской академии. Подобная система позволила концентрировать больных ЛГ региона, обеспечивать рациональную и эффективную маршрутизацию пациентов и оказывать специализированную амбулаторную, стационарную и реабилитационную помощь. При необходимости осуществлялось консультирование и лечение больных в федеральных центрах (коррекция некоторых врожденных (ВПС) и клапанных пороков сердца, подбор ЛАГ-специфической терапии и т.д.).

Среди общего числа 239150 больных, госпитализированных в центр за период наблюдения, в 63% (n=150665) случаев при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) была выявлена ЛГ. У 572837 амбулаторных пациентов признаки ЛГ были обнаружены в каждом 20-м случае. Эпидемиологическая характеристика ЛГ была представлена преимущественно патологией левого сердца (92,2%), легких (3,8%), ВПС (3,5%), ХТЭЛГ (0,3%), аутоиммунными ревматическими болезнями (0,1%), ЛГ с неизвестными/мультифакторными механизмами (0,06%), идиопатической ЛАГ — ИЛАГ (0,03%), персистирующей ЛГ новорожденных (0,01%).

В 2015 г ЛАГ-специфическую терапию бозентаном получали 10 больных ЛАГ-ВПС (7 детей и 3 взрослых), 3 взрослых женщины с ИЛАГ. Одна больная ИЛАГ принимала амбризентан, 10 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ получали ингаляционный илопрост и 2 с ХТЭЛГ — силденафил. Следует отметить, что в двух случаях ИЛАГ клинически дебютировала у женщин во время беременности. Тщательное ведение этих больных в гестационный период и программируемое родоразрешение позволили в обоих случаях добиться благоприятных исходов беременности для

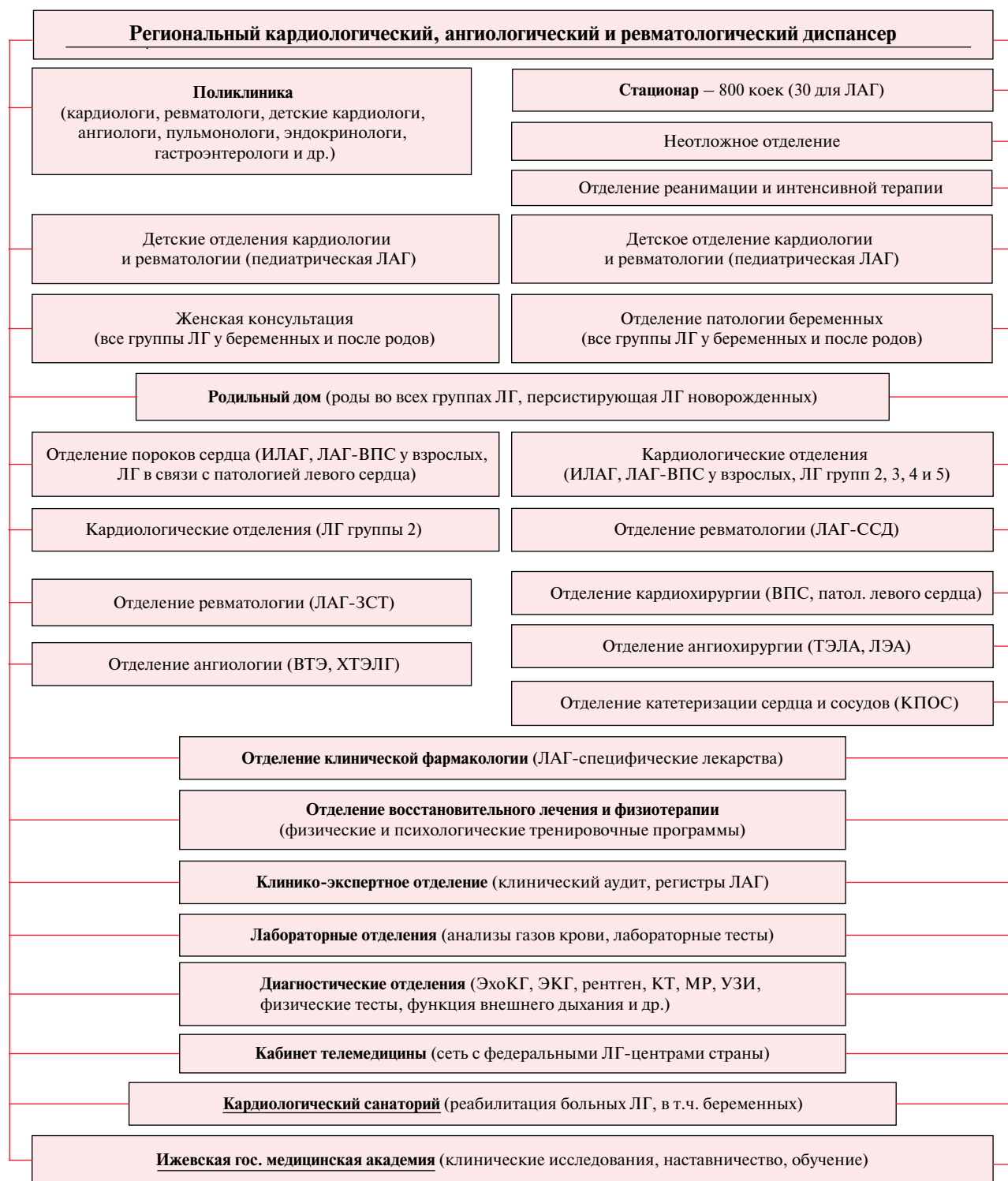


Рис. 1 Мультидисциплинарная система ведения больных ЛГ в Удмуртской Республике.

Примечание: ССД — системная склеродермия, ЗСТ — заболевания соединительной ткани, ВТЭ — венозные тромбозы, ЛЭА — легочная энтертерэктомия, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, КТ — компьютерная томография, МР — магнитный резонанс, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование.

матери и ребенка. Патогенетическое лечение ИЛАГ было им подобрано уже после родов.

В течение первых 5 лет наблюдения (до ЛАГ-таргетной терапии) летальность больных ЛГ состав-

ляла 15-12% в год (рисунок 2), в основном за счет ЛГ новорожденных, детей с некорригированными ВПС и ИЛАГ. Появление в арсенале лекарственных средств силденафила и высокая оперативная актив-

ЕЁ БУДУЩЕЕ. В ВАШИХ. РУКАХ.

45%

Снижает риск событий
заболеваемости-смертности^{2a}



Улучшает толерантность к физической
нагрузке и гемодинамические показатели^{2,26}

50%

Снижает риск госпитализаций
по поводу ЛАГ^{2,25b}



Обладает хорошей переносимостью
на протяжении длительного времени^{1,2}

моно&комбо

Эффективен как в монотерапии,
так и в комбинации с и-ФДЭ5²

**ОПСАМИТ[®] 10 мг меняет представление
о целях лечения ЛАГ**

^a Комбинированная конечная точка, ^b Комбинированная конечная точка смерти и госпитализации.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опсамит. 2. Pulido et al N Engl J Med 2013;369(9):809-818.

25. Channik RN et al Am J Respir Crit Care Med 2013;187:A3527. 26. Sitbon O. In European Respiratory Society Annual Congress 2013, 854762.

РУ ЛП-003310 от 16.11.2015



Рис. 2 Летальность больных ЛГ в Удмуртской Республике.
Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВПС — врожденные пороки сердца.

ность в федеральных центрах привели к снижению показателя летальности до 10-7,5% в период 2006-2010гг. Использование АРЭ бозентана способствовало еще большему радикальному повышению выживаемости больных. Согласно данным 2015г, летальность больных ЛГ составила 3,8%, что в 4 раза ниже уровня 2001г ($p=0,008$).

Обсуждение

Важнейшая необходимость оказания помощи больным ЛГ мультидисциплинарной службой специалистов в экспертном центре проходит красной нитью через последнее руководство по ЛГ Европейского общества кардиологии и Европейского респираторного общества 2015г [1]. Такая команда должна включать и иметь, как минимум: двух врачей-консультантов (кардиологов и/или пульмонологов), имеющих опыт и специальный интерес в ЛГ; специализированную медицинскую сестру; рентгенолога с опытом визуализации ЛГ; кардиолога или ЛГ-врача — специалиста по ЭхоКГ; кардиолога или ЛГ-врача, имеющего опыт катетеризации правых отделов сердца и тестирования на вазореактивность; доступ к проведению психологической и социальной работы; возможность работы по вызову и соответствующий опыт [2, 3].

В РКДЦ сформировалась подобная команда врачей-специалистов, имеющих опыт диагностики и лечения ЛГ. Однако, специализированного среднего медицинского персонала, оказывающего помощь врачам в работе с больными и их родственниками, по сложившимся новым современным российским традициям, пока нет. Тогда как в мировой практике медицинской сестре отводится большая роль не только в медицинском, но и в социальном и психологическом аспектах деятельности в области ЛГ [1-3].

Согласно Европейскому руководству [1], экспертному ЛГ-центру рекомендовано иметь доступ: к палате с опытным в ЛГ персоналом; отделению

интенсивной терапии с соответствующим опытом; к специализированной амбулаторной службе; неотложной помощи; к диагностическим исследованиям, включая ЭхоКГ, компьютерную томографию, ядерное сканирование, магнитный резонанс, ультразвук, нагрузочное тестирование, исследование функции легких и катетеризацию сердца. Референтным центрам также рекомендуется установить связи с другими службами, которые необязательно должны быть в одном месте: генетика, ревматология, семейное планирование, легочная эндартерэктомия, трансплантация легких, ВПС у взрослых [2]. В РКДЦ диагностические, консультативные и лечебные службы, за исключением генетики и трансплантологии, находятся даже под одной административной и территориальной крышей, что в условиях интенсификации здравоохранения значительно ускоряет и оптимизирует процесс ведения больных ЛГ.

Программам физической реабилитации больных в кросс-профессиональной системе уделяется большое внимание в рекомендациях по ЛГ [1]. При этом признается факт недостаточности знаний об оптимальных методах физической реабилитации, интенсивности и продолжительности тренировок [1, 4]. Созданные в РКДЦ условия позволяют проводить контролируемую реабилитацию детей, беременных, рожениц, больных после коррекции порока сердца и т.д. как в стационаре (детское и женское кардиологические отделения, отделение восстановительного лечения), так и амбулаторно (у специалистов различного профиля) и в кардиологическом санатории [5]. В последнем осуществляются программы санаторно-курортного лечения беременных, женщин с детьми, взрослых больных, в т.ч. перенесших хирургическое лечение.

Референтным центрам ЛГ следует проводить клинический аудит приверженности рекомендациям, оценивать выживаемость больных, сравнивать результаты работы с другими центрами страны, участвовать во II и III фазах клинических исследований по ЛАГ и ХТЭЛГ [1]. В РКДЦ в обязанности клинико-экспертного отделения входит не только осуществление аудита, но и ведение регистра больных ИЛАГ для эффективного взаимодействия с министерством здравоохранения республики в аспекте лекарственного обеспечения орфанной патологии.

Экспертным центрам рекомендуют регулярно проводить обучение всем аспектам ЛГ соответствующих специалистов. В особенности, образование должно быть нацелено на молодых врачей, также и пожилых коллег [1]. Сотрудники Ижевской мед-академии, работающие в РКДЦ, популяризируют и актуализируют тематику ЛГ среди студентов, слушателей курсов повышения квалификации, врачей [6]. Большую образовательную функцию в обуче-

нии специалистов по ЛГ выполняют федеральные центры страны — Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова “РКНПК”, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой. С этими институтами установлены тесные рабочие контакты, в т. ч. телемедицина, позволяющая оперативно консультировать пациентов республики у ведущих специалистов страны.

Европейское руководство по ЛГ рекомендует установить связи с национальными и/или европейскими организациями пациентов с ЛГ [1]. В Удмуртской Республике активно функционирует общество больных орфанной патологией, играющее важную роль в социально-психологической поддержке пациентов, во взаимодействии с врачами и чиновниками здравоохранения в получении ЛАГ-специфических средств.

Ведущий мировой специалист по ЛГ профессор Nazzareno Galie` из Университета Болоньи назвал ЛАГ той кардиоваскулярной патологией, в медикаментозном лечении которой происходят самые революционные процессы. Начиная с 1995г в США и с 2001г в Европе, были зарегистрированы 12 препаратов 5 новейших классов лекарственных средств для таргетного (целевого) лечения ЛАГ, воздействующих на три основных звена патогенеза ЛАГ, связанных с дисфункцией эндотелия: АРЭ, блокирующие эффекты эндотелина-1 (бозентан, мацитантан, амбризентан), препараты пути оксида азота — сам NO, иФДЭ-5, восполняющие дефицит NO (силденафил, тадалафил, варденафил) и активатор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) риоцигуат и простаиноиды, восполняющие дефицит эндогенного простаглицлина (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост), и селективный агонист IP-рецепторов P_{gJ}2 селекспаг [1, 7].

Силденафил — пока единственный иФДЭ-5, применяемый в России для лечения ЛАГ. Мета-анализ 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 545 пациентов показал, что терапия силденафилом существенно снижала частоту клинического ухудшения ЛАГ в сравнении с плацебо и увеличивала дистанцию 6-минутной ходьбы, улучшала функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (ФК-ВОЗ), гемодинамические показатели и медицинские аспекты качества жизни больных [8]. Силденафил, однако, не снижал общую смертность больных и показатель одышки Борга, не влиял на частоту серьезных побочных эффектов и, наоборот, был связан с более высокой частотой легких и умеренных нежелательных явлений [8]. Известно, что до 60% больных ЛАГ не отвечают на терапию силденафилом из-за низкого уровня эндогенного

NO или нарушения чувствительности рГЦ, ведущего к выраженному снижению продукции циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) [9]. Более того, когда ФДЭ-5 заблокирована, другие изоферменты ФДЭ могут ее компенсировать [10].

В педиатрической практике силденафил разрешен в Европе, Канаде, официально запрещен в России; Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США FDA (Food and Drug Administration) не рекомендует использовать силденафил у детей 1-17 лет: малые дозы препарата оказались неэффективными, а высокие дозы в монотерапии повышали смертность больных [11]. Это заключение было основано на результатах РКИ STARTS-1 и STARTS-2 (Sildenafil in Treatment-Naïve Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension), в которых 235 детей (возраст 1-17 лет; масса тела ≥8 кг) с ИЛАГ и ЛАГ-ВПС исходно получали низкие, средние или высокие дозы силденафила или плацебо (STARTS-1), а затем были рандомизированы на лечение различными дозами силденафила (STARTS-2) [12]. Через 16 нед. лечения пиковое потребление O₂, функциональная способность, среднее давление в легочной артерии и резистентность легочных сосудов улучшились в группах средних и высоких доз силденафила в сравнении с плацебо, тогда как малые дозы оказались неэффективными. Через 3 года лечения силденафилом частота летальных исходов составила 9%, 14% и 20% в группах низких, средних и высоких доз, соответственно [12]. В целом, риск смертей оказался наивысшим у старших детей и подростков с ИЛАГ, кто имел худшие гемодинамические показатели. Дети с массой тела <20 кг и больные ЛАГ-ВПС не имели подобного риска. Хотя причины такого повышения смертности среди детей неизвестны, признано, что высокие дозы силденафила ведут к неблагоприятному соотношению риск-польза, когда используются в монотерапии [12, 13].

В США и Европе вместо силденафила стали применять длительнодействующий иФДЭ-5 тадалафил, в т. ч. в детской практике. В ретроспективном исследовании была продемонстрирована безопасность и потенциальная эффективность терапии тадалафилом у педиатрических пациентов с ЛАГ [14]. У 29 из 33 больных силденафил был заменен на тадалафил. Повторная катетеризация сердца показала достоверное улучшение среднего давления в легочной артерии и индекса резистентности легочных сосудов у 14 из 29 детей [14]. Варденафил, другой селективный иФДЭ-5, был изучен в РКИ у взрослых больных в Китае и улучшал тест 6-минутной ходьбы [15], но не получил одобрения FDA [11].

В связи с необходимостью преодоления частой клинической неэффективности иФДЭ-5 был введен в практику прямой стимулятор рГЦ, повыша-

ющий уровень цГМФ без участия NO, риоцигуат [16]. В физиологических условиях рГЦ активируется NO и катализирует синтез цГМФ, который вызывает вазодилатацию и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, фиброз и агрегацию тромбоцитов [10]. У больных ЛАГ сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ поврежден на многих этапах, и снижение уровня NO — частое проявление заболевания [10, 16]. В РКИ у 443 больных ЛАГ (44% и 6% получали исходную терапию АРЭ или простаноидами, соответственно), леченных риоцигуатом в дозе до 2,5 мг 3 раза в сут., было продемонстрировано улучшение переносимости физических нагрузок, гемодинамических показателей, ФК-ВОЗ и времени до клинического ухудшения [17]. Повышение толерантности к нагрузкам было отмечено и у пациентов, уже получавших ЛАГ-терапию [17]. При этом, комбинация риоцигуата и иФДЭ-5 противопоказана из-за гипотонии и других существенных побочных эффектов [17].

Комбинированная терапия является очень заманчивым вариантом одновременного воздействия на различные звенья патогенеза ЛАГ, потенциально обеспечивающим синэргичную пользу и существенное улучшение в сравнении с монотерапией, но высокая стоимость такой стратегии является ограничивающим фактором [11]. Показано, что комбинация бозентана, силденафила и ингаляционного илопроста может повысить выживаемость и снизить потребность в трансплантации легких у взрослых больных ЛАГ [18]. Мета-анализ 6 РКИ с комбинированной терапией 858 пациентов бозентаном или другим АРЭ, иФДЭ-5 или простаноидами показал снижение риска клинического ухудшения (относительный риск 0,48; 95%-й доверительный интервал 0,26-0,91; $p=0,023$), существенное повышение дистанции 6-минутной ходьбы на 22 м и снижение среднего легочного артериального давления, давления в правом предсердии и резистентности легочных сосудов, в сравнении с контрольной группой [19].

Комбинированная терапия может быть использована последовательно или сразу изначально. Последовательные комбинации — наиболее широко распространенная стратегия в РКИ и в клинической практике: добавление к монотерапии второго, а затем и третьего препарата в случаях неадекватных клинических результатов или при ухудшении [1]. Один из соавторов Европейских рекомендаций по ЛГ профессор Marc Humbert (Франция) выделяет три варианта комбинированной ЛАГ-терапии:

- медленная последовательная комбинация после клинического ухудшения — “вероятно, худшая стратегия” (добавление второго препарата через месяцы/годы после первого);
- быстрая (“агрессивная”) последовательная комбинация, если недостигнуты цели лечения

(добавление второго препарата через 3-6 мес. после первого);

- начальная (“предупредительная”) комбинация двух или трех лекарств.

Появляются результаты исследований, свидетельствующие о большей эффективности именно начального назначения комбинированной ЛАГ-терапии средствами различного патогенетического действия, в частности, тадалафилом и амбризентаном AMBITION (the AMBriSentan and Tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension trial) [20], нежели монотерапии отдельными препаратами.

Бозентан (Траклир®, Actelion Pharmaceuticals, Швейцария) по праву считается “золотым” стандартом, “блокбастером” в лечении ЛАГ [6, 10]. Высокая эффективность и безопасность препарата были подтверждены при лечении >157 тыс пациентов по всему миру, включая детей в возрасте 2-17 лет. Бозентан был исследован при ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с болезнями соединительной ткани, с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и синдромом Эйзенменгера) в многочисленных РКИ, которые показали уменьшение тяжести и выраженности симптомов, улучшение ФК-ВОЗ, гемодинамики, ЭхоКГ и Допплеровских показателей, качества жизни больных, переносимости физических нагрузок, предотвращение прогрессирования заболевания и увеличение времени до клинического ухудшения [1, 6, 11]. Повышение уровня печеночных трансаминаз (вследствие конкуренции бозентана с желчными солями) отмечалось у 2,7% детей и 7,8% больных ≥ 12 лет [11]. Специальная диспергируемая “клеверная” лекарственная форма бозентана была одобрена к применению у детей в Европе и России [21].

Мацитентан (Опсамит®, Actelion Pharmaceuticals, Швейцария) — новый двойной АРЭ, созданный для повышения эффективности и безопасности терапии за счет тканевой специфичности препарата. Мацитентан (как и его фармакологически активный метаболит) обладает высокой афинностью к рецепторам А и В эндотелина-1, имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы, что позволяет препарату проникать через липофильные клеточные мембраны, повысить пенетрацию препарата в ткани, иметь терапевтические преимущества и обеспечить более мощное воздействие на аутокринно-паракринные эффекты эндотелина-1 [22]. Мацитентан стал первым ЛАГ-препаратом, в РКИ которого первичными конечными точками были заболеваемость и смертность [10]. SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) — длительное исследова-

ние мацитентана с оценкой клинических событий, наиболее крупное из проведенных за последние годы РКИ у больных ЛАГ: 742 пациента получали лечение мацитентаном или плацебо в течение в среднем 115 нед. Оценивалось время от начала терапии до первого наступления конечной точки: смерти или предсердной септостомии, или трансплантации легких, или инициации терапии внутривенными или подкожными формами простаноидов, или другое ухудшение ЛАГ. Применение мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в сут. способствовало снижению риска этой конечной точки на 45% ($p < 0,001$) [23]. Лечение оказалось эффективным как у больных, получавших специфическую ЛАГ-терапию, так и у ранее нелеченных (“наивных”) пациентов. Терапия характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Частота более чем 3-кратного повышения уровня трансаминаз была незначительной: 3,8% при приеме мацитентана в дозе 10 мг, 4,5% — в группе плацебо. Было отмечено снижение уровня гемоглобина ≤ 8 г/дл у 4,3% больных, получавших 10 мг мацитентана [23].

Важным аспектом клинической эффективности и экономической привлекательности мацитентана стало снижение риска и частоты госпитализаций больных ЛАГ [24]. Риск госпитализаций от всех причин снизился на 32,3% ($p = 0,0051$) в группе мацитентана. Частота госпитализаций по всем причинам и число койко-дней уменьшились на 33,1% ($p = 0,0005$) и 31,0% ($p = 0,0336$), соответственно. Риск госпитализаций в связи с ЛАГ был снижен на 51,6% ($p < 0,0001$) при лечении 10 мг мацитентана. Частота ЛАГ-госпитализаций и количество госпитальных дней было уменьшено на 49,8% ($p < 0,0001$) и 52,3% ($p = 0,0003$), соответственно. Риск не-ЛАГ-госпитализаций был одинаковым во всех группах. Таким образом, мацитентан при длительном применении в разовой суточной дозе 10 мг существенно снизил риск и частоту госпитализаций от всех причин, благодаря уменьшению риска и частоты связанных с ЛАГ госпитализаций [24]. В настоящее время проходят крупные исследования по изучению эффективности и безопасности мацитентана в детской практике, при ХТЭЛГ, синдроме Эйзенменгера, портопальмональной гипертензии и др.

Еще одним инновационным препаратом, уже используемым для лечения ЛАГ в США и Европе, стал селексипаг (Аптрави[®], Actelion Pharmaceuticals, Швейцария) — пероральный селективный агонист IP-рецепторов простациклина. Хотя селексипаг и его метаболит имеют сходные с эндогенным простациклином способы действия (стимуляция IP-рецепторов), они химически отличаются от простациклина другой фармакологией [1]. В пилотном РКИ у больных ЛАГ, получавших стабильную терапию АРЭ и/или иФДЭ-5, селексипаг снизил рези-

стентность легочных сосудов через 17 нед. лечения [25]. В III фазе РКИ GRIPRON (Prostacyclin (PGI₂) Receptor agonist In Pulmonary arterial HypertensiON) с оценкой событий у 1156 больных ЛАГ было показано, что селексипаг один или в добавление к моно- или двойной терапии АРЭ и/или иФДЭ-5, оказался способным снизить на 39% (отношение шансов в сравнении с группой плацебо 0,60; 99%-й доверительный интервал 0,46-0,78; $p < 0,001$) комбинированную конечную точку заболеваемости и смертности (включавшую смерть от всех причин, госпитализации вследствие ухудшения ЛАГ, прогрессирование ЛАГ, потребовавшее трансплантацию легких или предсердную септостомию, инициацию парентеральных простаноидов или хроническое применение кислорода) [26]. Существенные различия в летальности между двумя группами отсутствовали.

Текущие доказательства, полученные в РКИ при ЛАГ, показывают, что:

- монотерапия способна снизить краткосрочную смертность (мета-анализы) и улучшить отдаленные исходы (РКИ SERAPHIN, GRIPRON) у впервые выявленных и диагностированных ранее больных ЛАГ;

- последовательная комбинированная терапия способна улучшить краткосрочные (мета-анализы) и долгосрочные (РКИ SERAPHIN, GRIPRON) исходы у большинства ЛАГ-пациентов;

- начальная комбинированная терапия способна улучшить отдаленные исходы в сравнении с монотерапией (РКИ AMBITION) у не леченых ранее больных ЛАГ; начальная комбинация превосходит монотерапию при прямых сравнениях.

Различные стадии клинических испытаний проходят новые препараты для лечения ЛАГ: ингибитор тирозинкиназы нилотиниб, частичный антагонист D₂-дофаминовых рецепторов, адренергический антагонист, антагонист 5HT_{2a,2b}-серотониновых рецепторов тергурид и др. Перспективными также являются РКИ с регенеративными стратегиями, ранняя запись на трансплантацию легких, основанная на ответе на медикаментозную терапию и прогностических показателях. Будущее в лечении ЛАГ выглядит многообещающим.

Заключение

Таким образом, хорошо организованная специализированная мультидисциплинарная система ведения больных ЛГ и лечение ЛАГ-специфическими препаратами являются важнейшими факторами в снижении заболеваемости и смертности. Межпрофессиональный подход к оказанию помощи пациентам с ЛГ в условиях регионального центра и терапия ЛАГ-таргетными лекарствами позволяют существенно повысить выживаемость больных.

Литература

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-75.
- Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008; 63(Suppl 2): ii1-41.
- Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 313-20.
- Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 84-92.
- Gaisin IR, Valeeva RM, Shilina LV, et al. Effectiveness of specialized management for pregnant women with cardiovascular pathology in the Udmurt Republic. *Practical medicine* 2015; 2(3): 67-73. Russian (Гайсин И.Р., Валеева Р.М., Шилина Л.В. и др. Эффективность специализированной помощи беременным с кардиоваскулярной патологией в Удмуртской Республике. *Практическая медицина* 2015; 2(3): 67-73).
- Gaisin IR, Ezhov AV, Maximov NI, et al. Pulmonary hypertension: work-book. Ed. Gaisin IR. Izhevsk 2015: 52 p. Russian (Гайсин И.Р., Ежов А.В., Максимов Н.И. и др. Легочная гипертензия: учебное пособие. Под ред. И.Р. Гайсина. Ижевск 2015: 52 с).
- Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Card* 2013; 62(25), Suppl.: D60-72.
- Wang R-C, Jiang F-M, Zheng Q-L, et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 531-7.
- Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 125: 580-6.
- Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nature biotechnology* 2013; 31(12): 1064.
- Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 1-63.
- Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125: 324-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667.
- Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al.; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Implications of the U. S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 572-5. doi: 10.1164/rccm.201210-1928PP.
- Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 683-8.
- Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al.; Efficacy and Safety of Vardenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EVALUATION) Study Group. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723-9. doi: 10.1164/rccm.201101-0093OC.
- Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011; 123(20): 2263-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-40.
- Hoepfer MM, Markevych I, Spiekeroetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63. doi:10.1183/09031936.05.00075305.
- Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080-6.
- Galiè N, Barberá JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-44.
- Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 948-55. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03532.x.
- Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiates macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One* 2012; 7(10): e47662.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809-18.
- Channick RN, Delcroix M, Galiè N, et al. The effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension by WHO functional class: data from the randomized controlled SERAPHIN study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A4783.
- Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874-80.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2522-33.