



Легочная гипертензия в профпатологической клинике: подходы к терапии

Мазитова Н.Н.

ГБОУ ВПО Казанский государственный
медицинский университет Минздравсоцразвития
России

Определение

- Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой СН и преждевременной гибели пациентов.

Диагностические критерии

- Среднее давление в легочной артерии (P_{pa}) ≥ 25 мм рт.ст в покое (при катетеризации правых отделов сердца).
 - Норма для взрослых – 14, верхний предел нормы - 20.

Galie N, et al. Eur Respir J 2009; 34: 1219–1263

- ~~САД более 30 мм рт.ст. при физической нагрузке~~

Kovacs G, et al. Eur Respir J 2009; 34: 888–894.

Классификация ЛГ (ERS, 2009)

САД в легочной артерии, мм рт.ст.



Клиническая классификация ЛГ

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
2. ЛГ, вызванная патологией левых отделов сердца
3. ЛГ, вызванная заболеваниями легких и/или гипоксией
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами

Клиническая классификация ЛГ

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
2. ЛГ, вызванная патологией левых отделов сердца
3. ЛГ, вызванная заболеваниями легких и/или гипоксией
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами

Клиническая классификация ЛГ

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
2. **ЛГ, вызванная патологией левых отделов сердца**
3. ЛГ, вызванная заболеваниями легких и/или гипоксией
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами

Клиническая классификация ЛГ

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
2. ЛГ, вызванная патологией левых отделов сердца
3. **ЛГ, вызванная заболеваниями легких и/или гипоксией**

3.1. ХОБЛ

3.2. ИЗЛ

3.3. Другие заболевания легких с комбинированным рестриктивно-обструктивным паттерном

3.4. ЛГ, обусловленная синдромом ночного апноэ

3.5. Расстройства, связанные с альвеолярной гиповентиляцией

3.6. Длительное пребывание на большой высоте над уровнем моря

3.7. Аномалии развития легких

Клиническая классификация ЛГ

5.1. Заболевания крови: миелопролиферативные расстройства, спленэктомия

5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфоангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты

5.3. Метаболические расстройства: гликогеноз, болезнь Гоша, заболевания щитовидной железы

5.4. Прочие: опухоли, фиброзирующий медиастинит, ХПН на диализе

5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами

Galie N, et al. Eur Respir J 2009; 34: 1219–1263

Эпидемиология

(группа 3: ЛГ, вызванная заболеваниями легких)

ЛГ, связанная с паренхиматозными болезнями легких, является одной из наиболее распространенных форм ЛГ**. Однако истинная распространенность ЛГ у больных ХОБЛ остается неизвестной**.

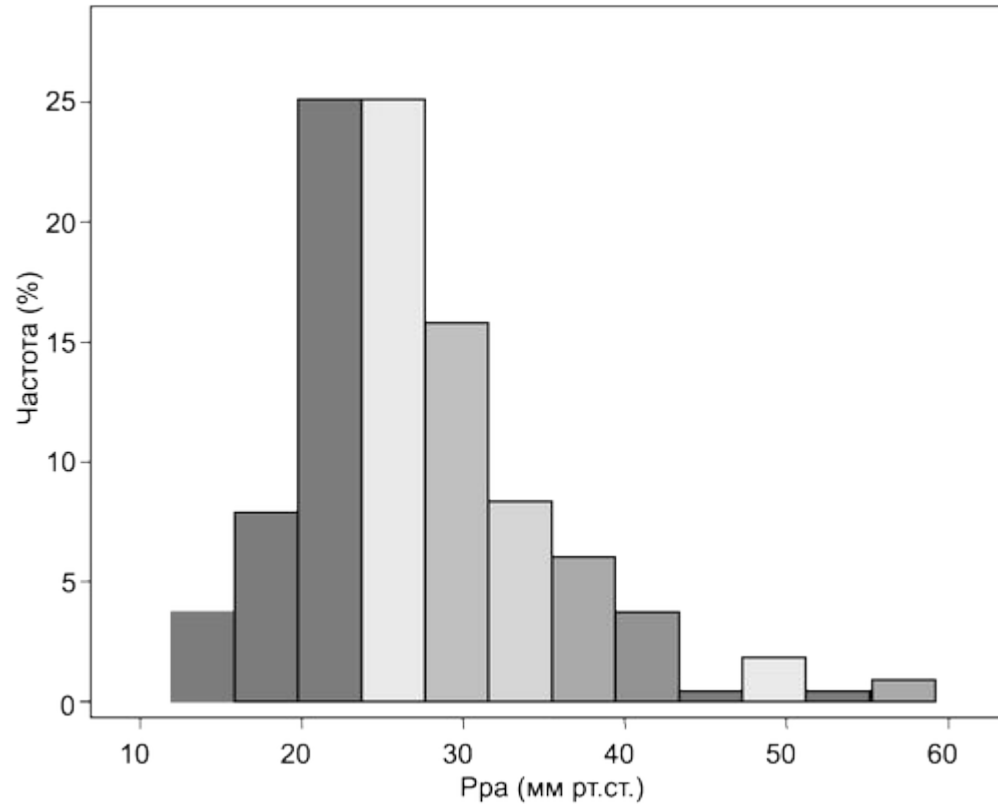
*Jyothula S., Safdar Z. *International Journal of COPD* 2009;4 351–363.

**Minai O.A. et al. *Chest* June 2010 vol.137 no.6 suppl 39S-51S.

Oswald-Mammosser M. et al., 1991	151 больных ХОБЛ	21% - ЛГ в покое
Scharf S.M. et al., 2002	120 больных ХОБЛ IV	85,8% ЛГ
Chaouat A. et al., 2005	998 больных ХОБЛ	2,7% - тяжелая ЛГ
Thabut G. et al., 2005	115 больных ХОБЛ	50% - ЛГ, в т.ч. умеренная – 9,8%, тяжелая – 3,7%

Степень тяжести

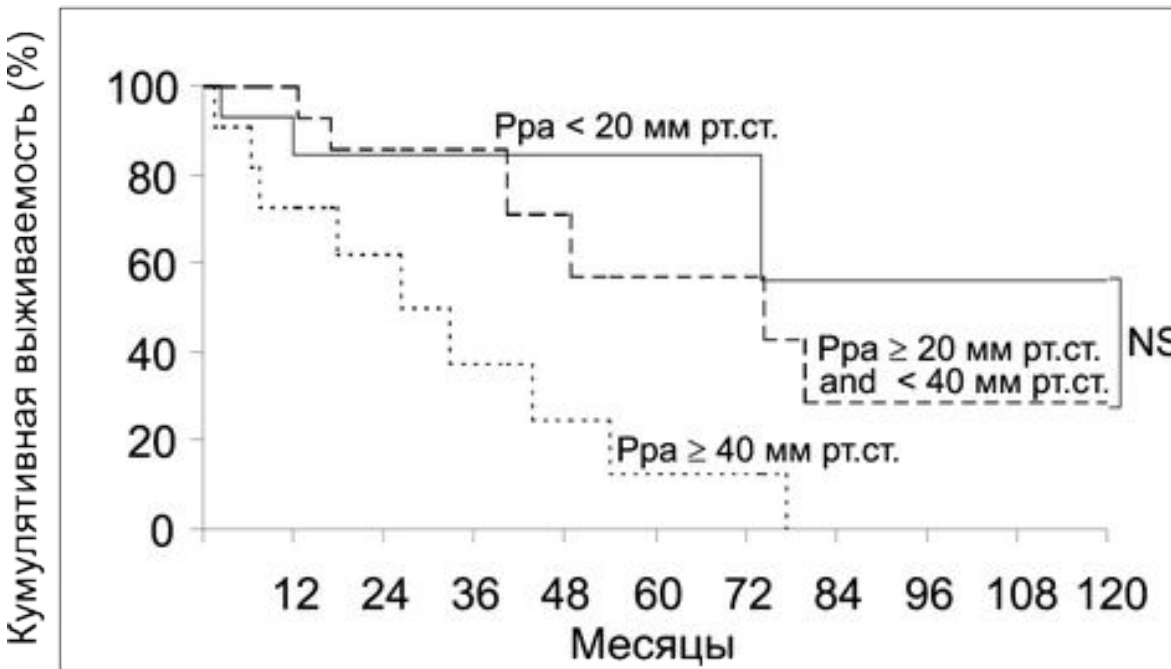
(группа 3: ЛГ, вызванная заболеваниями легких)



Thabut G. et al. Chest 2005; 127: 1531-1536

Прогноз

(группа 3: ЛГ, вызванная заболеваниями легких)



При ХОБЛ наличие ЛГ ассоциировано с более коротким периодом дожития* и частыми обострениями**.

ЛГ является неблагоприятным прогностическим фактором при ИЗЛ и наиболее важным предиктором смертности***.

p < 0,01

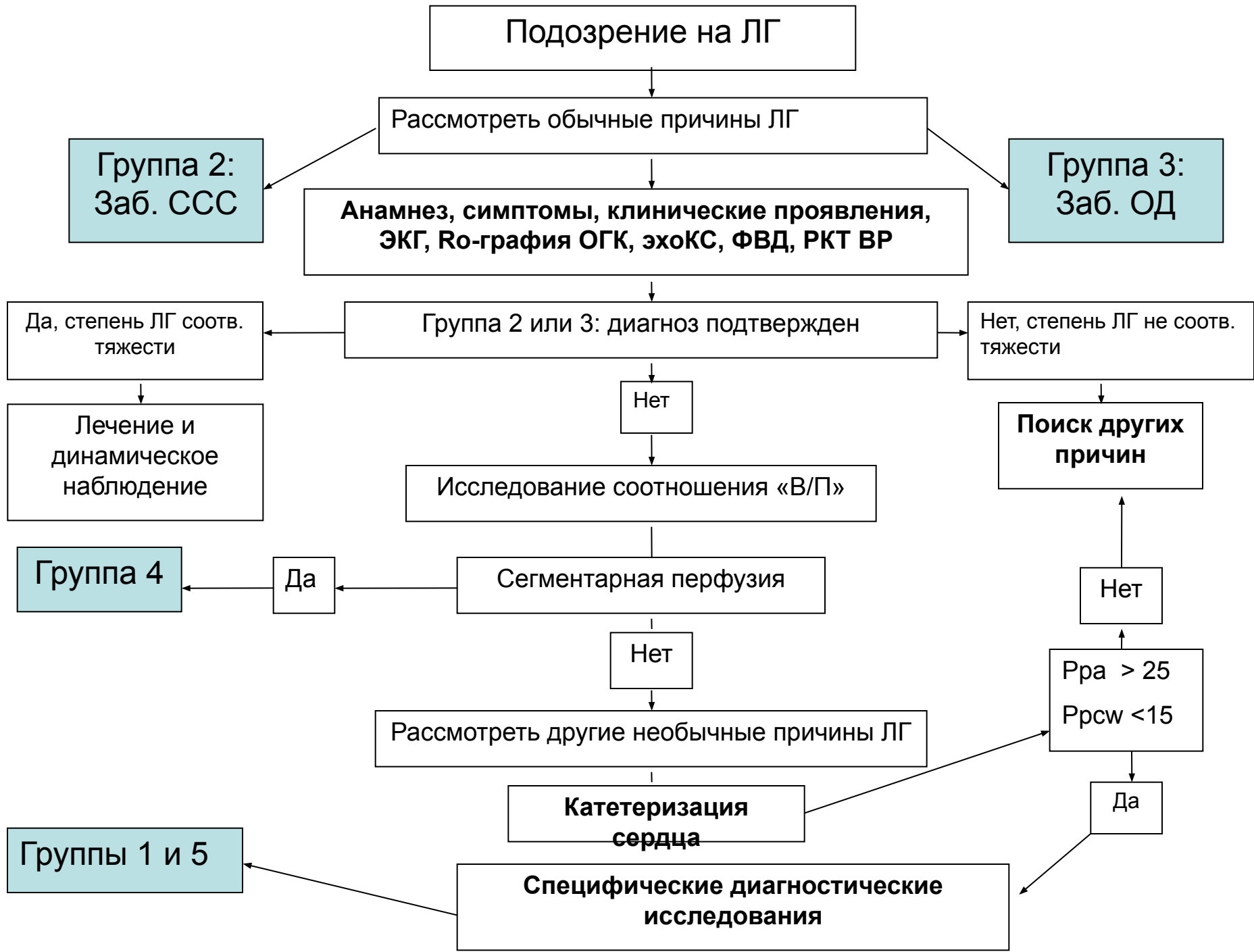
NS

Chaouat A. et al. AmJRCCM 2005; 172: 189-194

*Oswald-Mammosser M, et al. Chest 1995; 107: 1193–1198.

**Kessler R, et al. Am JRCCM 1999; 159: 158–164.

***Lettieri CJ, et al. Chest 2006; 129: 746–752.



Диагностика

(группа 3: ЛГ, вызванная заболеваниями легких)

Клинические симптомы: ?

Физикальные изменения: ?

Скрининг: эхоКС

Диагностическое значение эхоКС:

- Ниже, чем при ЛАГ.
- Специфичность: низкая.
- Отрицательная прогностическая ценность: высокая.

Показания к эхоКС для скрининга ЛГ при ХОБЛ и ИЗЛ:

- 1) исключение тяжелой ЛГ;
- 2) оценка степени тяжести сопутствующей СС патологии;
- 3) отбор пациентов для проведения катетеризации сердца

* *Arcasoy SM et al. AJRCCM 2003; 167: 735–740;*

***Fisher MR. et al. Eur Respir J 2007; 30: 914–921.*

Диагностика

(группа 3: ЛГ, вызванная заболеваниями легких)

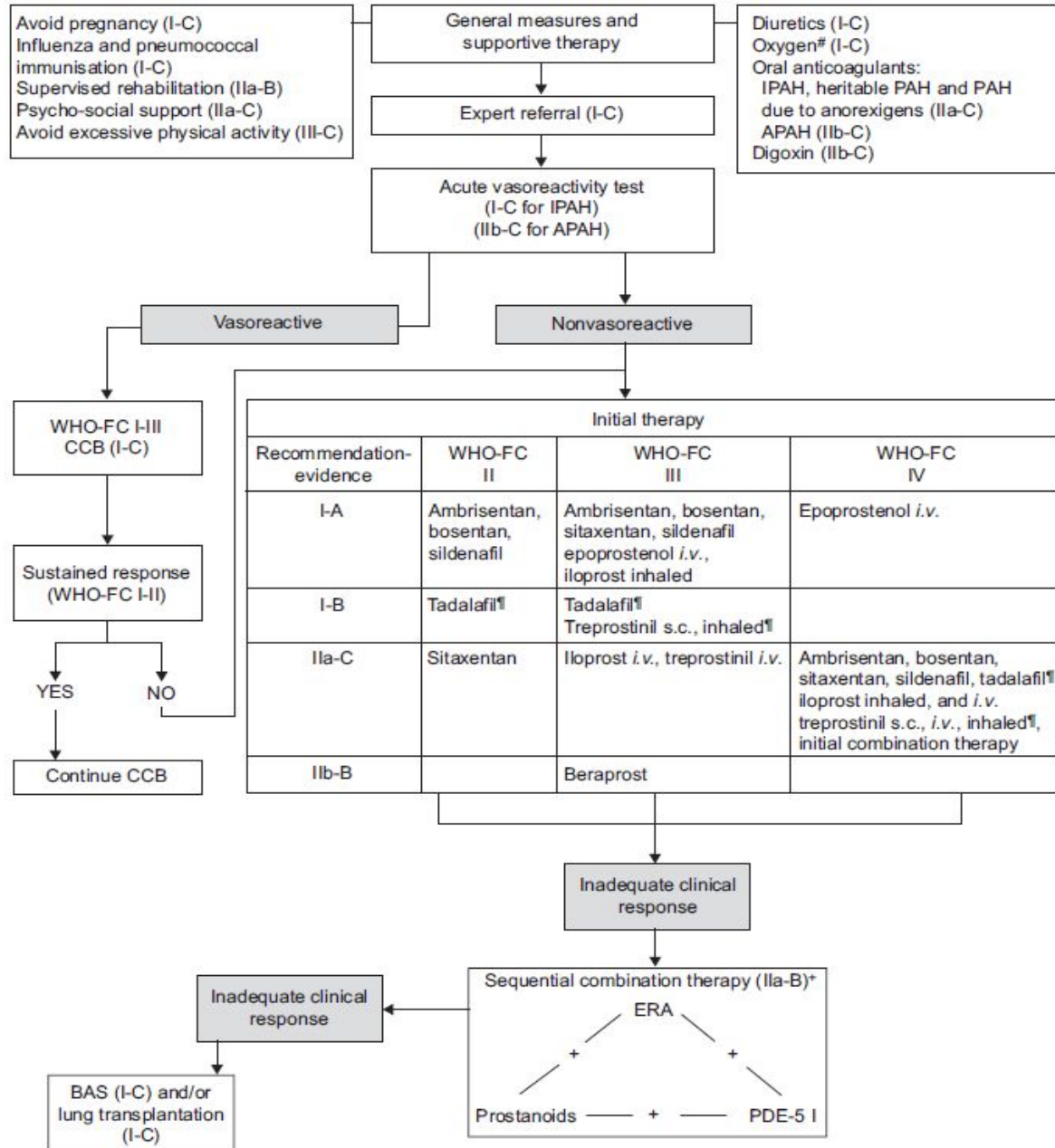
Катетеризация правых отделов сердца – «золотой стандарт» диагностики ЛГ.

Показания к ее проведению при тяжелых формах респираторных заболеваний:

- уточнение диагноза перед хирургическим лечением (трансплантация легких, редукция легочных объемов);
- лица с подозрением на ЛГ перед назначением специфической терапии ЛГ;
- частые эпизоды правожелудочковой недостаточности;
- безрезультатные повторные эхоКС у больных с высокой степенью подозрения на ЛГ.

Алгоритм лечения
ЛГ, основанный на
принципах
доказательной
медицины,
разработан
только для ЛАГ

Лечение



Терапия ЛГ 3-й группы

1) поддерживающая терапия:

- Пероральные антикоагулянты
- Диуретики
- Кислород
- Дигоксин

4) Экспериментальные соединения

2) специфическая лекарственная терапия:

- Блокаторы кальциевых каналов
- Простаноиды
- Антагонисты рецепторов эндотелина
- Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

5) Альтернативные стратегии

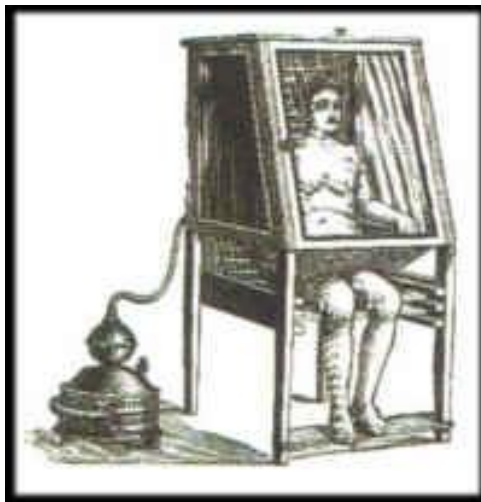
Терапия ЛГ 3-й группы:

1. поддерживающая терапия

1. антикоагулянты



3. кислород



2. диуретики



4. ДИГОКСИН



Наперстянка шерстистая



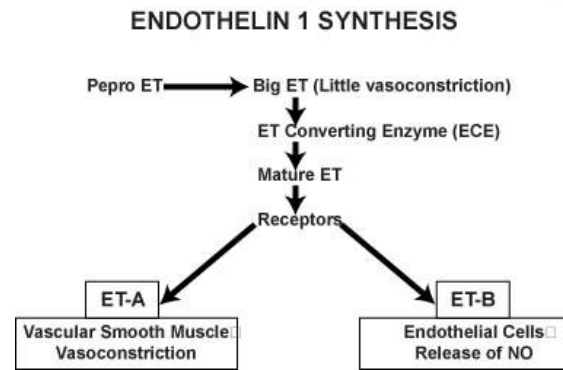
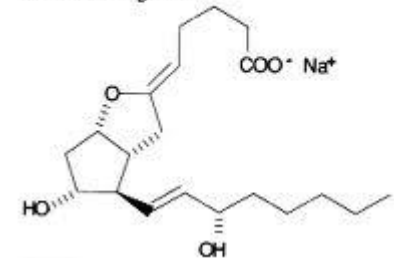
Терапия ЛГ 3-й группы

2. специфическая лекарственная терапия

- Блокаторы кальциевых каналов
- Простаноиды
- Антагонисты рецепторов эндотелина
- Ингибиторы фосфодиэстеразы-5



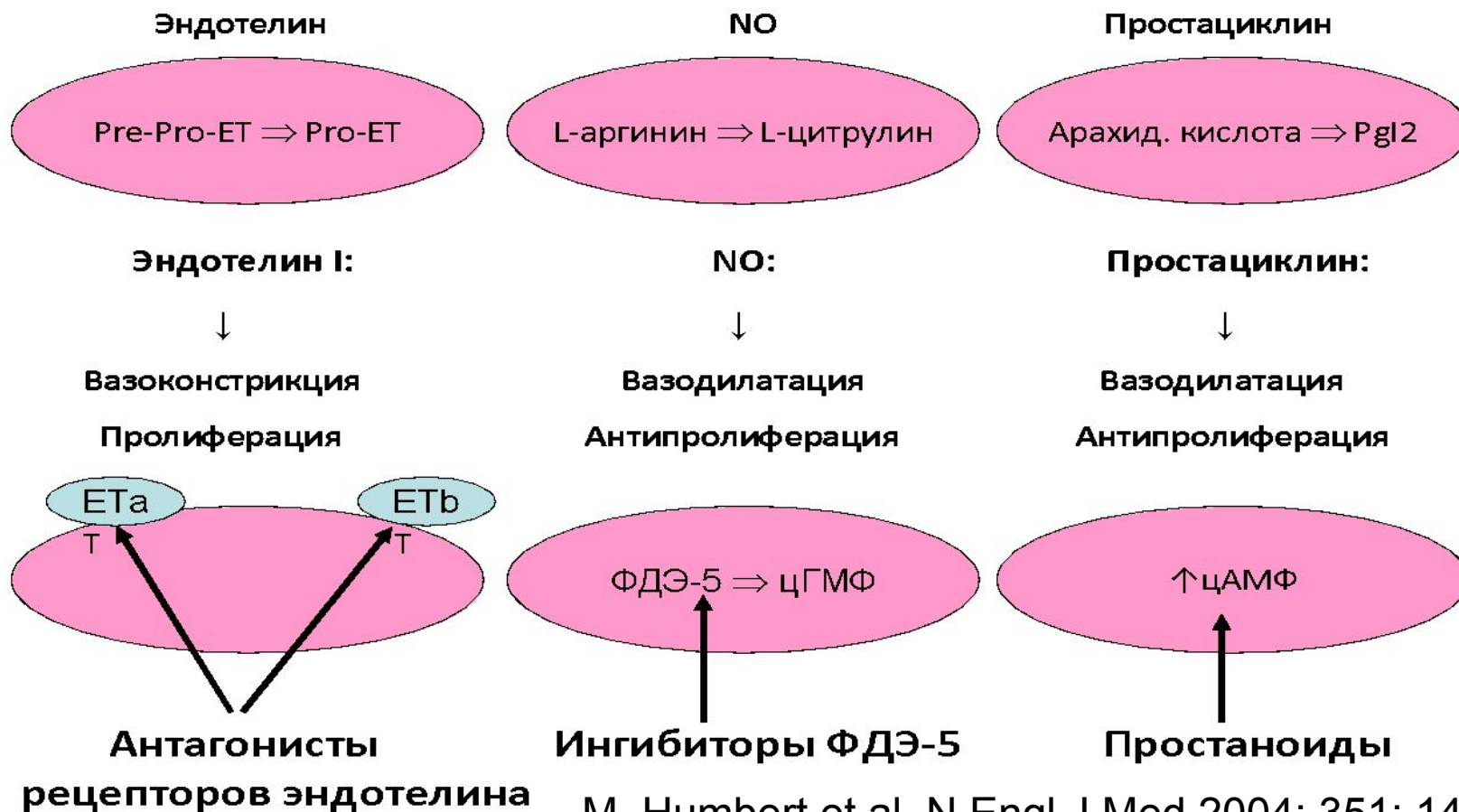
PGI₂ Prostaglandin I₂ (Prostacyclin)



Терапия ЛГ 3-й группы

2. специфическая лекарственная терапия

Основные мишени



Терапия ЛГ 3-й группы

- Сведения о специфической лекарственной терапии недостаточны и состоят из оценки острых эффектов * и неконтролируемых исследований в малых сериях **.

* Ghofrani HA, et al. *Lancet* 2002; 360: 895–900. Olschewski H, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607.

** Alp S, et al. 2006; 19: 386–390. Collard HR, et al. *Chest* 2007; 131:897–899. Gunther A, et al. *Eur Respir J* 2007; 29: 713–719. Madden BP, et al. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 372–376. Rietema H, et al. *EurRespir J* 2008; 31: 759–764.

Терапия ЛГ 3-й группы

- Специфическая терапия ЛГ, являющейся осложнением ХОБЛ и ИЗЛ, должна проводиться с большой осторожностью.
- Существует возможность нарушения газообмена в связи с увеличением дисбаланса «вентиляция-перфузия», вызванным ингибированием феномена гипоксической легочной вазоконстрикции (рефлекс Эйлера-Лильестранда).

Hegewald MJ, Elliott CG. Chest. 2009 Feb;135(2):536-7.

Терапия ЛГ 3-й группы

- Терапией выбора для больных ЛГ при ХОБЛ и ИЗЛ является **длительная кислородотерапия (ДКТ)**.
- ДКТ несколько снижает темпы прогрессирования ЛГ при ХОБЛ. Эффективны длительные (до 12-15 часов в сутки) ингаляции кислорода (2 л/мин.) При этом важно поддерживать сатурацию на уровне не менее 90%.
- Тем не менее, показатели давления в легочной артерии редко возвращаются к нормальным значениям, а структурные нарушения легочных сосудов остаются неизменными.

Терапия ЛГ 3-й группы

- Неясные больные (с одышкой, которую невозможно объяснить легочными причинами, давлением в легочной артерии 40-45 мм рт.ст.), должны быть направлены на специфическую лекарственную терапию ЛАГ.
- Применение терапии ЛАГ у больных ХОБЛ или ИЗЛ с давлением в легочной артерии **менее 40 мм рт.ст.** в настоящее время не рекомендуется, т.к. отсутствуют систематические данные о ее безопасности и эффективности.

**Galie N, et al. Eur Respir J 2009; 34: 1219–1263*

Специфическая лекарственная терапия:

1) Блокаторы кальциевых каналов

Традиционные вазодилататоры используются для лечения ЛГ с середины 80-х гг.:

- нифедипин (120-240 мг/сут),
- дилтиазем (240-720 мг/сут)
- амлодипин (20 мг/сут).

При отсутствии адекватного ответа (достижения ФК 1 или 2) необходима дополнительная терапия.

По данным катетеризации сердца*, положительный ответ демонстрирует лишь небольшая часть пациентов

* Rich S, Kaufmann E, Levy PS. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.
Sitbon O, et al. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.

Специфическая лекарственная терапия:

1) Блокаторы кальциевых каналов



American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 181. pp. 202-203, (2010)
© 2010 [American Thoracic Society](#)
doi: 10.1164/rccm.200911-1723ED

Editorials

Vasodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension

Not Ready for Prime Time!

Marc Humbert, M.D., Ph.D. and Gérald Simonneau, M.D.

Лечение обычными вазодилататорами ЛГ, являющейся осложнением ХОБЛ и ИЗЛ, не рекомендуется.

Buist A.S. et al. Lancet. 2007;370(9589):741–750.

Menezes A.M. et al. Lancet. 2005;366(9500):1875–1881.

Naeije R. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2(1):20–22.

Специфическая лекарственная терапия:

2) простаноиды

- **Простациклин** синтезируется преимущественно клетками эндотелия и вызывает мощную вазодилатацию кровеносного русла.
- Простациклин является самым сильным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и, вероятно, обладает цитопротекторной и антипролиферативной активностью*.
- У больных ЛАГ нарушен метаболизм простациклина, что выражается в снижении экспрессии простациклинсинтазы в легочных сосудах и в появлении в моче метаболитов простациклина**.

*Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 890–896.

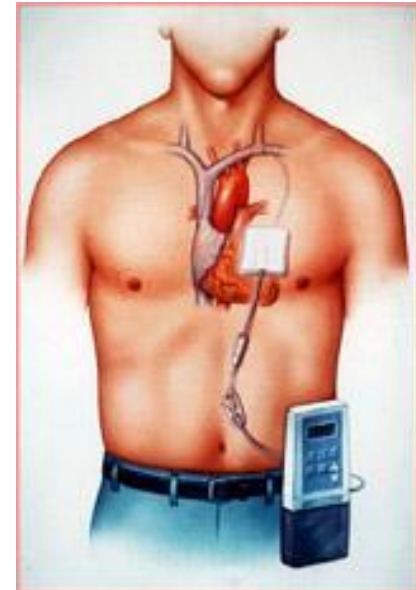
**Galie N, Manes A, Branzi A. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123–137.

Специфическая лекарственная терапия: простаноиды

Эпопростенол (Flolan, Veletri)

- короткий период полураспада (3-5 мин)
- стабилен при комнатной температуре в течение 8 ч. \Rightarrow необходимость непрерывного способа введения через постоянный туннельный катетер.
- Эффективность исследована в трех РКИ.
- Улучшает клинические симптомы, толерантность к физической нагрузке и гемодинамику. Единственный препарат, показавший улучшение выживаемости при ИЛАГ в рандомизированном исследовании *.
- Лечение начинается с 2-4 нг/(кг*мин) с увеличением дозы до 20-40 нг/(кг*мин) или до появления побочных эффектов (приливы, головная боль, диарея, боли в нижних конечностях).

**Barst RJ, et al. N Engl J Med 1996; 334: 296-302*



Специфическая лекарственная терапия: простаноиды

Илопрост (Ventavis, Ilomedin):

- химически стабильный простаглицлин с в/в, пероральным и инг. способом введения.
- скорость в/в введения (доза) 0.5-2 нг/кг/мин.
- разовая доза при ингаляционном применении 2.5-5 мкг.
- Эффективность ингаляционного применения оценена в 2 РКИ: хорошая переносимость, увеличение толерантности к физической нагрузке, клинических симптомов, показателей ЛСС и исходов.



Olschewski H et al. N Engl J Med 2002; 347: 322–329.

McLaughlin VV et al. AJRCCM 2006; 174: 1257–1263.

Специфическая лекарственная терапия: простаноиды

Трепростинил (ремодулин):

- синтетический трициклический бензидиновый аналог эпопростенола, обладающий достаточной химической стойкостью, может вводиться в/в и п/к.
- Эффект изучался в одном из крупнейших мировых РКИ, показавшем улучшение физической работоспособности, гемодинамики и симптомов*. Оптимальная доза 20 - 80 нг/кг/мин. Он более удобен, чем эпопростенол (резервуар для катетера нужно менять каждые 48 ч., а не каждые 12 ч.).

* *Simonneau G, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800–804.*

Берапрост:

- первый химически стабильный пероральный аналог простациклина.
- Два проведенных РКИ** показали нестойкий эффект (до 3-6 мес.) и отсутствие улучшений гемодинамики при обычных для простаноидов побочных явлениях.

** *Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2125.*
Galie N, et al. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1496–1502.

Специфическая лекарственная терапия:

3) антагонисты рецепторов эндотелина

- У больных ЛАГ наблюдается активация эндотелиновой системы в плазме и легочной ткани.
- Эндотелин-1 оказывает сосудосуживающее и митогенное действие, связываясь с 2 различными изоформами рецепторами (А и В) ГМК сосудов.
- Активация рецепторов эндотелина-В приводит к высвобождению вазодилататоров и антипролиферативных веществ (NO и простациклина), которые могут противостоять пагубным последствиям эндотелина-1.
- Несмотря на различия в активности рецепторов А и В, эффективность неселективных и селективных антагонистов эндотелина сопоставима.

Специфическая лекарственная терапия: антагонисты рецепторов эндотелина

Бозентан (Tracleer):

- 1-й препарат этого ряда, пероральный двойной антагонист рецепторов к эндотелину-А и -В.
- Эффективность оценена в 5 РКИ, показавших улучшение физической работоспособности, ФК, гемодинамики, эхокардиографических и доплерографических показателей, и длительности эффекта до клинического ухудшения*.
- Лечение начинают с 62,5 мг/2 раза в день с титрованием до 125 мг/2 раза в день через 4 недели.
- Побочные явления: повышение уровня aminotransferases у 10% больных.

* Channick RN, et al. *Lancet* 2001; 358: 1119–1123.
Rubin LJ, et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
Humbert M, et al. *Eur Respir J* 2004; 24: 353–359.
Galie' N, et al. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.
Galie N, et al. *Circulation* 2006; 114: 48–54.



Специфическая лекарственная терапия: антагонисты рецепторов эндотелина

Ситаксентан (Thelin):

- селективный пероральный антагонист рецептора эндотелина-А.
- Активность оценена в двух РКИ *. Показана большая длительность эффекта и меньший удельный вес побочных явлений со стороны печени (3-5% при дозе 100 мг/сутки).

Однако в 2010 г. препарат отозван Pfizer из-за двух случаев летального отказа печени.

** Barst RJ, et al. Am JRCM 2004; 169: 441–447.*

Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2049–2056.

Специфическая лекарственная терапия: антагонисты рецепторов эндотелина

Амбрисентан (Letairis - USA, Volibris - EU):

- селективный пероральный антагонист рецептора эндотелина-A,
- эффективность оценена в двух крупных РКИ, показавших улучшение симптомов и стойкость эффекта как минимум на 1 год.
- Доза препарата 5 - 10 мг/день.
- Частота побочных явлений со стороны печени 0,8-3%.
- В небольшой группе пациентов, у которых лечение Босентаном или Ситаксентаном было прекращено в связи с нарушениями функции печени, препарат хорошо переносился в дозе 5 мг.

Galie N, et al. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 529–535.

Galie N, et al. Circulation 2008; 117: 3010–3019.

McGoon M, et al. Chest 2009; 135: 122–129.

Специфическая лекарственная терапия:

4) ингибиторы фосфодиэстеразы-5

- Ингибирование фосфодиэстеразы-5 приводит к вазодилатации через NO/ц-ГМФ путь и оказывает антипролиферативное действие. Все три известных ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил и варденафил) обеспечивают значимое расширение легочных сосудов, наблюдаемое через 60, 75-90 и 40-45 мин соответственно *.

* *Ghofrani HA. et al. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1488–1496.*

Специфическая лекарственная терапия: ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Силденафил (Ревацио):

- пероральный селективный ингибитор ФДЭ-5.
- положительные результаты по толерантности к физической нагрузке, симптомам и гемодинамике

А. Д. С. И. А. **

[Am J Respir Crit Care Med. 2010 Nov 1;182\(9\):1206; author reply 1206-7.](#)

Should we administer sildenafil to patients with obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension? No.

[Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M.](#)

Comment on:

[Am J Respir Crit Care Med. 2010 Feb 1;181\(3\):270-8.](#)

В

День.

- Большинство побочных эффектов силденафила были мягкими и связаны с вазодилатацией (головная боль, головокружения, носовые кровотечения).

** Galie N, et al. *New Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.



Специфическая лекарственная терапия: ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Тадалафил:

- применяется 1 раз в день в дозе 5, 10, 20 или 40 мг.
- Препарат в высоких дозах показывает хорошие результаты по толерантности к физической нагрузке, симптомам, гемодинамике и времени до клинического ухудшения ***.

*** Galie` N. et al. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.



Перспективы медикаментозных стратегий лечения ЛГ

- В настоящее время осуществляются **II и III фазы исследований**: NO-независимых стимуляторов и активаторов цГМФ, ингаляционной формы вазоактивного кишечного пептида, непростаноидных агонистов рецепторов простаглицлина, тканевых двойных антагонистов рецепторов эндотелина, ингибиторов тирозинкиназы (тромбоцитарные ингибиторы фактора роста) и антагонистов серотонина.
- В **ранней стадии исследований** находятся: ингибиторы ро-киназы, ингибиторы рецепторов васкулярного эндотелиального фактора роста, ингибиторы ангиопоэтина-1 и ингибиторы эластазы. Стратегии генной терапии изучаются на животных моделях. Доказало свою эффективность лечение стволовыми клетками в монокроталиновой модели на крысах; в настоящее время проходят испытания у больных ЛАГ.

Рекомендации ERS по ЛГ, вызванной заболеваниями легких

Рекомендация	Класс	Уровень доказательности
В качестве скринингового инструмента для оценки тяжести ЛГ рекомендуется эхоКС	I	C
Для уточнения диагноза рекомендуется катетеризация сердца	I	C
Оптимальным лечением ЛГ при сопутствующих респираторных заболеваниях с наличием хронической гипоксемии является ДКТ	I	C
Больным со степенью ЛГ, не соответствующей тяжести заболевания органов дыхания, следует провести РКИ специфическими препаратами для ЛАГ	IIa	C
не рекомендуется использование специфических препаратов для лечения ЛАГ	III	C

Таким образом,

- Лишь небольшая часть больных с профессиональными заболеваниями органов дыхания подлежит специфической лекарственной терапии ЛГ.
- Наилучшей тактикой для специалистов по медицине труда является возможно более ранняя диагностика ЛГ у больных с профессиональной респираторной патологией с последующим рациональным трудоустройством их в благоприятных условиях труда.