

Особенности диагностики и лечения пациента с легочной гипертензией

асс. кафедры госпитальной терапии
к.м.н. Буданова И. В.

- **Легочная гипертензия (ЛГ)** – это группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления с повышением среднего давления в легочной артерии (ЛА) в покое более чем 25мм рт.ст. Приводит к тяжелой правожелудочковой СН и преждевременной гибели пациентов
- Нормальное давление заклинивания легочных капилляров менее 15 мм рт.ст.
- Нормальный или сниженный сердечный индекс

Актуальность

- По совокупным европейским данным реальная распространенность ЛАГ колеблется от 15 до 50 случаев на 1млн в общей популяции
- Минимальная заболеваемость ЛАГ достигает от 2 до 15 случаев на 1млн взрослого населения в год

Подробно изучен патогенез ЛГ, разработана патогенетическая терапия, позволяющая улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ЛГ.

Открытие новых генетических факторов при наследственной ЛАГ.

Российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ (2007г.)

Последняя классификация ЛГ (2008г) утверждена на Международном симпозиуме по ЛГ (США, Калифорния)

Новая версия классификации ЛГ (2013г) на Всемирном симпозиуме в Ницце.

Клиническая классификация (Ницца,2013)

- 1. ЛАГ
 - 1.1 Идиопатическая ЛАГ
 - 1.2 Наследственная ЛАГ
 - 1.3 Связанные с приемом лекарственных и токсических веществ (аноректики, рапсовое масло, циклофосфан, блеомицин, амфетамин. кокаин)
 - 1.4 ЛАГ, ассоциированная с
 - 1.4.1 диффузными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3 портальной гипертензией.
 - 1.4.4 врожденными пороками сердца (синдром Эйзенменгера)
 - 1.4.5 шистозомозом
 - 1.4.6 хронической гемолитической анемией
 - 1.5 Вено-окклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз
- 2. ЛГ, связанные с поражением левых отделов сердца
 - 2.1. Систолическая дисфункция
 - 2.2 Диастолическая дисфункция
 - 2.3 Поражение клапанов сердца
 - 2.4 Врожденные пороки сердца с поражением левых отделов сердца

- **3. ЛГ при заболеваниях легких/гипоксемии**
- 3.1 ХОБЛ
- 3.2 Инфекционные заболевания легких
- 3.3 Другие заболевания легких
- 3.4 Нарушения дыхания во время сна
- 3.5 Синдром ожирения – гиповентиляции
- 3.6 ЛГ в условиях высокогорья
- 3.7 Аномалия развития легких
- **4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия**
- **5 ЛГ, связанная с различными факторами**
- 5.1 Миелопролеферативные заболевания, спленэктомия, хроническая гемолитическая анемия
- 5.2 Системные болезни: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз легких, нейрофиброматоз, васкулиты
- 5.3 Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, заболевания щитовидной железы
- 5.4 Другие: обструкция сосудов легких при опухолевых поражениях, фиброзирующий медиастинит, ХПН, диализ

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА (СИНДРОМ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА)

Факторы определяющие прогноз

1. Тип: простой (ДМПП (у 4-6%), **ДМЖП** (у 10%), ОАП(у 100 %), аномалия легочных вен; комбинированный.
2. Размеры: малый (при ДМПП менее 2 см, ДМЖП менее 1 см); большой (при ДМПП более 2 см (у 10%), **при ДМЖП более 1см (у 50%)**)
3. Ассоциированные экстракардиальные аномалии.
4. Статус коррекции порока сердца

ПАТОГЕНЕЗ

- Спазм легочных сосудов (альвеолярная гипоксия)
- Редукцию легочного сосудистого русла (эмфизема, пневмосклероз, пневмофиброз)
- Снижение эластичности легочных сосудов;
- Обструкция и облитерация легочных сосудов (тромбоз, пролиферация гладкомышечных клеток)

В основе дисфункция и повреждение эндотелия, нарушение баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами.

Эндотелий подвергается перестройке и теряет способность к нормальной регуляции сосудистого тонуса.

Эндотелиальные клетки - основные регуляторы тонуса мышечного слоя, продуцируют оксид азота (NO), простагландин, имеют рецепторы к эндотелину.

- **Легочное сосудистое ремоделирование** - комплексный процесс, включает клеточную пролиферацию всех слоев сосудистой стенки, гипертрофию, миграцию клеток. каскад необратимых реакций многочисленных цитокинов и хемофакторов, нарушение апоптоза, продукции и деградации межклеточного матрикса.
- Общие черты с опухолевым процессом (активация многочисленных факторов роста: тромбоцитарного, фибробластов, реализация действия через рецепторы тирозинкиназы.

Диагностика ЛГ

Стратегия диагностики ЛГ - комплексное обследование с целью установления **диагноза, клинического класса, типа, оценки функционального и гемодинамического статуса пациента**

1. подозрение на наличие у больного ЛГ

- клинические симптомы:

Одышка

- инспираторного характера
- прогрессивно нарастает

Боли в грудной клетке

Разного характера (ноющие, давящие, колющие, сжимающие)

Разной длительности

Усиливаются при ФН

Не купируются нитроглицерином

Головокружения и обмороки (более чем у 50%), провоцируются ФН.

Характерно появление бледности, затем цианоза лица, конечностей.

Длительность обмороков (от 2-5мин, до 20-25 мин)

Сердцебиение и нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия)

Кашель (у 30%)

Кровохарканье (у10%)

Этапы диагностики

2. верификация диагноза ЛГ

- ЭКГ
- рентгенография органов грудной клетки.
- ЭхоКГ (давление в ЛА: до 50 мм. рт.ст, 50-100 мм. рт.ст, более 100 мм. рт.ст)
- Катетеризация правых отделов сердца

3. Установление клинического класса ЛГ

- функциональные легочные тесты.
- Анализ газового состава крови, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, компьютерная томография, ангиопульмонография.

4. Оценка ЛГ(тип, толерантность к ФН):

- тип: анализы крови (общий, биохимический, иммунологический, коагулограмма, на ВИЧ, Узи внутренних органов)

Функциональная классификация (ВОЗ), адаптированная для больных с ЛГ

Оценка тяжести состояния больных

- 1 ФК. Обычная ФН не вызывает одышки слабости, боли в грудной клетке, головокружения**
- 2 ФК. Отмечается некоторое снижение ФН. Пациенты в покое ощущают себя комфортно. Однако обычная ФН сопровождается одышкой, слабостью, болью в грудной клетке, головокружением**
- 3. ФК. ФН выражено ограничены. Даже небольшая ФН вызывает одышку, слабость, боль в грудной клетке, головокружение**
- 4. ФК. Пациенты не способны переносить любую ФН без появления указанных симптомов. Одышка. Слабость могут присутствовать в покое. Дискомфорт возрастает при минимальной ФН.**

Факторы, влияющие на прогноз больных ЛГ

- ФК (ВОЗ)
- Наличие признаков правожелудочковой СН
- Толерантность к ФН,
- Дистанция в тесте 6-МХ
- Уровень пикового потребления O₂
- ЭхоКГ- параметры
- Наличие перикардального выпота
- Гемодинамические параметры
- Уровень сатурации венозной крови
- Данные ОФП
- Наличие гиперурикемии
- Уровень мозгового натрийуретического пептида
- Содержание тропонина
- Концентрация ЭТ-1 в плазме крови

Лечение

Цель медикаментозной терапии - снижение заболеваемости и смертности больных ЛГ

Задачи терапии:

- улучшить клиническую симптоматику
- повысить толерантность к нагрузкам
- улучшить качество жизни.
- улучшить гемодинамические параметры:
 - сердечный индекс (более 2,4 л/мин/м²)
 - давление в правом предсердии менее 10 мм.рт.ст.
 - снижение общего легочного сосудистого сопротивления более чем на **30%**
 - увеличить время до развития клинического ухудшения

лечение

- **Стандартная терапия ЛГ**

1. Антикоагулянты непрямого действия (варфарин 2,5-5мг. в сут., контроль МНО) или прямого действия (низкомолекулярные гепарины)

Пациенты с ИЛАГ, ЛАГ на фоне системных заболеваний пожизненно варфарин (МНО 1,5-2,5). ЛГ при приеме аноректиков. При ЛГ на фоне хронической тромбоэмболии ЛА (МНО 2,5 -3,0). При ЛГ с традиционными ФР венозных ТЭ (СН, малоподвижный образ жизни)

2. Показаны дезагреганты (аспирин 100 мг/ сут)
3. Кислородотерапия (малопоточная оксигенотерапия) для пациентов с ХОБЛ (парц. давление O₂ в артериальной крови менее 60 мм. рт.ст)
4. ингибиторы АПФ (периндоприл, рамиприл, зофеноприл и др.)
5. антагонисты кальция (специфическая терапия)
6. диуретики (спиронолактон, торасемид, фуросемид, диакарб, этакриновая кислота.)
7. сердечные гликозиды (дигоксин 0,125- 0,25 мг/сут).

лечение

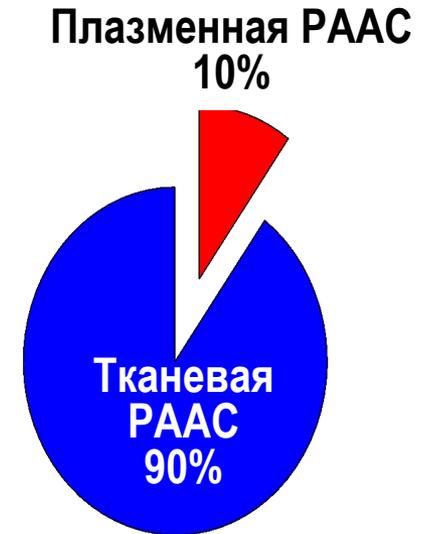
Коррекция легочного сосудистого сопротивления (снижение преднагрузки и постнагрузки на ПЖ):

- **ингибиторы АПФ** через РААС уменьшают образование циркулирующего АТ2 (расширение артерий и вен). Угнетение инактивации брадикинина, стимулятора эндотелиальных факторов расслабления (PGI₂,NO), обладающих выраженным вазодилатирующим и антиагрегантным эффектом, снижают активность САС, ОЦК, снижают повышенное давление в легочной артерии. С компенсированным и декомпенсированным ЛС.
- Периндоприл 2 мг, 4-8 мг.
- **блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция)** – снижают тонус сосудов малого круга кровообращения, способствуют расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают агрегацию тромбоцитов, повышают устойчивость миокарда к гипоксии. Дозы индивидуально, от величины давления в легочной артерии, переносимости.

Периндоприл блокирует оба звена РААС

- Липофильность молекулы иАПФ определяет возможность более полного ингибирования АПФ в организме за счет тканевого сродства.
- Именно с липофильностью связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых ингибиторами АПФ. Коэффициенты липофильности различных иАПФ:

Периндоприл (3,5)
Рамиприл (1,1)
Эналаприл (0,07)
Каптоприл (0,004)
Лизиноприл (< 0,001)



Антагонисты кальция

показания к назначению: декомпенсация правого желудочка выбор за амлодипином
сердечный индекс более 2,1л/мин/ м2
насыщение венозной крови в ЛА более 63%
давление в правом предсердии менее 10 мм. рт.ст.

Таблица 2. Антагонисты кальция при ЛГ

Препарат	Стартовая доза	Доза (мг/сут.) при СДЛА < 50 мм рт. ст.	Доза (мг/сут.) при СДЛА 50-100 мм рт. ст.	Доза (мг/сут.) при СДЛА > 100 мм рт. ст.
нифедипин (пролонгирован.)	20-40	40-60	80-120	120-180
амлодипин	2,5-5	10	12,5	15
лацидипин	2-4	4	4-8	8
исрадипин	2,5-5	7,5-10	10-12,5	12,5-15
дилтиазем	30-60	120-180	180-240	240-360

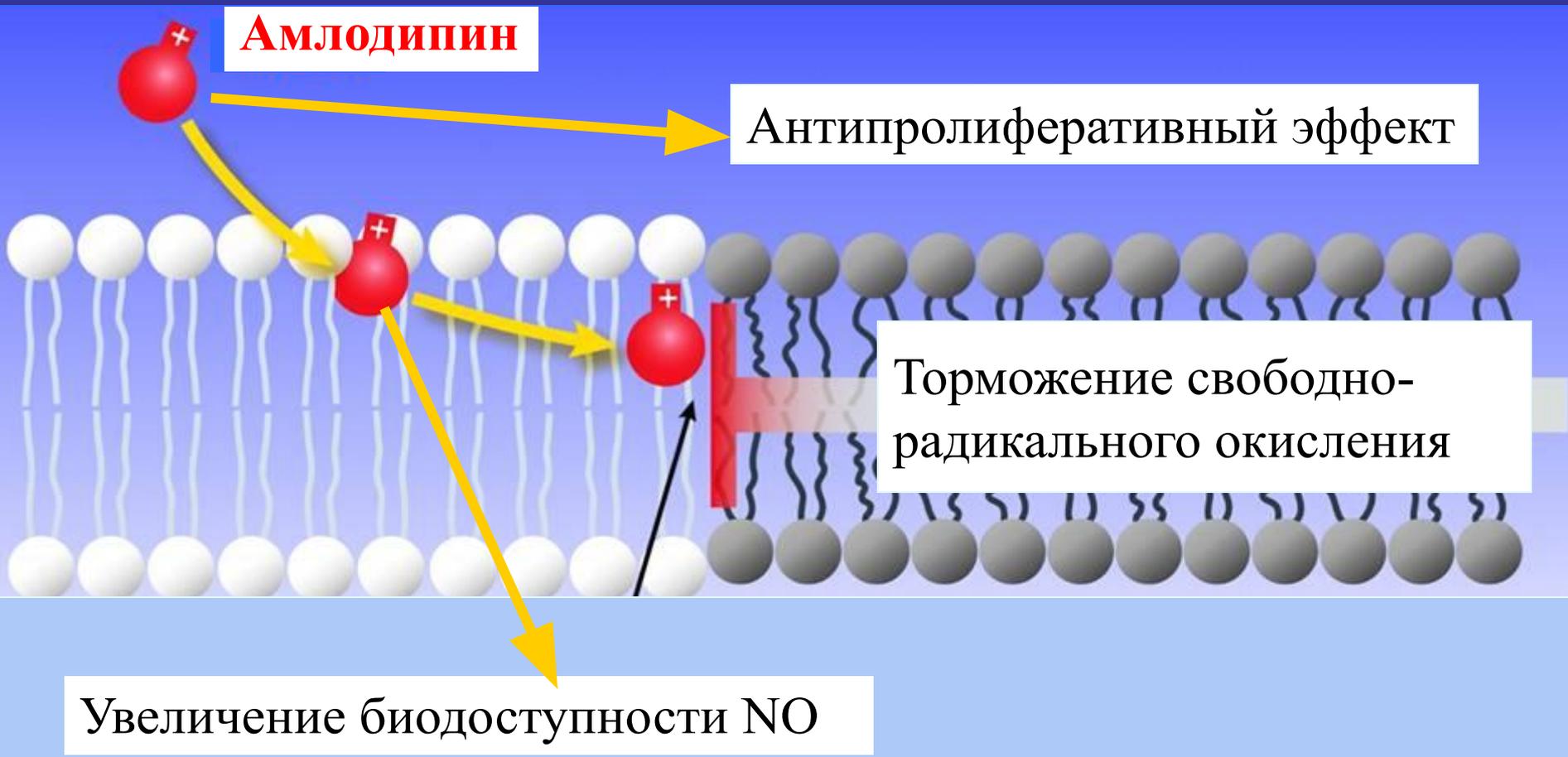
ЭФФЕКТЫ АМЛОДИПИНА, НЕ СВЯЗАННЫЕ С БЛОКАДОЙ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Амлодипин

Антипролиферативный эффект

Торможение свободно-радикального окисления

Увеличение биодоступности NO



Перинева, Дальнева

ПЕРИНЕВА®



№ 90



ДАЛЬНЕВА®



).

патогенетическая терапия

- Современные лекарственные препараты являются не только мощными вазодилататорами, но и имеют антипролиферативный и антиремоделирующий эффекты.
- три патогенетические мишени:



Антагонисты рецепторов эндотелина (ЭТА и ЭТВ или только ЭТА)

Мощный вазодилатирующий эффект, подавляют фиброз, пролиферацию клеток, воспаление – воздействуют на ремоделирование легочных сосудов.

Первое поколение: неселективный - **бозентан (траклир, актелион)** (2006г)

ЛАГ 2-4ФК (идиопатическая ЛАГ, наследственная, на фоне склеродермии, врожденных пороков)

62,5мг-2 раза/сут 4 нед. Далее 125 мг 2 раза/сут



амбризентан – волибрис (5мг,10 мг) с 2012г- высокая пропорция ионизированных форм 99% приводит к ограниченной тканевой пенетрации, селективный)

Второе поколение: маситентан (лучше тканевая пенетрация, двойного действия (ЭТА, ЭТВ) 3 мг, 10 мг\сут. Контроль трансаминаз.

Донаторы NO

- ингаляционный NO (ингаляции 5-6ч курсами 2-3 нед., субстрат для синтеза L- аргинина, ИФДЭ 5, предотвращают деградацию (ц ГМФ) вазодилатация - подавление агрегации тромбоцитов, антипролиферативный эффект
- NO связывается с гуанилатциклазой, больше образуется ц ГМФ

ИФДЭ 5 – селективный препарат - силденафил цитрат (ревацио) 20-80 мг 3 раза\сут с 2011г снижение перегрузки правого желудочка, легочного сосудистого сопротивления.

Активатор гуанилатциклазы –риосигуат, не зависит от исходной концентрации NO. Повышал СИ.

Простагландины

- нарушенная продукция простациклина, вазодилатирующий, цитопротективный, антипролиферативный, антитромботический эффект.
- Использование его аналогов- простаноидов для лечения ЛАГ. Показаны при ЛАГ 3-4 ФК (ВОЗ), при низком СИ, давлении в правом предсердии более 10 мм.
- Первое поколение – **эпопростенол** (длительные в/в инфузии)
- Простогландин E1 в/в кап. 30нг\кг\мин (2-3 нед)
- **Второе поколение:** трепростенил п/к местные реакции), илопрост ингаляционно (до 9 раз в сут)- Вентавис, берапрост (пероральный) при краткосрочном применении (12 недель). Новая форма трепростенила для приема 2 раза в сутки с замедленным освобождением. Идиопатической, семейной, обусловленной заболеваниями соединительной ткани. действием лекарственных препаратов, хронический тромбоз.
- Новый класс лекарственных препаратов – высокоселективный агонист рецепторов простациклина (IP)- селексилаг, длительно действующий метаболит. Благоприятно на эндотелий, гипертрофия сосудистой стенки и правого желудочка. 800 мг-2 раза\сут. Существенно снижал легочное сосудистое сопротивление (-33%)

Перспективы в лечении

два подхода для улучшения терапии ЛАГ:

- новые, более эффективные и более удобные для применения лекарственные препараты, действуют на установленные мишени;
- лекарственные препараты, которые воздействуют на новые патогенетические мишени, выявленные в результате последних научных исследований
- иматинид – пероральный ингибитор тромбоцитарного фактора роста
- нилотинид- ингибитор тирозинкиназы второго поколения.
- антагонисты рецепторов серотонина
- тергурид- блокирует допаминовые, серотониновые, α_2 -адренорецепторы.

Хирургические методы лечения

- Предсердная септотомия: показания ЛГ 3-4 ФК с частыми синкопе и рефрактерной правожелудочковой недостаточности
- тромбэндартерэктомия
- трансплантация легких и комплекса сердце-легкие

Благодарю за внимание!