

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Выполнила: Жунусова Н. 785 «ВБ»

Легочная гипертензия

- ▣ Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – синдром, развивающийся в результате ограничения потока через легочное артериальное русло, приводящего к повышению легочного сосудистого сопротивления и, в конечном итоге, к недостаточности правого желудочка.

Клиническая классификация легочной гипертензии (DanaPoint, 2008)

- ▣ 1. Легочная артериальная гипертензия (pulmonary arterialhypertension)
 - ▣ 1.1. Идиопатическая
 - ▣ 1.2. Семейная
 - ▣ 1.2.1. BMPR2
 - ▣ 1.2.2. ALK1 эндоглин(*ALK1 – activin receptor kinase 1 gene – активинподобная киназа 1, эндоглин) (с/без наследственной геморрагической телеангиоэктазии)
 - ▣ 1.2.3. Неизвестная
 - ▣ 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами или токсинами
 - ▣ 1.4. Ассоциированная с:
 - ▣ 1.4.1. заболеваниями соединительной ткани
 - ▣ 1.4. 2. ВИЧ-инфекцией
 - ▣ 1.4.3. портальной гипертензией
 - ▣ 1.4.4. врожденными заболеваниями сердца
 - ▣ 1.4.5. шистозоматозом
 - ▣ 1.4.6. хронической гемолитической анемией
 - ▣ 1.5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

- **2. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца**
- 2.1. Систолическая дисфункция
- 2.2. Диастолическая дисфункция
- 2.3. Клапанная болезнь
- **3. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией**
- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие легочные заболевания со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4. Нарушения дыхания во сне
- 3.5. Заболевания с альвеолярной гиповентиляцией
- 3.6. Длительное пребывание в высокогорье
- 3.7. Аномалии развития
- **4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия**
- **5. Легочная гипертензия со смешанными механизмами**
- 5.1. Болезни крови: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
- 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты
- 5.3. Метаболические заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
- 5.4. Другие: обструкция опухолью, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность и диализ

- В патогенезе легочной гипертензии участвуют основные *патофизиологические механизмы*:
- вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности стенок легочных сосудов, облитерация просвета легочных сосудов (тромбоз, пролиферация гладкомышечных клеток)
- В случае первичной легочной гипертензии патологические изменения возникают в стенках дистальных легочных артерий. Определяются гипертрофия меди, пролиферативные и фиброзные изменения интимы (концентрические и эксцентрические), адвентиций с признаками периваскулярной воспалительной инфильтрации и сочетанными повреждениями (дилатация, тромбоз).
- Вместе с тем ведущее значение для развития легочной гипертензии отводится дисфункции эндотелия, обуславливающей нарушение баланса вазоконстрикторов и вазодилататоров, вызывающей вазоконстрикцию и активирующей эндотелийзависимое звено гемостаза. Воспалительные клетки и тромбоциты также имеют важное значение в развитии легочной гипертензии. В плазме крови у пациентов с легочной гипертензией определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах – нарушение метаболизма серотонина.

- Отмечаются слабость, усталость, одышка, кровохарканье, ангинозная боль в области сердца, головокружение, абдоминальный дискомфорт.
- Физикальные признаки включают
- пульсацию слева от грудины в четвертом межреберье,
- увеличение правого желудочка (при значительной гипертрофии и/или дилатации),
- при аускультации сердца – усиление 2 тона во втором межреберье слева, пансистолический шум в случае трикуспидальной недостаточности, шум Грехема – Стилла.
- К признакам правожелудочковой недостаточности относятся пульсация шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Выявляются признаки, характерные для основного заболевания: при эмфиземе легких – «бочкообразная» грудная клетка, изменение дистальных фаланг пальцев – «барабанные палочки» и «часовые стекла», при наследственной геморрагической телеангиоэктазии и системном склерозе – телеангиоэктазии на коже и слизистых, дигитальные язвы и т.д.

- ▣ Электрокардиографическое исследование позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатацию и гипертрофию правого предсердия. Гипертрофию правого желудочка определяют у 87%, а отклонение электрической оси сердца вправо у 79% пациентов с идиопатической легочной гипертензией.
- ▣ Рентгенологическое исследование грудной клетки в 90% случаев идиопатической легочной гипертензии указывает на характерные изменения. Отмечаются :
 - ▣ повышение прозрачности легочных полей на периферии вследствие обеднения легочного рисунка
 - ▣ выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, формирующих II дугу по левому контуру сердца (прямая проекция),
 - ▣ расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца (рис. 3). При рентгенологическом исследовании выявляются изменения легких и сердца, которые могли инициировать развитие легочной гипертензии.



Рис. 3. Прямая и правая боковая рентгенограммы органов грудной клетки при идиопатической легочной гипертензии (ПЖ – правый желудочек)

- Катетеризация правых отделов сердца и острые тесты на вазореактивность выполняются для оценки степени тяжести легочной гипертензии, развившихся гемодинамических нарушений, прогноза эффективности проводимого лечения. В табл. 2 представлены препараты для острого вазодилатирующего теста. При выполнении катетеризации

Таблица 2 Физические параметры.

Препараты для острого вазодилатирующего теста и методика их применения

| Препарат | Пути введения | Стартовая доза | Целевая доза |
|--------------|----------------------|---------------------------------|-------------------|
| Epoprostenol | Внутривенная инфузия | 2 нг/кг/мин в течение 10–15 мин | 2–10 нг/кг/мин |
| Adenosine | Внутривенная инфузия | 50 мкг/кг/мин в течение 2 мин | 50–250 мкг/кг/мин |
| Nitric Oxide | Ингаляционно | – | 10–80 ppm |

Гемодинамические параметры, необходимые для диагностики легочной гипертензии:

- ▣ - Сатурация кислорода;
- ▣ - Давление в правом предсердии и правом желудочке;
- ▣ - Давление в легочной артерии – систолическое, диастолическое, среднее;
- ▣ - Давление заклинивания в легочных капиллярах;
- ▣ - Сердечный выброс/индекс;
- ▣ - Легочное сосудистое сопротивление;
- ▣ - Системное артериальное давление;
- ▣ - Частота сердечных сокращений;
- ▣ - Результаты острого теста с вазодилататором.

▣ **Функциональная классификация легочной гипертензии** проводится по модифицированному варианту классификации (NYHA) сердечной недостаточности (WHO, 1998).

▣ **Класс I** – пациенты с легочной гипертензией без ограничений физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышку, слабость, боль в грудной клетке, головокружение.

▣ **Класс II** – пациенты с легочной гипертензией и сниженной физической активностью. Комфортно они ощущают себя в покое, обычная физическая активность вызывает одышку, слабость, боль в грудной клетке, головокружение.

▣ **Класс III** – пациенты с легочной гипертензией с выраженным ограничением физической активности. Комфортно они ощущают себя в покое, небольшая физическая активность вызывает одышку, слабость, боль в грудной клетке, головокружение.

▣ **Класс IV** – пациенты с легочной гипертензией, не способные проявлять физическую активность без появления вышеперечисленных симптомов. Отмечают признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка, усталость присутствуют в покое, дискомфорт возрастает при минимальной физической активности.

▣ К основным параметрам, указывающим на тяжесть легочной гипертензии и прогноз жизни пациентов, относят признаки правожелудочковой недостаточности, скорость прогрессирования симптомов, синкопе, функциональный класс (WHO), дистанцию при 6-МХ, результаты кардиопульмональных нагрузочных тестов, уровень BNP в плазме крови, показатели ЭхоКГ, гемодинамические нарушения (табл. 3).

▣

- При положительном результате острого теста на вазореактивность назначают блокаторы кальциевых каналов (БКК), эффективность которых при легочной гипертензии показана в клинических исследованиях (уровень доказательности I-C при ФК I-III) (табл. 4). Рекомендованы к применению дилтиазем и дигидропиридиновые БКК, при этом выбор препарата определяет исходная частота сердечных сокращений.

-

Таблица 3

Основные показатели тяжести течения и прогноза при легочной гипертензии

| Детерминанты прогноза | Прогноз лучше | Прогноз хуже |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинические признаки правожелудочковой недостаточности | Отсутствуют | Присутствуют |
| Скорость прогрессирования симптомов | Низкая | Высокая |
| Синкопе | Нет | Да |
| ФК (WHO) | I, II | IV |
| Дистанция 6-МХ | Длинная, > 500 м | Короткая, < 300 м |
| Кардиопульмональный нагрузочный тест | Пиковый уровень потребления O_2 > 15 мл/мин/кг | Пиковый уровень потребления O_2 < 12 мл/мин/кг |
| BNP | Нормальный | Повышен |
| ЭхоКГ | Отсутствует перикардальный выпот | Определяется перикардальный выпот |
| Гемодинамические показатели | Давление в правом предсердии < 8 мм рт.ст., сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м ² | Давление в правом предсердии > 15 мм рт.ст., сердечный индекс < 2,0 л/мин/м ² |

- ▣ Амлодипин (Нормодипин, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) относится к препаратам первого ряда у пациентов с легочной гипертензией и правожелудочковой сердечной недостаточностью. Лечение начинают с малых доз препарата, осторожно проводят титрование до высоких доз (12,5–15 мг/сут), коррелирующих с уровнем среднего давления в легочной артерии). Клинико-гемодинамические эффекты (снижение давления в легочной артерии, уменьшение легочного сосудистого сопротивления) при длительном применении амлодипина наблюдаются у 50% пациентов.
- ▣ В случае отрицательного ответа на острое введение вазодилатора начальная терапия легочной гипертензии проводится простагландинами, антагонистами рецепторов эндотелина, оксидом азота и ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (табл. 5

- ▣ **Простагландины** (Epoprostenolol Poprost, Treprostinil, Beraprost) рассматриваются как перспективная группа препаратов для лечения легочной гипертензии, поскольку они проявляют вазодилатирующие, антиагрегационные и антипролиферативные свойства. Результаты наблюдений за эффективностью применения простагландинов показали, что и в случаях отрицательной острой пробы на вазодилатацию у пациентов, получавших препараты указанной группы, отмечалось улучшение течения легочной гипертензии идиопатической и ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, пороками сердца, ВИЧ-инфекцией.
- ▣ Применение **антагонистов рецепторов эндотелина** (Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan) основывается на экспрессии в легких эндотелина-1, вызывающего вазоконстрикторный и митогенный эффекты, и его роли в патогенезе легочной гипертензии. Длительное назначение препарата продемонстрировало снижение ФК, улучшение толерантности к физической нагрузке, гемодинамических параметров. Появление нежелательных реакций (повышение уровня печеночных ферментов, анемия, задержка жидкости, возможная тестикулярная атрофия и др.) ограничивает назначение антагонистов рецепторов эндотелина.
- ▣ **Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5** (Sildenafil, Tadalafil) применяются у больных с идиопатической легочной гипертензией в случае неэффективности стандартной медикаментозной терапии. Оксид азота назначается ингаляционно в течение 2–3 недель 2–40 ppm в течение 5–6 часов. Применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает гемодинамику и переносимость физической нагрузки. Результаты исследования Sildenafil показали хорошую переносимость и эффективность препарата при легочной гипертензии различной этиологии.
- ▣ В случае неэффективности монотерапии в лечении легочной гипертензии используют комбинированную терапию, назначая два либо три препарата разных групп. Хирургические методы лечения включают баллонную предсердную септостомию и трансплантацию легких либо комплекса легкие–сердце.
- ▣

Таблица 4

Дозы БКК для лечения легочной гипертензии

| Препарат | Начальная доза, мг | Прирост каждые 3–5 дней, мг | Суточная доза (мг) при среднем давлении в легочной артерии | | |
|-----------|--------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|----------------|
| | | | <50 мм рт.ст. | 50–100 мм рт.ст. | >100 мм рт.ст. |
| Нифедипин | 20–40 | На 20 | 40–60 | 80–120 | 120–180 |
| Исрадипин | 2,5–5 | На 2,5–5 | 7,5–10 | 10–12,5 | 12,5–15 |
| Амлодипин | 2,5–5 | На 2,5 | 10 | 12,5 | 15 |
| Лацидипин | 2–4 | На 2 | 4 | 4–8 | 8 |
| Дилтиазем | 30–60 | На 30 | 120–180 | 180–240 | 240–360 |

Таблица 5

Дифференцированная начальная терапия легочной гипертензии

| Класс рекомендаций | ФК II (WHO) | ФК III (WHO) | ФК IV (WHO) |
|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I-A | Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil | Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Epoprostenolol, Iloprost inhaled | Epoprostenolol |
| I-B | Tadalafil | Tadalafil, Treprostinil, Iloprost inhaled | |
| IIa-C | Sitaxentan | Iloprost, Treprostinil | Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Tadalafil, Treprostinil, Iloprost inhaled, комбинированная терапия |
| IIb-B | | Beraprost | |