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 Х, 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 медии, 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, обусловливающей 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.

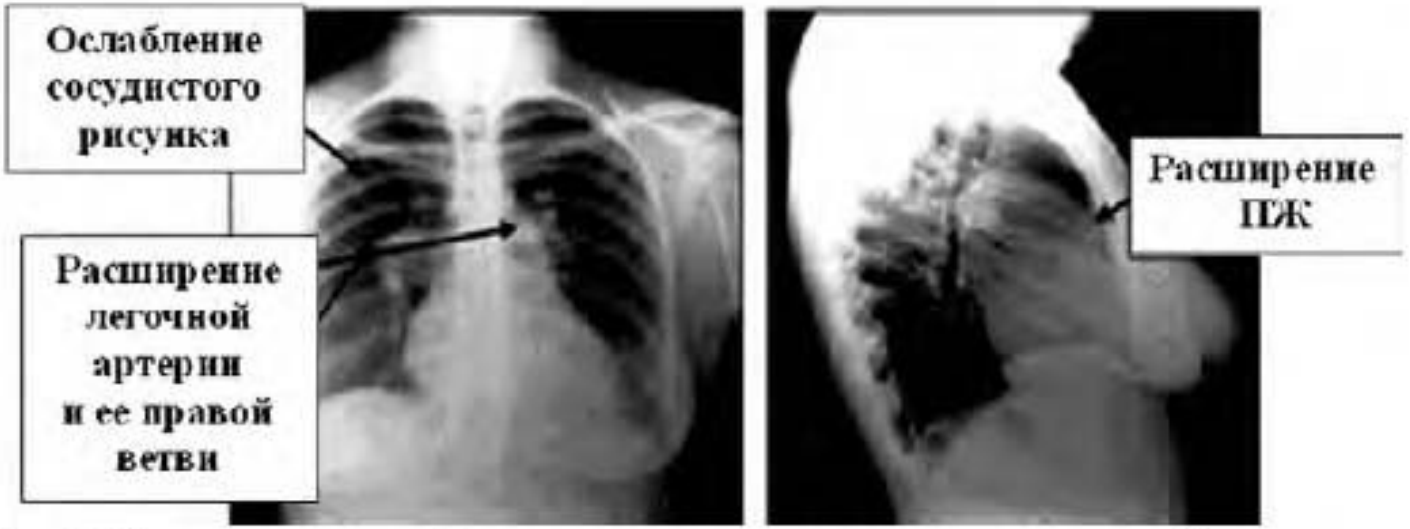

Рис. 3. Прямая и правая боковая рентгенограммы органов грудной клетки при идиопатической легочной гипертензии (ПЖ – правый желудочек)

- *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 ...ические параметры.

Таблица 2

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 >15мл/мин/кг	Пиковый уровень потребления O_2 < 12мл/мин/кг
BNP	Нормальный	Повышен
ЭхоКГ	Отсутствует перикардиальный выпот	Определяется перикардиальный выпот
Гемодинамические показатели	Давление в правом предсердии < 8 мм рт.ст., сердечный индекс ≥ 2,5 л/мин/м²	Давление в правом предсердии >15 мм рт.ст., сердечный индекс < 2,0 л/мин/м²

- 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 вазодилататора начальная терапия легочной гипертензии проводится простагландинами, антагонистами рецепторов эндотелина, оксидом азота и ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (табл. 5

- Простагландины (Epoprostenolol Iloprost, 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	