

**Окружная научно-практическая телеконференция «Избранные вопросы кардиологии»,
г. Салехард, 13-14 мая 2010 г.**

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

проф. С.В. Шалаев

Областной кардиологический диспансер ГЛПУ «Тюменская областная клиническая больница»,
кафедра кардиологии ФПК и ППС «ТюмГМА»



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:

- Группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой СН, преждевременной гибели пациентов

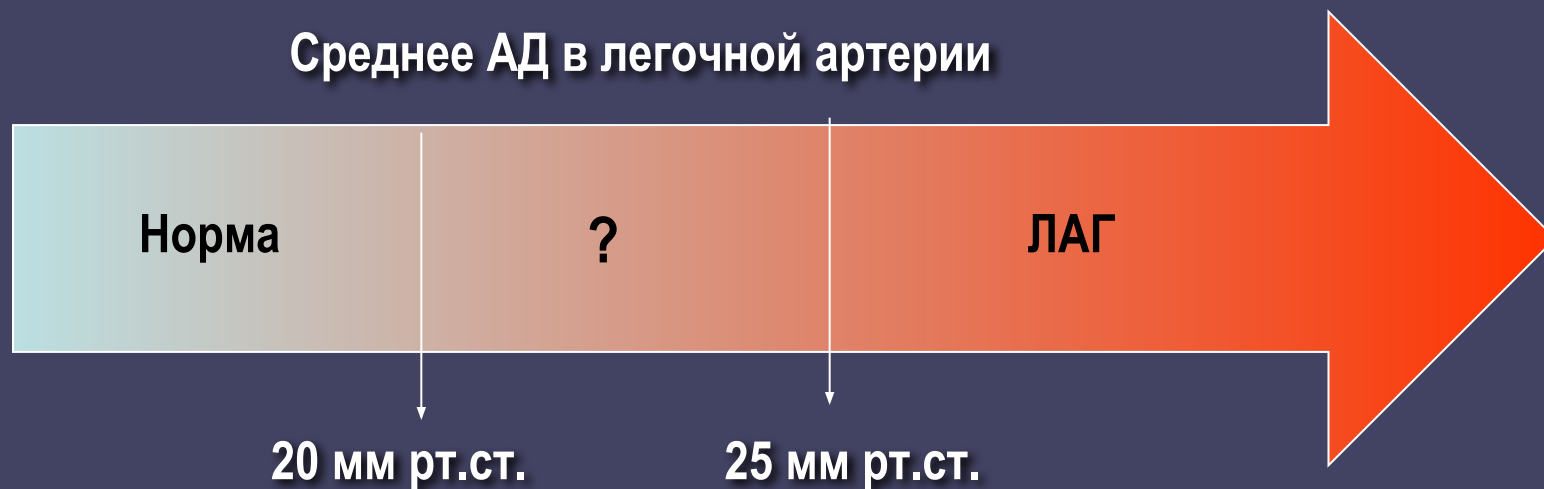
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:

- Среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст. в покое при катетеризации правых отделов сердца (N= 14 ± 3 мм рт.ст., ВГН – 20 мм рт.ст.)

Среднее давление в ЛА > 30 мм рт.ст. при ФН *

* - исключено из «Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension» (2009 г.)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:



КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (Dana Point, 2008)

**Лёгочная артериальная
гипертензия**

**ЛГ, связанная с поражением
левых отделов сердца**

**ЛГ, связанная с заболеваниями
легких
и/или гипоксией**

**ЛГ вследствие хронических
тромботических и/ или
эмболических поражений**

**Смешанные
состояния**

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (Dana Point, 2008)

1. ЛАГ

- Идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ)
- Наследственная ЛАГ
- Вызванная медикаментами и токсинами
- Ассоциированная ЛАГ (АЛАГ):
 - Заболевания соединительной ткани
 - ВИЧ
 - Портальная гипертензия
 - Врожденные заболевания сердца
 - Шистозомиаз
 - Хроническая гемолитическая анемия

- персистирующая легочная гипертензия новорожденных

1# Легочная вено-окклюзионная болезнь и /или легочный капиллярный гемангиоматоз

2. ЛГ, связанная с патологией левого сердца

3. ЛГ вследствие заболеваний легких и /или гипоксемии

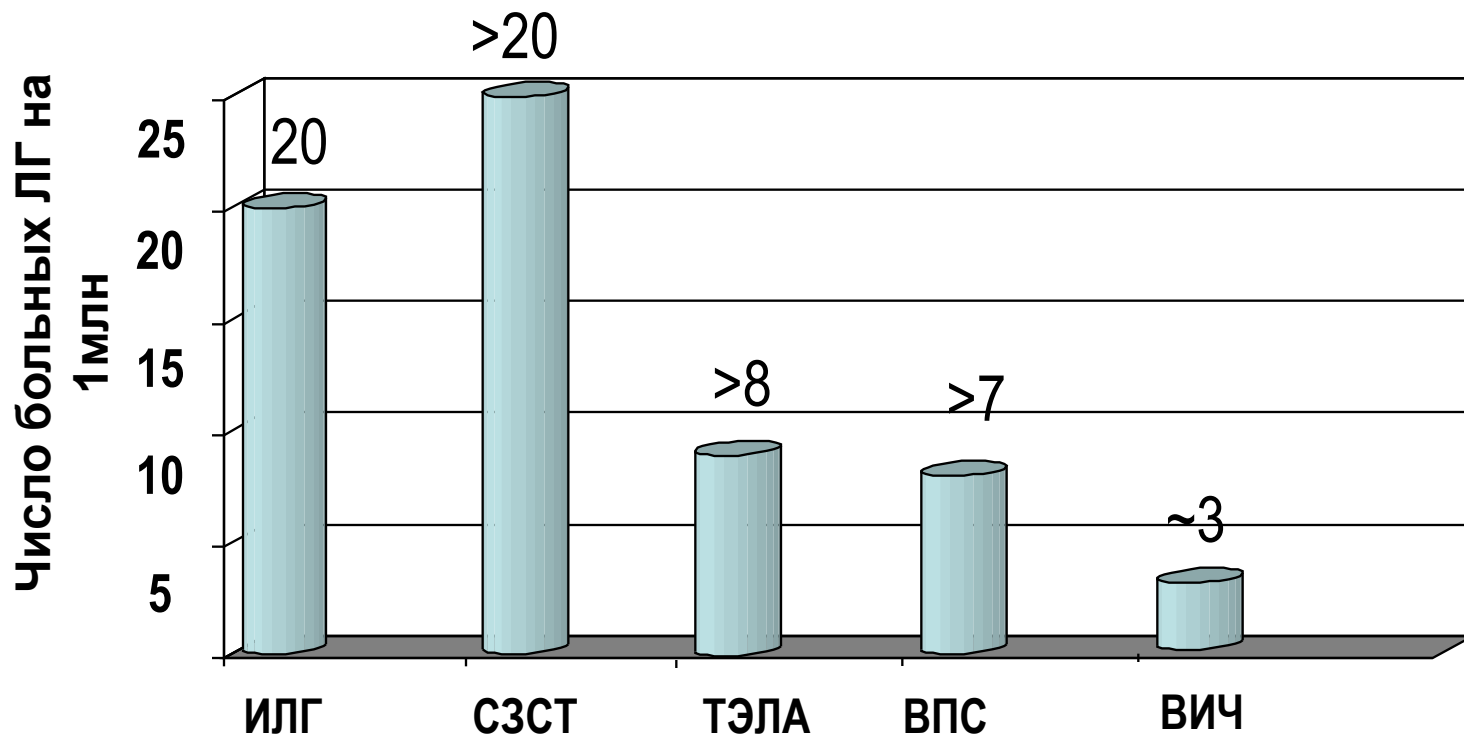
- ХОБЛ
- интерстициальные заболевания легких
- Другие обструктивно-рестриктивные заболевания легких
- Нарушения дыхания во сне
- Альвеолярные гиповентиляционные расстройства
- Длительное пребывание в высокогорье
- Пороки развития

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

5. ЛГ неясного и/или мультифакториального генеза

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Больных ЛАГ : ~ 60 : 1 000 000



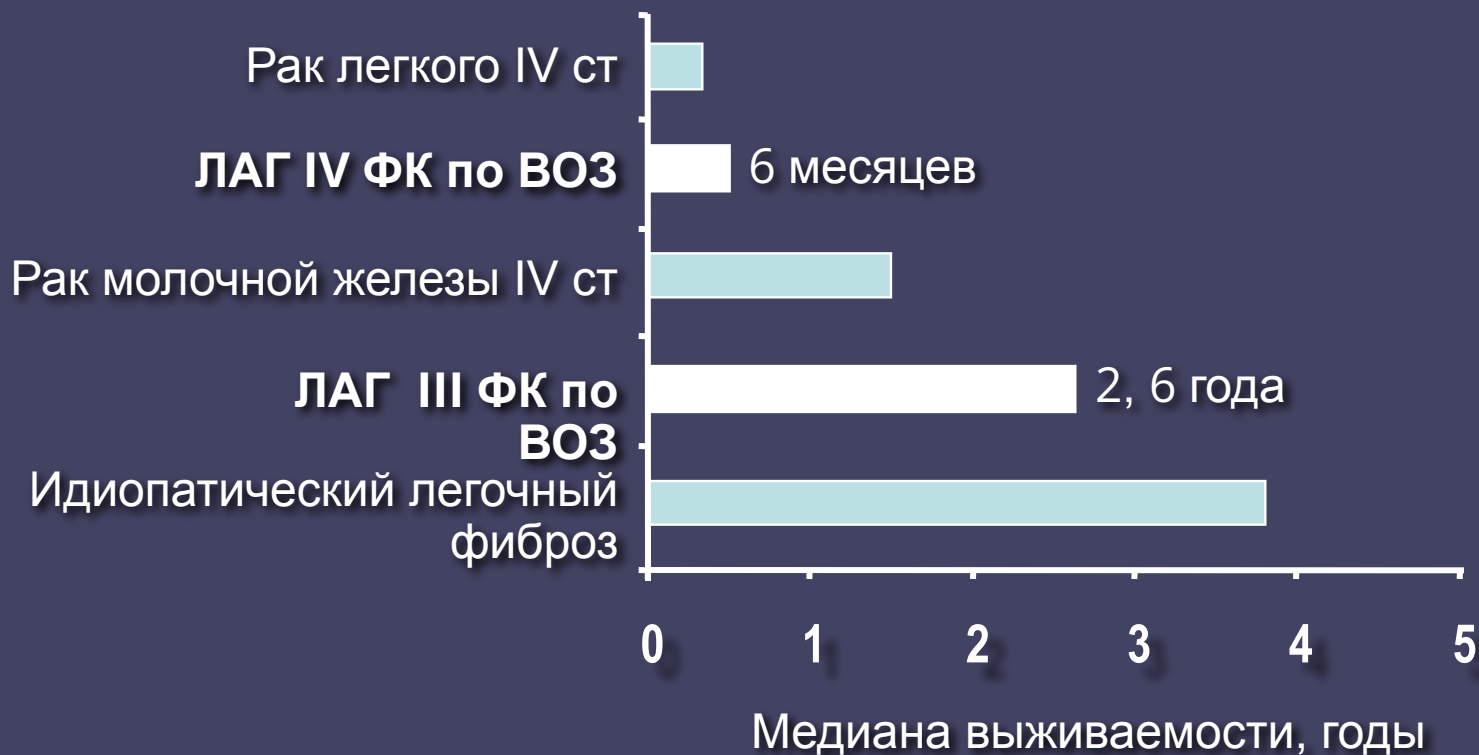
Национальные базы данных Франции* и Шотландии** сообщают о следующей частоте случаев ПЛАГ - 15*- 26-52** на 1 000 000, ежегодно вновь диагностируется от 2,4* до 7,1-7,6** случаев ПЛАГ на 1 000 000/год

* - M. Humbert et al. 2006; ** - A.J. Peacock et al., 2007

СЛОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЛАГ

- Период от дебюта симптомов до установления диагноза ~ 2.5 года
- Поздняя диагностика обусловлена:
 - Неспецифичностью клинических симптомов
 - Трудностями раннего распознавания болезни
 - Сложностью дифференциально-диагностический поиска
- ИЛГ- «диагноз исключения»*
- Очевидна необходимость скрининга в группах высокого риска:
 - Семейная ЛАГ
 - Системные заболевания соединительной ткани
 - Рецидивирующие ТЭЛА
 - ВПС

ЛАГ – ТЯЖЕЛАЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ. ПРИ ОТСУТСТВИИ АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ ЕЕ ПРОГНОЗ СРАВНИМ С РЯДОМ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

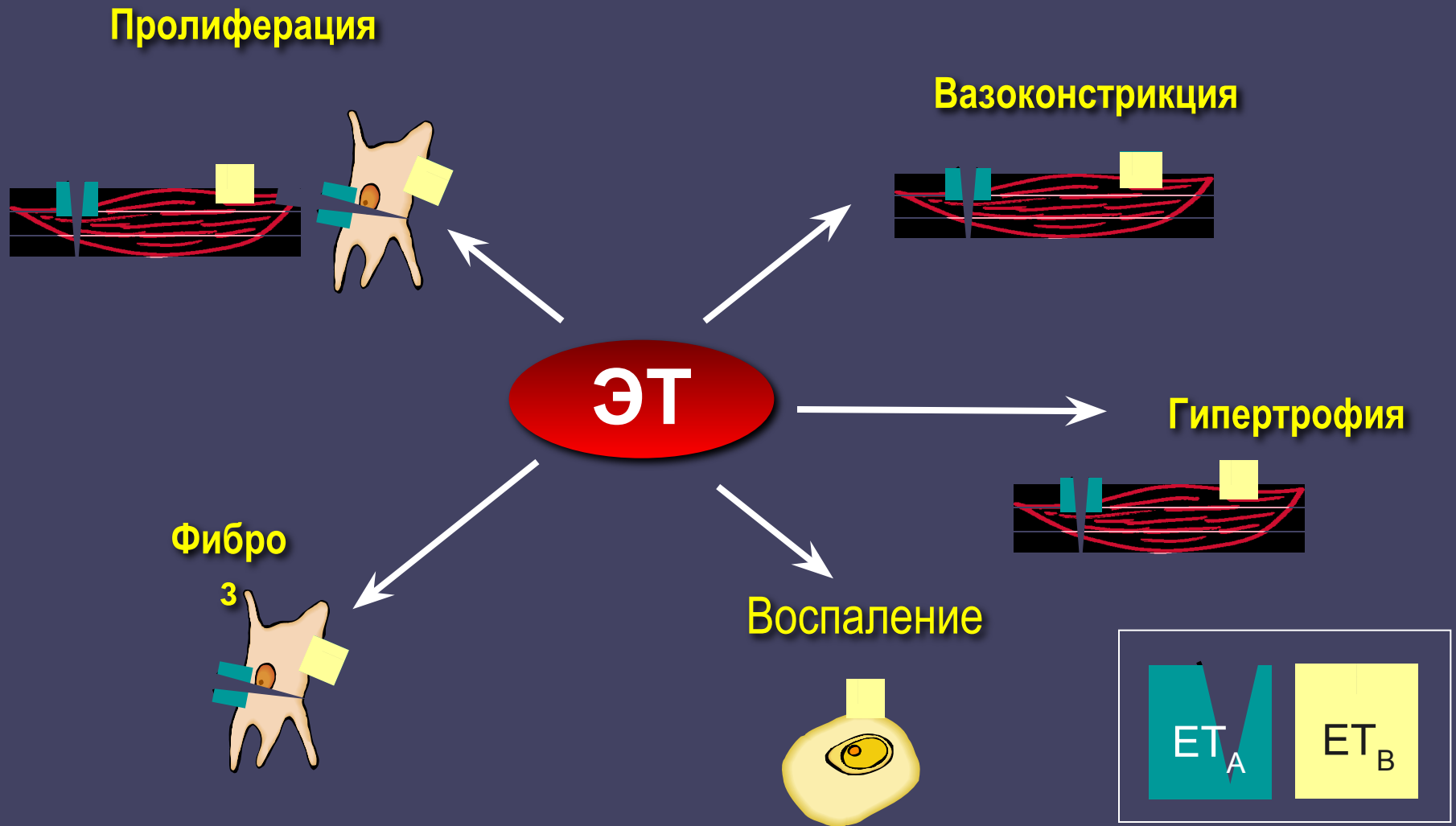


D'Alonzo GE, et al. Ann Intern Med 1991; 115:343-9; Barst RJ, et al. J Am Coll Cardiol 2004; 43:405-75; Kato I, et al. Cancer 2001; 92:9211-9; BJORAKER JA, et al. Am J Resp Crit Care Med 1998; 157:199-203.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЛАГ:

- **Вазоконстрикция**
- **Редукция легочного сосудистого русла**
- **Снижение эластичности легочных сосудов**
- **Облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация ГМК)**

ЭНДОТЕЛИН – КЛЮЧЕВОЙ МЕДИАТОР В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕГОЧНОЙ АГ



ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

- одышка, снижение толерантности к ФН
- усталость
- сердцебиения
- пресинкопальные и синкопальные состояния
- боли в грудной клетке
- отеки голеней и стоп
- гепатомегалия

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КЛАССЫ ЛАГ. КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ

- **ФК I:** Обычные нагрузки не вызывают усугубления имеющихся симптомов ЛАГ
- **ФК II:** Обычная нагрузка увеличивает одышку, слабость, боль в грудной клетке, развитие пресинкопального состояния
- **ФК III:** Значительное ограничение физической активности, минимальные нагрузки усугубляют клинические проявления ЛАГ
- **ФК IV:** Неспособность выполнять даже минимальные нагрузки, симптомы проявляются/усугубляются в покое

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ – МЕТОД СКРИНИНГА ПРИ ЛАГ



ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЛАГ

■ ЛАГ МАЛОВЕРОЯТНА:

- скорость регургитации через ТК $\leq 2,8$ м/с, САД ЛА < 36 мм рт.ст.

■ ЛАГ ВОЗМОЖНА:

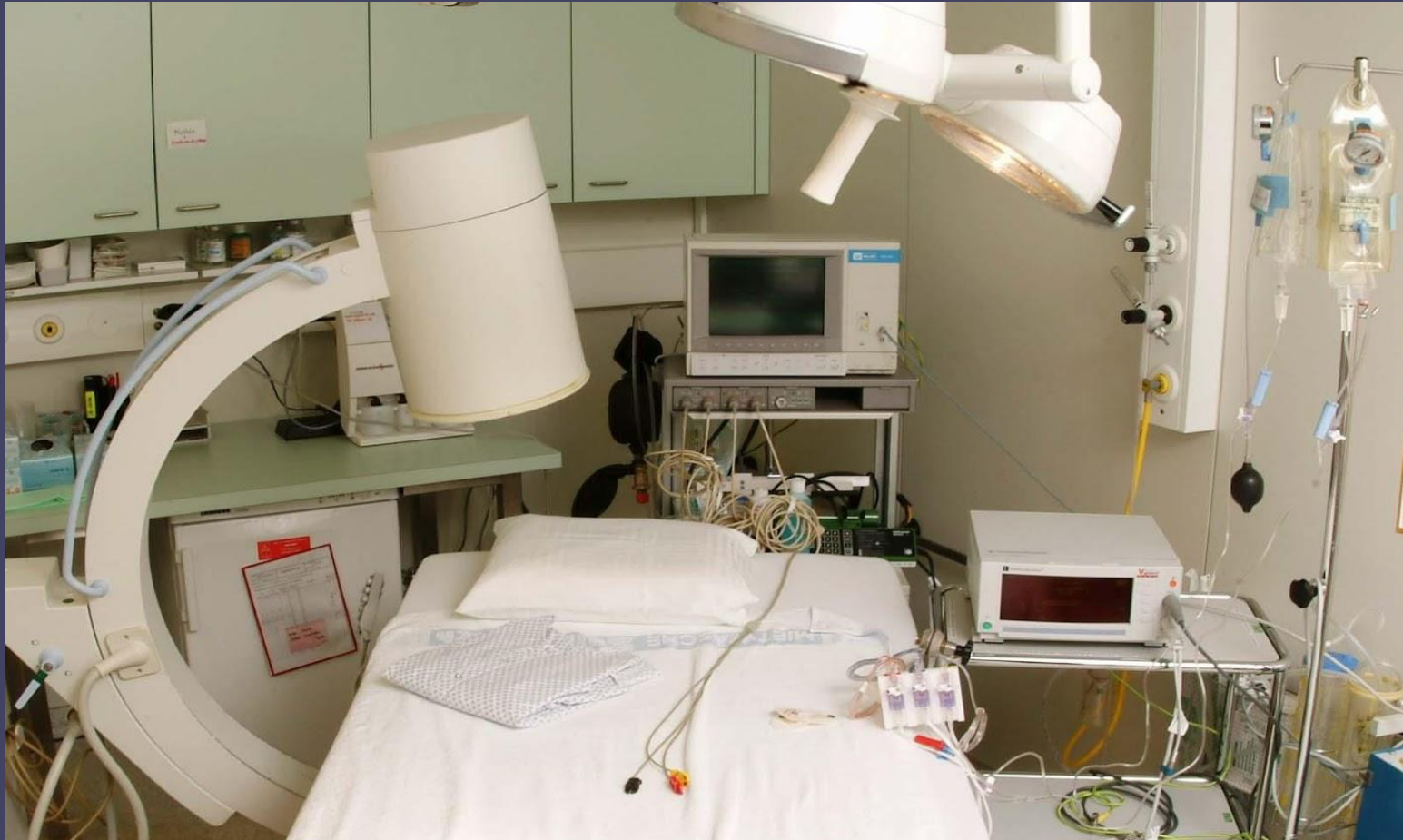
- скорость регургитации через ТК $\leq 2,8$ м/с, САД ЛА < 36 мм рт.ст.,
однако присутствуют другие признаки ЛАГ

~~- скорость регургитации 2,9-3,4 м/с, САД ЛА 37 - 50 мм рт.ст.
независимо от других признаков ЛАГ~~

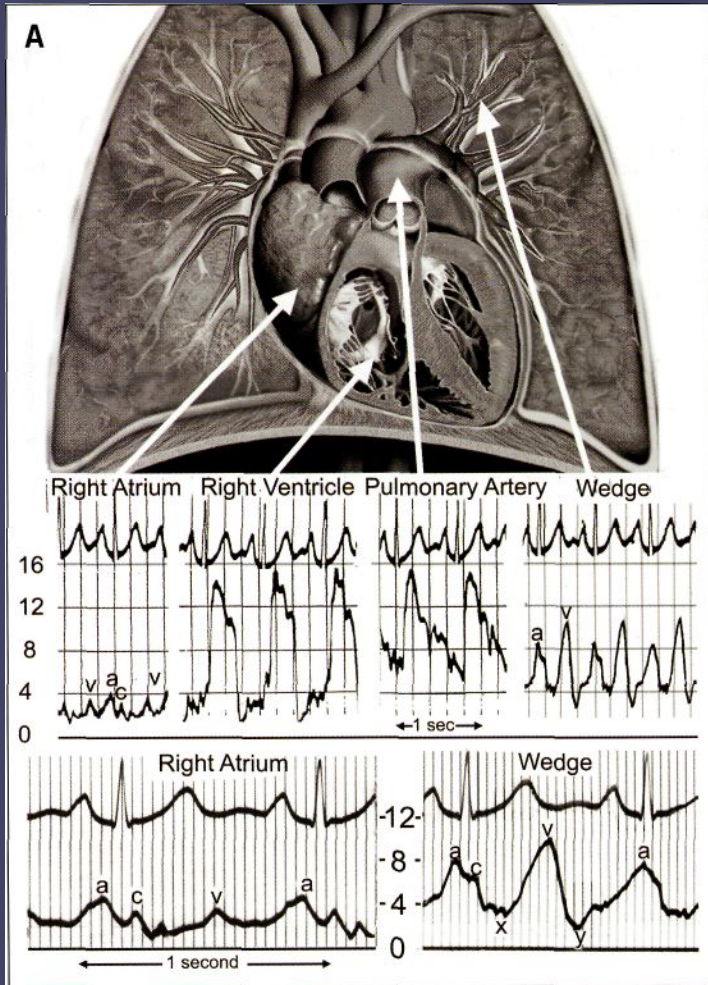
■ ЛАГ ВЕСЬМА ВЕРОЯТНА:

- скорость регургитации через ТК $> 3,4$ м/с, САД ЛА > 50 мм рт.ст.,
~~независимо от других признаков ЛАГ~~

КАТЕТЕРИЗАЦИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДИАГНОСТИКА ЛАГ



ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ:



- Давление в ПП, ПЖ
- Давление в легочной артерии (ЛА)
- Давление заклинивания в ЛА
- Сердечный выброс
(термодилуция, метод Фика)
- Сатурация венозной крови
- Оксиметрия для исключения ВПС
- Оценка вазореактивности

ОСТРЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРОБЫ В ОЦЕНКЕ ВАЗОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ ЛАГ

препарат	путь введения	T 1/2	стартовая доза	Целевая доза	длительность
ПГ E1	в/в	3мин.	5 нг/кг/мин.	до 30 нг/кг/мин.	30-40мин.
оксид азота	ингаляционн ый	15-30 сек.	10 ppm	20-40 ppm	5мин.

Острая фармакологическая проба считается положительной при снижении среднего АД более, чем на 10 мм рт.ст. до достижения абсолютного среднего АД ≤ 40 мм рт.ст. !

ИСТОРИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

1981 г. – трансплантация комплекса «сердце-лёгкие»

1992 г. – применение высоких доз антагонистов кальция

1996 г. – в/в инфузия простагландинов

2000-2003 гг. – применение новых препаратов:

- антагонистов рецепторов эндотелина
(bosentan, sitaxentan, ambrisentan)
- простаноидов (илопрост, берапрост и др.)
- ингибиторов ц-ГМФ-зависимой фосфодиэстеразы 5-го типа
(sildenafil, tadalafil)

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

- Антикоагулянты и дезагреганты
- Кислородотерапия
- Антагонисты кальция
- Простаноиды
- Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
- Антагонисты рецепторов эндотелина
- Сердечные гликозиды, инотропные препараты
- Диуретики

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- ✓ Препарат выбора – варфарин
- ✓ Стартовая доза – 2,5 – 5,0 мг
- ✓ Режим дозирования устанавливается на основании определения МНО
- ✓ У пациентов с ИЛГ, СЗСТ – 1,5-2,0;
при ТЭЛА – 2,0 – 3,0.

Полная доза препарата назначается один раз
после вечернего приёма пищи

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ИЛАГ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАРФАРИНОМ

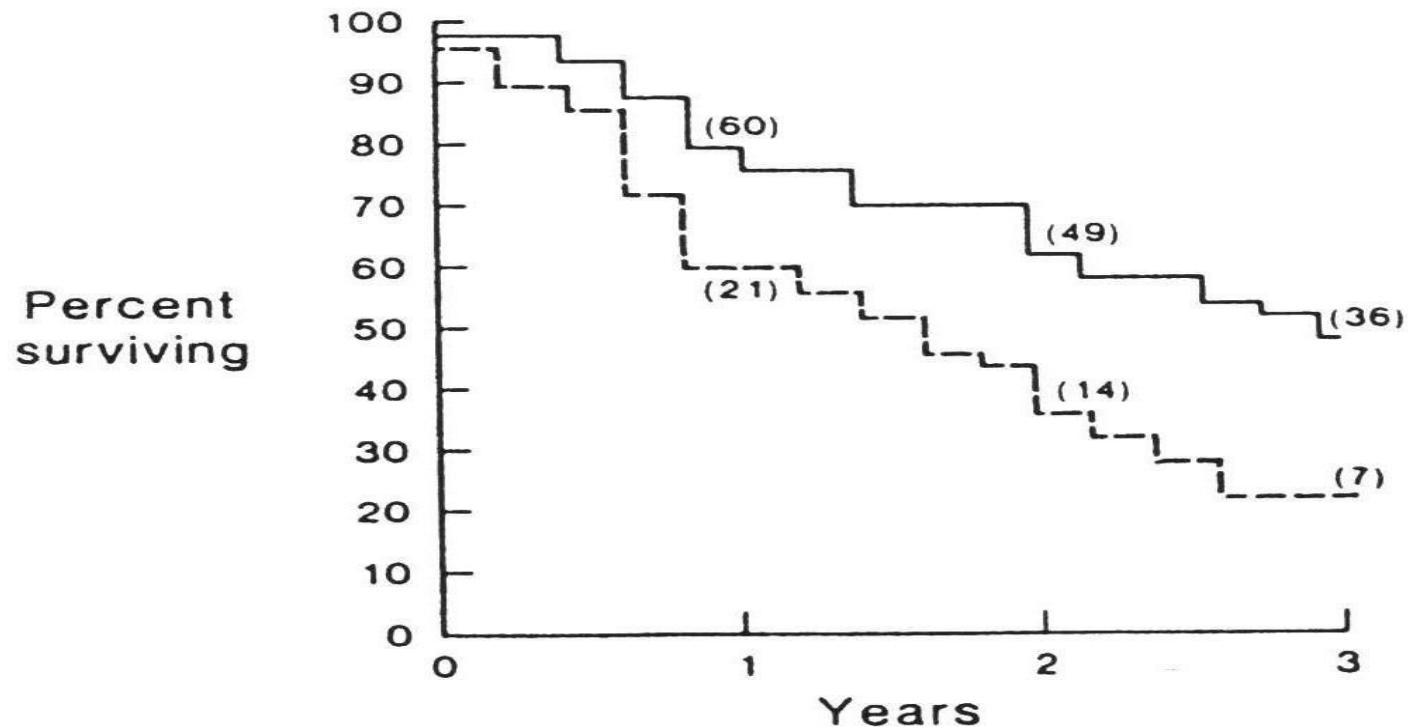


FIGURE 3. Observed survival with and without anticoagulant treatment in patients with primary pulmonary hypertension (those who survived diagnostic catheterization). Survival rate was better among 78 patients who received oral anticoagulants (solid line) than among 37 who did not (dashed line) ($p = .02$, log-rank test). Parentheses enclose numbers of patients living and under observation at end of each year.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ И ДЕЗАГРЕГАНТЫ

Оральные антикоагулянты: Варфарин

Низкомолекулярные гепарины:

в течение 1-го месяца терапии:

эноксапарин 1 мг/кг веса 2 раза в день,

в последующем - профилактические дозы:

эноксапарин 40 мг 1 раз в день

Дезагреганты: аспирин

Терапия АК показана:

- ✓ СИ > 2.1 л/мин/м²
- ✓ Сатурация венозной крови > 63%
- ✓ ДПП < 10 мм рт. ст.
- ✓ Положительный ответ на «острую» пробу (достоверное снижение ДЛА и повышение СВ)

Терапия АК противопоказана:

- ✓ СИ < 2.1 л/мин/м²
- ✓ Сатурация венозной крови < 63%
- ✓ ДПП > 10 мм рт. ст.

Антагонисты кальция

- ✓ Для лечения ЛГ применяются лишь дигидропиридины и дилтиазем!
- ✓ Начало терапии – с малых доз, титрование до максимально переносимых дозировок с учетом степени ЛГ

Успех лечения АК – не более 30-50% от всех пациентов

Антагонисты кальция

препарат	стартовая доза	мг/сут. СДЛА<50	мг/сут. СДЛА 50-100	мг/сут. СДЛА>100
нифедипин (пролонг.)	20-40	40-60	80-120	120-180
амлодипин	2,5-5	10	12,5	15
дилтиазем	30-60	120-180	180-240	240-360

Простагландины

- ✓ Улучшение ФК и выживаемости при постоянном применении у большинства пациентов с ЛГ
- ✓ Очень дороги и неудобны в применении (в/в и п/к), но имеются ингаляционная и пероральная форма)
- ✓ Пока единственный доступный в России – простагландин E_1 , применяется для проведения «острых» проб и для курсового лечения (в течение 21 дня в суточной дозе 60 мкг, начиная с 5-10 нг/кг/мин с увеличением до 30 нг/кг/мин)

Простагландины

Терапия показана!

- ✓ СИ < 2.1 л/мин/м²
- ✓ Сатурация венозной крови < 63%
- ✓ ДПП > 10 мм рт. ст.
- ✓ Отрицательная «острая» проба

Илопрост – стабильный ингаляционный аналог простациклина

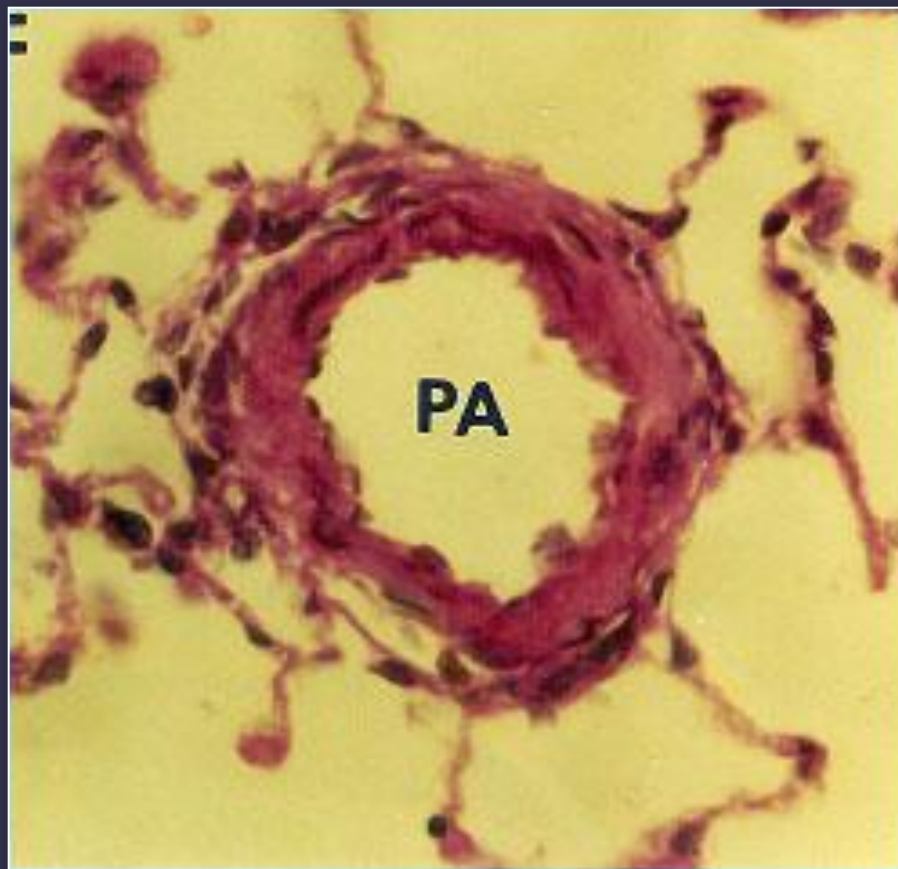
- Уникальный способ применения, позволяющий избежать основных недостатков назначения эпопростенола (головная боль, боль в ногах, диарея, нарушения работы инфузионной помпы) за счёт непосредственного поступления препарата в систему лёгочной вентиляции

	Илопрост	Эпопростенол
1. Период полувыведения, мин	20-25	3-5
2. Дозировка, ng/kg/min	1-5	10-50
3. Кратность назначения	6-9 раз в сутки Ингал. форма	Постоянная инфузия

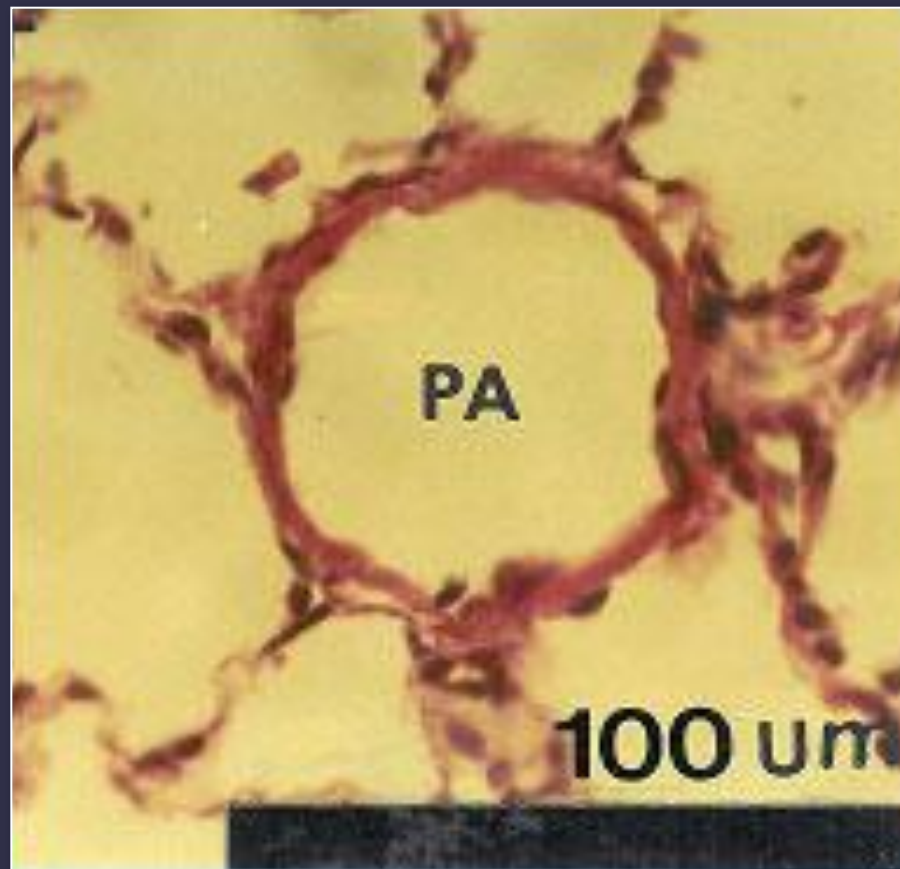
Оксид азота

- ✓ Дёшевый, но возможен лишь ингаляционный путь введения
- ✓ Имеются наблюдения о его успешном применении в течение 9 месяцев и 1,5 лет
- ✓ С лечебной целью назначается курсами различной продолжительности, начиная с дозы 10-20 ppm, постепенно увеличивая до 40 ppm

**БОЗЕНТАН («ТРАКЛИР») УМЕНЬШАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ ГИПЕРТРОФИИ
СТЕНКИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ**

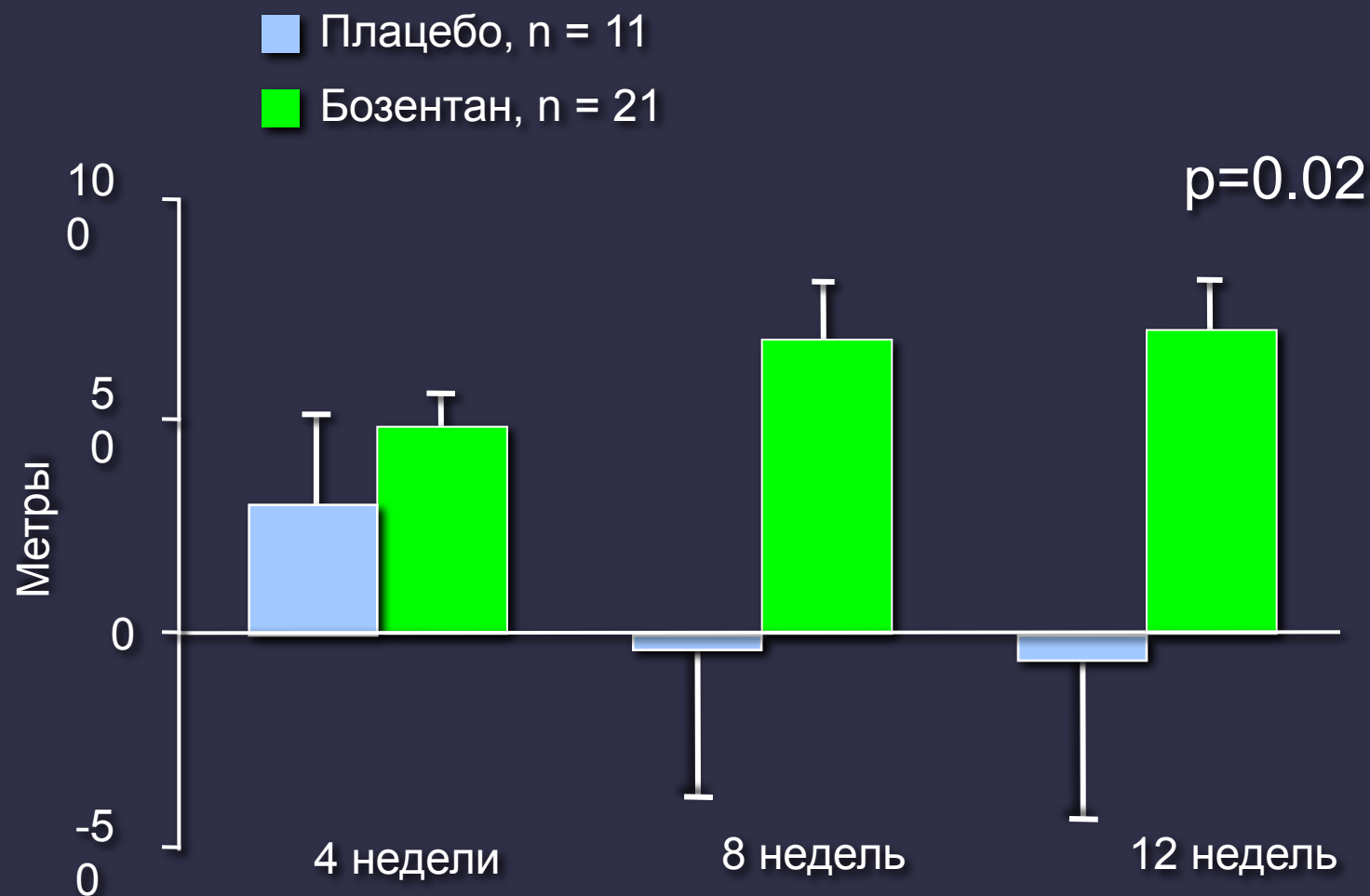


ПЛАЦЕБО



БЕЗЕНТАН (4 недели лечения)

БОЗЕНТАН ДОСТОВЕРНО ПОВЫШАЕТ ТОЛЕРАНТНОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛАГ К ФН В ТЕСТЕ 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 351

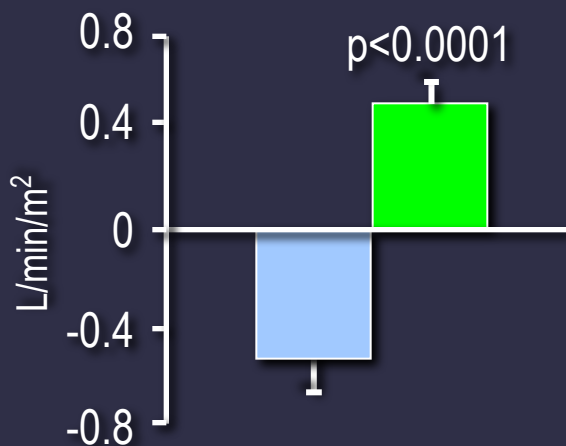


БОЗЕНТАН ДОСТОВЕРНО УЛУЧШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ЛАГ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 351

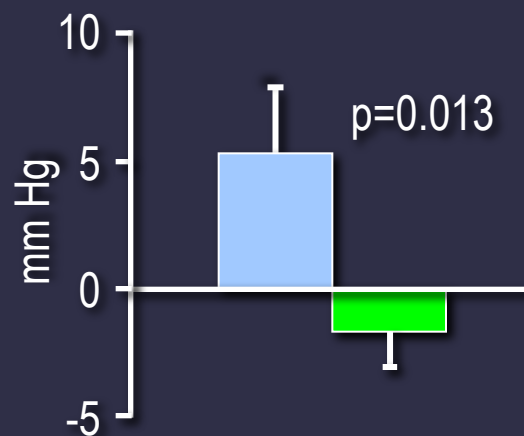
■ Плацебо, n = 11

■ Бозентан, n = 20

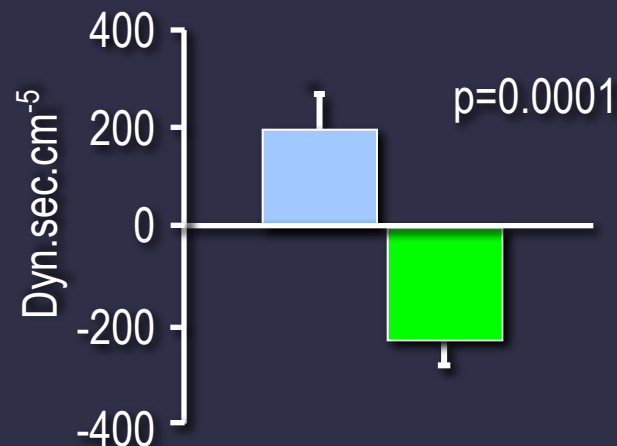
СИ



ДЛА_{ср.}

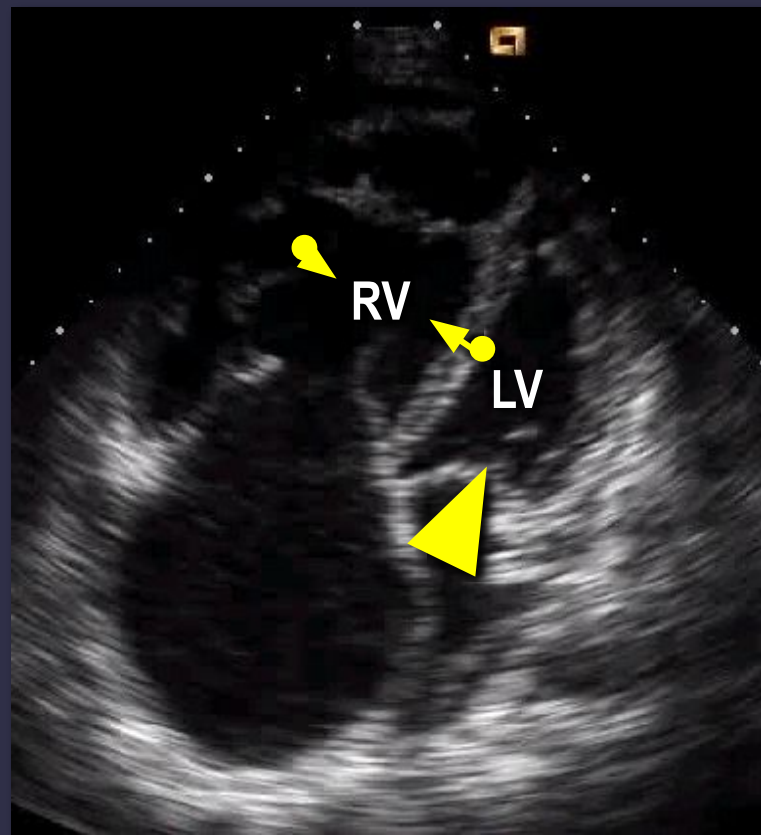


ОЛСС

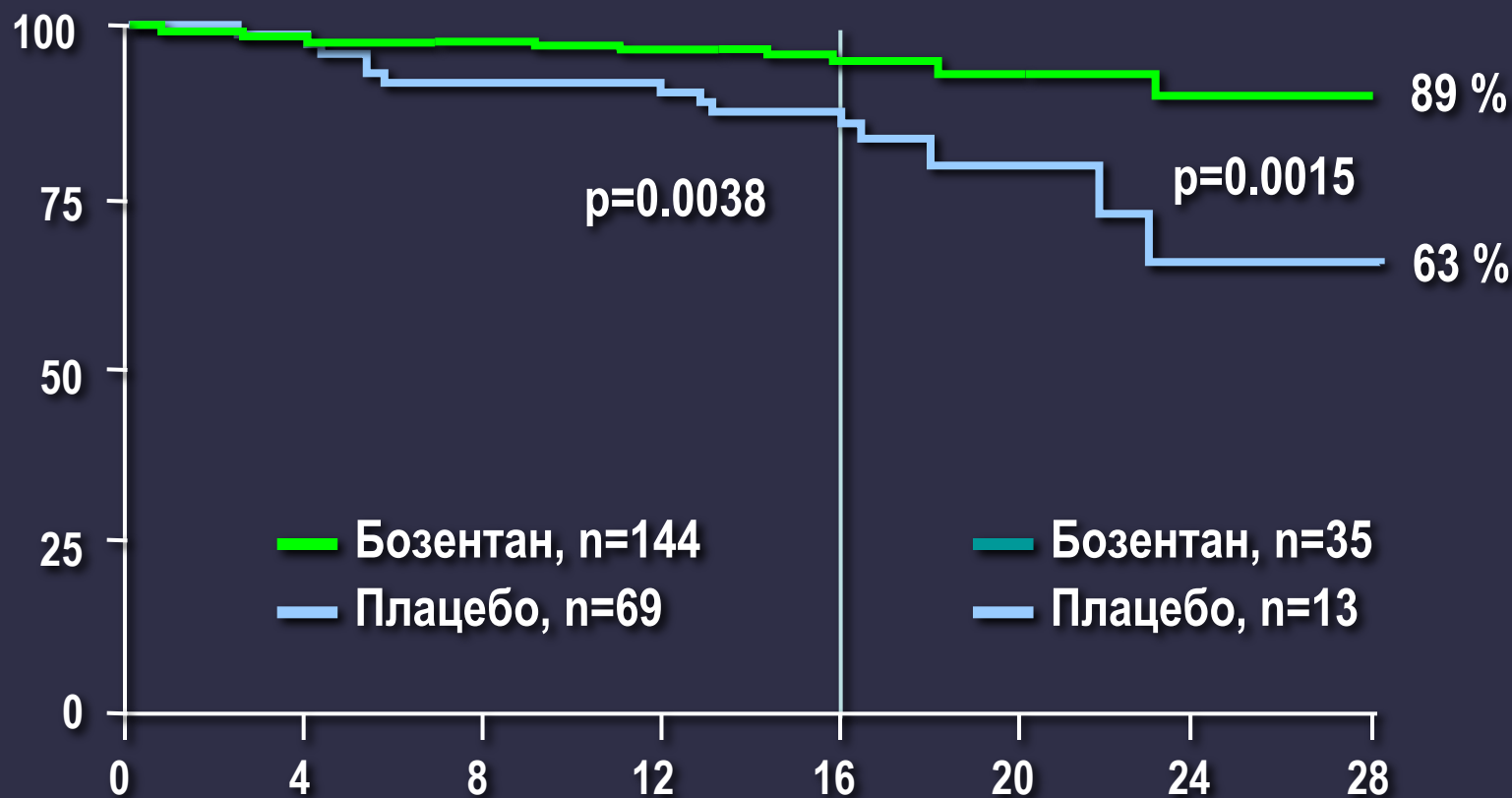


БОЗЕНТАН В ЭХОКГ- исследовании BREATHE 1: ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

- Улучшает глобальную сократимость ПЖ
- Увеличивает раннее диастолическое заполнение ЛЖ
- Уменьшает ремоделирование желудочков сердца
- Динамика заметна к 4 мес. терапии

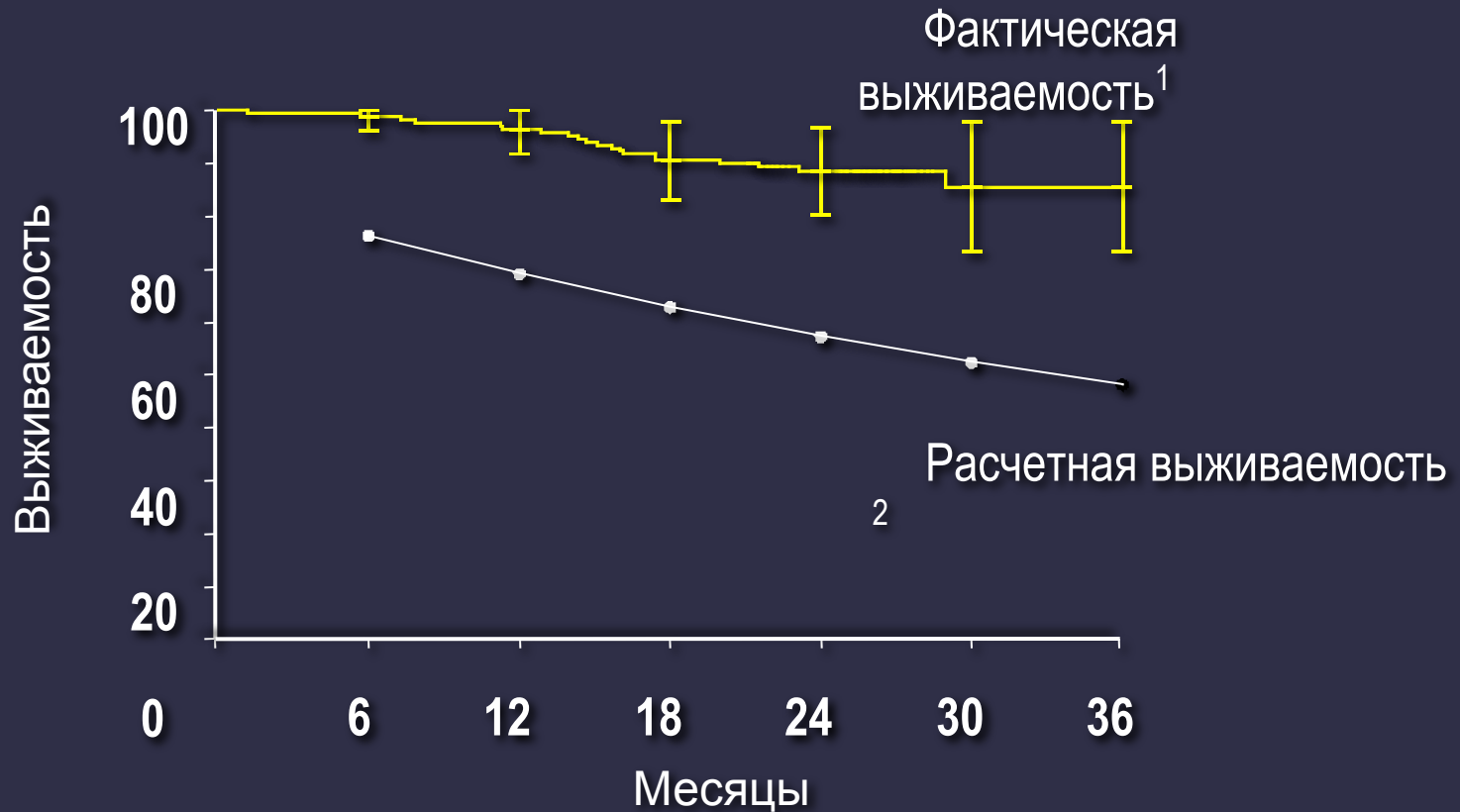


ВРЕАТН-1: БОЗЕНТАН УВЕЛИЧИВАЕТ ВРЕМЯ ДО РАЗВИТИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЛАГ



Время до развития клинического ухудшения (→28 недель)

БОЗЕНТАН ПОВЫШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛАГ

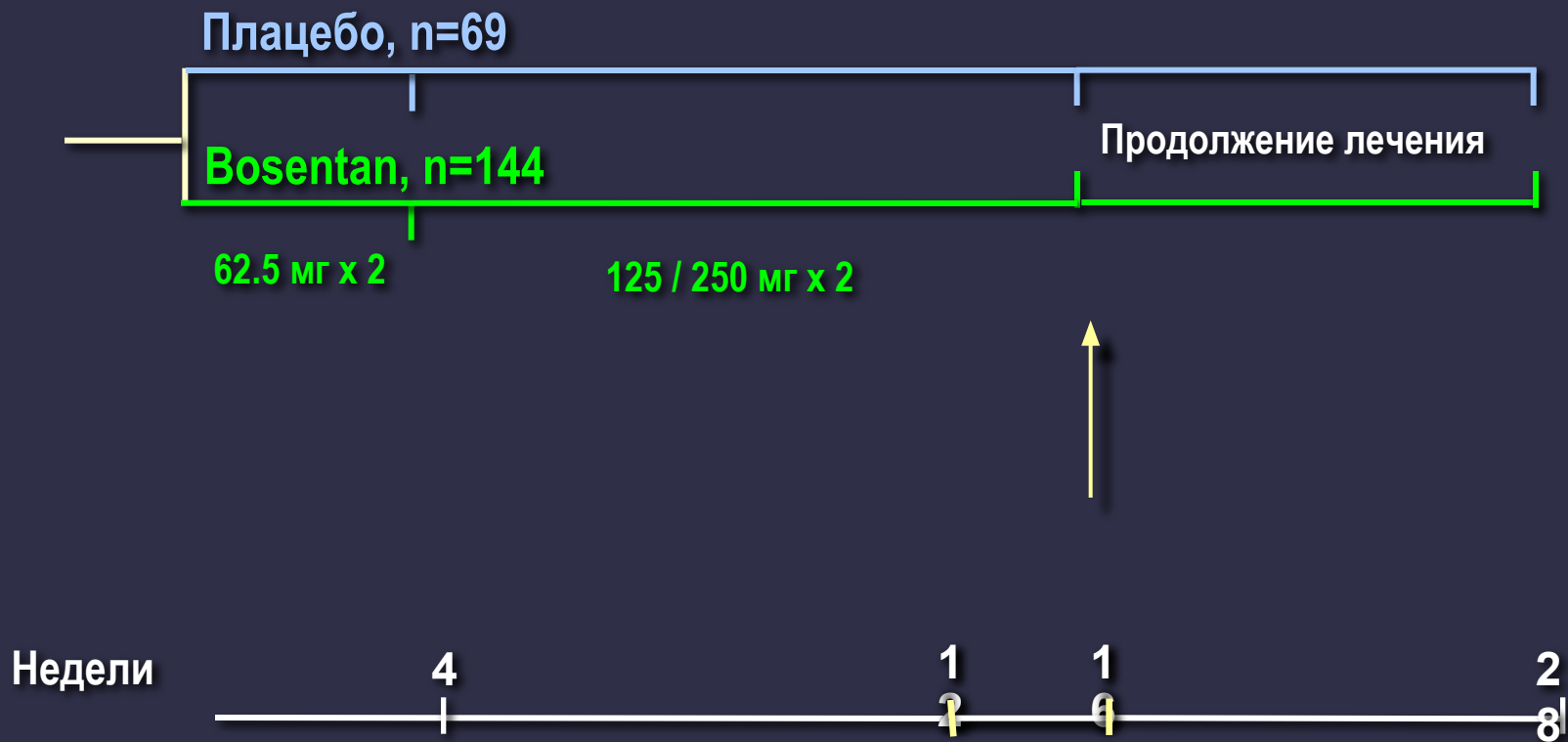


¹ Mc Laughlin et al, Eur Resp J 2005; 25:244-249;

² D'Alonzo et al, Ann Intern Med 1991; 115:343

ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЗЕНТАНА ПРИ ЛАГ

Исследование «BREATHE-1»



БОЗЕНТАН. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ (дозо-зависимые)

- **Снижение уровня Hb, Hct (контроль ч/з 1 месяц, далее каждые 3 мес.)**
- **Повышение уровня печеночных трансаминаз (контроль 1 раз в месяц)**
- **Возможное тератогенное действие (контрацепция)**
- **Головная боль**
- **Гиперемия лица**
- **Отеки ног**
- **Заложенность носа**

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛАГ

- Силденафил («Revatio», Pfizer): 20 мг, 40 мг, 80 мг x 3 раза/день
(«виагра» - 25, 50, 100 мг)
- Тадалафил («Adcirca», Eli Lilly): 40 мг x 1 раз/день
(«сиалис» - 20 мг)

■ Варденафил

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ:

- ◆ одобрены FDA для лечения больных первичной ЛАГ !
- ◆ показаны больным с II-III ФК (ВОЗ)
- ◆ начальные дозы силденафила 20 мг x 3 раза в день с постепенным (ч/з 2 недели) повышением дозы до 240 мг/день
- ◆ наиболее частые побочные эффекты - головная боль, диспепсия, покраснение кожных покровов, носовые кровотечения
- ◆ реже - эрекция, приапизм, повышение чувствительности световосприятия)
- ◆ наиболее проблемное побочное действие - снижение АД (опасность комбинации с нитратами, постепенное повышение дозы)
- ◆ не обладают тератогенным эффектом (возможно применять у женщин в репродуктивном возрасте)

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократимости правого желудочка при ЛГ-важнейший механизм развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Дигоксин:

- у больных ИЛГ способствует некоторому повышению СВ и сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в плазме крови
- показан при мерцательной аритмии у больных ЛГ с целью урежения желудочкового ритма

Добутамин:

- в терминальной стадии заболевания

Кислородотерапия

У большинства пациентов ЛГ- незначительная артериальная гипоксемия в покое

Исключение- больные ЛГ на фоне врожденных пороков сердца:
шунтирование крови справа-налево рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия

У больных 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%.

Предсердная септостомия

Показания

- ✓ Повторные синкопальные состояния и/или правожелудочковая недостаточность, несмотря на максимальную медикаментозную терапию
- ✓ Неэффективность медикаментозного лечения

Противопоказания

- ✓ ДПП > 20 мм рт. ст.

Тромбэндартерэктомия

- ✓ Улучшает ФК, уменьшает ОЛСС, улучшает сократительную функцию ПЖ, увеличивает продолжительность жизни
- ✓ Показана пациентам с ТЭЛА, ИБС, клапанными пороками, ИЛГ (при относительно невысоком ДЛА)
- ✓ Выраженное поражение паренхимы лёгких ($ОФВ_1 < 30\%$ - одно из основных противопоказаний)

Трансплантация

- ✓ Результаты трансплантации комплекса «сердце-лёгкие», лёгких, одного лёгкого – схожи
- ✓ 5-летняя выживаемость ~ 45%
- ✓ Средняя длительность ожидания ~ 2 года
- ✓ Большинство пациентов умирают, не дождавшись операции

Показана только больным, у которых неэффективна «агрессивная» терапия!