

# Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

М.А.Гуревич  
Московский областной  
научно-исследовательский клинический  
институт им. М.Ф.Владимирского, Москва

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) при невозможности хирургического лечения требует назначения специфической терапии. Для лечения неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ одобрен препарат риоцигуат – стимулятор гуанилатциклазы, кроме него применяются ингаляционный илопрост, антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы. Необходим постоянный прием пероральных антикоагулянтов. Больные ХТЭЛГ подлежат длительному наблюдению.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, медикаментозная терапия, риоцигуат, илопрост, пероральные антикоагулянты.

## Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

M.A.Gurevich  
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific  
Research Clinical Institute, Moscow

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) with the impossibility of surgical treatment requires the appointment of specific therapy. The preparation riociguat – a stimulator of guanylate cyclase – was approved for the treatment of inoperable and residual forms of CTEPH, in addition inhalation iloprost, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase inhibitors are used. A constant intake of oral anticoagulants is necessary. Patients with CTEPH are subject to long-term follow-up.

**Keywords:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, medicamentous therapy, riociguat, iloprost, oral anticoagulants.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) примерно у 1/2 больных является осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). У остальных 50–60% больных в анамнезе отсутствуют сведения о перенесенной ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику, терапию и данные о распространенности данной формы [1].

Прогноз у пациентов с ХТЭЛГ при отсутствии терапии неблагоприятный и напрямую зависит от степени ЛГ.

После успешно проведенной операции у больных значительно снижается легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), риск декомпенсации правого желудочка. Трехлетняя выживаемость у операбельных и неоперабельных больных составит 89 и 70%, соответственно.

Диагностические критерии ХТЭЛГ:

- среднее давление в легочной артерии (ДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст. по результатам катетеризации правых отделов сердца;
- давление заклинивания в легочной артерии 15 мм рт. ст. и меньше;
- величина ЛСС  $>2$  ед Вуда;
- наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочной артерии);
- антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3 мес в эффективных лечебных дозах [2, 3].

В декабре 2015 г. на III Национальном конгрессе по легочной гипертензии были приняты первые Российские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Они созданы для широкого круга специалистов терапевтического и хирургического профиля. При невозможности проведения хирургического лечения, при персистирующей или резидуальной форме ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) больным назначается терапия, используемая при ЛАГ [3, 4].

Медикаментозное лечение у больных ХТЭЛГ.

ЛАГ-специфическая терапия показана в следующих клинических ситуациях:

- преимущественно дистальное поражение;
- ТЭЭ противопоказана из-за наличия сопутствующей патологии;
- отказ больного от хирургического лечения;
- высокий периоперационный риск (тяжелые нарушения гемодинамики);
- персистирующая ЛГ после ТЭЭ (10–15%).

При ЛАГ, как и у больных ХТЭЛГ, определяются повышенный уровень эндотелина-1 в плазме крови, нарушение продукции оксида азота и тромбоксана/простациклина, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики [4]. Современные специфические препараты вызывают вазодилатацию, обладают также рядом существенных дополнительных свойств – цитопротективным, противовоспалительным, антипролиферативным, антифибротным, антиагрегационным. В результате достигается улучшение и стабилизация клинического статуса, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, качества жизни пациентов, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение необходимости госпитализации, улучшение прогноза.

### Стимуляторы гуанилатциклазы

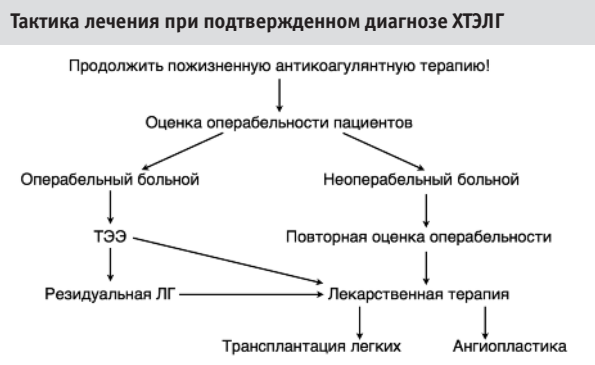
Риоцигуат, препарат первой линии, обладает двойным механизмом действия: стимулирует растворимую гуанилатциклазу напрямую, независимо от уровня эндогенного оксида азота и повышает чувствительность фермента к эндогенному оксиду азота. Риоцигуат приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброза.

Доза препарата титруется, начиная с 1 мг 3 раза в сутки до максимальной – 2,5 мг 2 раза в сутки.

Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы или при персистирующей резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ. Двухлетняя выживаемость (по данным исследования CHEST-2) составила 93%. Наиболее частые побочные эффекты – диспепсия, головкружение, головные боли.

### Простаноиды

Илопрост – ингаляционный простаноид, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ.



нить эффективность и решить вопрос о целесообразности коррекции лечения.

Операция показана всем больным с симптомами ХТЭЛГ и СН на ее основе.

Среднее давление в легочной артерии обычно не превышает 25 мм рт. ст., а при физической нагрузке – 30–35 мм рт. ст. [2] У больных ХТЭЛ с III–IV ФК СН операция является единственным методом, способным радикально помочь пациенту с подобной сочетанной патологией. Больные, перенесшие ТЭА и имеющие ХТЭЛГ с СН, должны находиться под диспансерным наблюдением минимум 1–1,5 года.

## Литература

1. Tapson V.F., Humbert M. Incidence and Prevalens of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2006; 3: 564–567.
2. Gali N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The ask Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009; 30: 2493–2537.
3. Мершин К.В., Акчурин Р.С. Глава «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия». Легочная гипертензия / Под ред. Чазова И.Е., Мартынюк. М.: Практика, 2015; 563–602. / Merzhin K.V., Akchurin R.S. Glava «Hronicheskaja tromboembolicheskaja legochnaja gipertenzija». Legochnaja gipertenzija / Pod red. Chazova I.E., Martynjuk. M.: Praktika, 2015; 563–602. [in Russian]
4. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62: Suppl: 92–99.
5. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Careva N.A., soavt. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii. Terapevticheskij arhiv. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
6. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. New. Engl. J. Med. 2002; 347: 322–329.
7. Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Евразийский кардиол. журнал. 2014; 1: 113–118. / Merzhin K.V., Martynjuk T.V. Mesto medikamentoznoj terapii v lechenii hronicheskoy tromboembolicheskoy legochnoj gipertenzii. Evrazijskij kardiolog. zhurnal. 2014; 1: 113–118. [in Russian]
8. Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 139: 85–91.
9. Bonderman D., Nowotny R., Skoro-Sajer N. et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2005; 128: 2599–2603.
10. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 2127–34.
11. Reichenberger F, Voswinckel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J, 2007; 30: 922–927.

Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [5]. Ингаляции в течение дня (исследование AIR-1) проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем 45 мкг/сут) [6]. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью (10–12-недельное лечение); наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

Илопрост – препарат второй линии для лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после проведения ТЭА.

Целесообразно в раннем послеоперационном периоде применение ингаляционного илопроста по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2–3 ч через контур искусственной вентиляции легких до 9 ингаляций в сутки [7].

## Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)

Бозентан – АРЭ неселективного действия блокирует оба типа рецепторов эндотелина 1-типа А на гладкомышечных клетках и типа В, локализирующихся на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Эффективность медикаментозной терапии неселективным АРЭ бозентаном у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ была показана в ряде пилотных работ с наблюдением от 6 до 24 мес [8–10].

Бозентан 62,5 мг 2 раза в день (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг 2 раза в сутки через 4 нед под контролем трансаминаз. Отмечено достоверное улучшение ключевых гемодинамических показателей – ЛСС (-24%), сердечный индекс (+0,3 л/мин × м<sup>2</sup>), ЛСС (-193 дин/см/с<sup>-5</sup>), препарат оказывал незначительное влияние в тесте ДБМХ (средняя плацебо-корригированная разница 2,2 м). Повышение уровня трансаминаз – примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови.

## Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Силденафил – селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузку правого желудочка [5]. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. В двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном РКИ назначали силденафил 120 мг/сут; по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению ЛСС и улучшению ФК без существенного различия в динамике ДБМХ [11].

## Тактика ведения больных ХТЭЛГ

Препаратом выбора является антикоагулянт-антагонист витамина К варфарин с контролем МНО 2,5–3,5.

Легочная ТЭА показана всем пациентом ХТЭЛГ, которые оцениваются как операбельные; требуется повторная оценка операбельности (см. рисунок).

ЛАГ-специфическую терапию изначально целесообразно назначать в Центре по проблемам ЛГ после проведения соответствующих процедур.

Препаратами первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат. Ингаляционный илопрост – препарат 2-й линии рекомендуется в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии. Через 6 мес после назначения препарата следует оце-

## Сведения об авторах:

Гуревич Михаил Александрович – д.м.н., профессор, Кафедра терапии ФУВ МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского, Москва