

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛАГ

Содномова Лариса Балдановна

К.м.н., старший преподаватель, ФГБОУ ВО
«Бурятский государственный университет»
(г. Улан-Удэ)

Lar43099701@yandex.ru

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ON THE CLINICAL EXAMPLE OF A PATIENT WITH IDIOPATHIC PAH

L. Sodnomova

Summary. The views on the treatment of pulmonary arterial hypertension have recently undergone an evolution from monotherapy to risk-oriented combination therapy. The goal of the treatment of pulmonary arterial hypertension is to achieve the status of belonging to a low risk group. Accordingly, if such a goal is not achieved, optimization and escalation of therapy is performed up to a combined triple therapy with the inclusion of drugs from all known groups of LAG-specific drugs. The article provides a clinical example of a patient with idiopathic pulmonary hypertension, which traces the entire path of therapy from symptomatic to modern PAH-specific therapy.

Keywords: pulmonary arterial hypertension (PAH), right heart catheterization (CPOS), echocardiography, PAH-specific drugs, risk stratification.

Аннотация. Взгляды на лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) за последнее время претерпели эволюцию от монотерапии до комбинированной риск-ориентированной терапии. Целью лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией является достижение статуса принадлежности к низкой группе риска. Соответственно, при недостижении такой цели производится оптимизация, эскалация терапии вплоть до комбинированной тройной терапии с включением препаратов из всех классификационных групп ЛАГ-специфических препаратов. В статье приводится клинический пример пациентки с идиопатической легочной гипертензией, на котором прослеживается весь путь терапии от симптоматической до современных схем ЛАГ-специфической терапии и паллиативной хирургии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС), эхокардиография, ЛАГ — специфические препараты, стратификация риска.

Введение

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛАГ) является редким заболеванием сердечно-сосудистой системы неизвестной этиологии, но самой частой формой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления > 3 единиц Вуда. В регистре ЛАГ республики Бурятия состоят шесть пациентов с ИЛАГ, все женского пола, средний возраст — 34,5 лет. Диагноз ИЛАГ выставлен после выполнения диагностического алгоритма при наличии симптомов и признаков легочной гипертензии [1,2,9]. Цель лечения пациентов с ЛАГ заключается в достижении статуса низкого риска, который ассоциирован с низким риском летальности. В действующих руководствах по ЛАГ, начиная с рекомендаций ESC/ERS2015 г. рекомендуется многофакторная оценка риска как на этапе постановки диагноза, так и на этапах оценки терапии [1,2,7]. Регулярная оценка риска позво-

ляет как можно раньше подобрать оптимальную стратегию лечения для конкретного пациента [3,5,8]

Статус низкого риска смерти по шкале стратификации риска подразумевает низкий ФК (I–II), хорошую толерантность к физической нагрузке (дистанция ТШХ > 440 м), благоприятный профиль гемодинамики по данным катетеризации правых камер сердца (давление в правом предсердии < 8 мм рт.ст., сердечный индекс $\geq 2,5$ л/мин/м²), низкий уровень NT-proBNP (< 330 нг/л) и отсутствие признаков дисфункции правого желудочка [4].

Решение о терапии ЛАГ важно принимать, основываясь на частой регулярной оценке, чтобы своевременно заподозрить прогрессирование заболевания или клиническое ухудшение. При этом выявление признаков высокого и/или промежуточного риска должно стать сигналом к эскалации терапии, чтобы сохранить или вернуть пациента в группу низкого риска [6]. В настоящее время в клиническую практику внедрены ЛАГ-специфические

Таблица 1. Показатели КПОС в 2005г и принимаемая фармакотерапия после обследования

Показатель при КПОС	2005	Фармакотерапия
сДЛА/дДЛА/среддЛА	76/45/56 мм рт.ст.	дилтиазем, теотард, позднее + иФДЭ-5 типа силденафил
ОЛСС	10,8 ед Вуда	
СИ	3,6 л/мин*м ²	
Вазомоторный тест	Положительный	

Таблица 2. Показатели КПОС в 2009г и принимаемая фармакотерапия после обследования

Показатель при КПОС	2009	Операция/ Фармакотерапия
сДЛА/дДЛА /среддЛА	110/44/71 мм тр.ст.	АСС, стентирование МПП (хирургия) ЛАГ-терапия: силденафил 25мгх3рвд, дилтиазем 120мгх1рвд варфарин 5мгх1рвд

препараты, влияющие, на ключевые звенья патогенеза ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), стимулятор расщеливаемой гуанилатциклазы и простаноиды.

Цель работы

Демонстрация клинического случая ведения в течение 22 лет пациентки с идиопатической ЛАГ возможностей улучшения выживаемости пациентов с ЛАГ в настоящее время с появлением эффективных прогноз-модифицирующих ЛАГ-специфических препаратов

Материал и методы

Анализ амбулаторной карты пациентки, выписок из стационаров, результатов обследования

Результаты: пациентка И., 38 лет длительно наблюдается в Республиканской клинической больнице с диагнозом идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ)

Из анамнеза известно, что с 1996 г. стала беспокоить одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, 2 года спустя направлена к кардиологу. По аускультативной и эхокардиографической картине сердца заподозрен врожденный порок сердца (ВПС), дефект межпредсердной перегородки. Однако при проведении вентрикулографии, ангиопульмонографии ВПС не подтвержден, выставлен диагноз «Первичная легочная гипертензия. Трикуспидальная недостаточность». При КПОС в Республиканской больнице зарегистрировано давление в правом желудочке — 103/38–44 мм рт.ст. Вазомоторная проба не проводилась, но пробно назначена терапия блокатором кальциевых каналов нифедипином. Пациентка принимала по рекомендациям нифедипин 10мгх3рвд, дополнительно эуфиллин 0,15х3рвд. На фоне терапии через 3–4 года одышка стала прогрессировать, стали беспокоить эпизоды сердцебиения, боли в обла-

сти сердца. В 2005 г. пациентка направлена в Федеральный центр НИИПК им. Мешалкина, где проведена КПОС с вазомоторным тестом, подтвержден диагноз ИЛАГ, назначена терапия (табл 1).

Состояние на фоне принимаемой терапии некоторое время было удовлетворительным, затем одышка стала прогрессировать, стала хуже переносить физические нагрузки. Пациентка направлена в 2009г в НЦ ССХ им. Бакулева. С учетом ухудшения клинической картины, отрицательной динамики показателей КПОС в сравнении с 2005г (табл. 2) пациентке проведена паллиативная хирургическая операция — атриосептостомии (АСС) со стентированием межпредсердной перегородки (МПП). К прежней ЛАГ-терапии для профилактики тромбоза стента добавлен пероральный антикоагулянт варфарин 5мгх1рвд

Паллиативное вмешательство пациентке облегчения не принесло, через год одышка беспокоила уже в состоянии покоя, появились боли в прекардиальной области. Специалистами НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН рекомендован препарат из группы антагонистов эндотелина-1 бозентан (траклир) 125мгх2рвд. Препарат пациентка субъективно переносила плохо (головные боли, тошнота), прием препарата прекратила, продолжала принимать предыдущую терапию.

В 2011г прошла обследование в НИИПК им. Мешалкина (табл. 3), констатировано почти 4-кратное увеличение ОЛСС в динамике от 2005г (с 10,8 до 48, 8 ед Вуда), рекомендовано продолжить прием силденафила, варфарина, отменить дилтиазем виду неэффективности. В 2012 г. пациентка лечилась в Университетской клинике Хадасса (Иерусалим). При проведении риск-стратификации пациентка отнесена к группе высокого риска, дистанцию в тесте 6-МХ прошла только 120м. Проведена попытка лечения илопростом (вентависом), в виду плохой переносимости препарат отменен. Рекомендованы

Таблица 3. Показатели КПОС в 2011г и принимаемая фармакотерапия после обследования

Показатель при КПОС	2011	Фармакотерапия ЛАГ		
		2012–2014	2014–2016	2016–2018
сДЛА/дДЛА /средДЛА	94/50/65	силденафил 25мгх3рвд бозентан	силденафил 25мгх3рвд амбризентан 10мгх1рвд илопрост 2,5мгх6–9рвд с отменой	риоцигуат 2,5мгх3рвд, амбризентан 10мгх1рвд
ОЛСС	48,8 ед Вуда	62,5мгх2рвд		

Таблица 4. Показатели КПОС в 2018г и принимаемая фармакотерапия после обследования

Показатель при КПОС	2018	Фармакотерапия	
		2018–2020	с 2020
сДЛА/дДЛА /средДЛА	48/32/14 мм рт.ст.	риоцигуат 2,5мгх3рвд мацитентан 10мгх1рвд	риоцигуат 2,5мгх3рвд, мацитентан 10мгх1рвд, селексипаг 800мгх2рвд
ОЛСС	11,02 ед. Вуда		
СИ	2,1 л/мин*м ²		

альтернативные варианты лечения: увеличить дозу силденафила до максимальной 240мг/сутки; возобновить прием бозентана или амбризентана в качестве второго ЛАГ — специфического препарата. При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии рекомендовалась трансплантация легких, от которой пациентка категорически отказалась. После выписки из клиники находилась на двойной ЛАГ — специфической терапии — бозентан (траклир) 62,5мгх2рвд, силденафил 25мгх3рвд, сопровождающей терапии — варфарин 3,75мгх1рвд, верошпирон 25мгх1рвд. На фоне комбинированной терапии ЛАГ состояние пациентки улучшилось. В 2014г по шкале риск стратификации ЛАГ пациентка отнесена к группе промежуточного риска, для дальнейшего снижения риска назначена тройная комбинация ЛАГ-препаратов — силденафил 25мгх3рвд, амбризентан 10мгх1рвд, повторно попытка приема илопроста (вентависа) 2,5–5мгх6рвд через небулайзер. Субъективно состояние пациентки на фоне эскалации лечения улучшилось, возросла толерантность к нагрузке (тест 6МХ: дистанция увеличилась до 170м). Пациентка от применения илопроста отказалась в виду выраженного кашля и усиления одышки на фоне ингаляций препарата. При динамическом наблюдении в 2016 г по ЭхоКГ давление в ПЖ зафиксировано не менее 80 мм рт.ст. Проведена оптимизация ЛАГ-терапии — силденафил заменен на новый препарат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат 2,5мгх3рвд + амбризентан 5мгх1рвд. На этом фоне у пациентки ощутимо уменьшилась одышка, стала лучше себя чувствовать

В 2018г при обследовании в НМИЦ им. Мешалкина уровень BNP в норме (49,4 пг/мл), данные КПОС с положительной динамикой относительно 2011г приведены

в табл. 4. Тем не менее, при сохранении промежуточного риска ЛАГ после оценки клинико-функционального статуса пациентки проведена оптимизация ЛАГ-терапии — амбризентан заменен на новый препарат из группы антагонистов ЭТ-1 мацитентан, вторым препаратом оставлен риоцигуат. После изменения терапии в течение нескольких месяцев состояние пациентки было удовлетворительным. С сентября 2019г вновь нарастание одышки, утомляемость при минимальной физической активности.

Обследована в НЦ ССХ им Бакулева в 2019 г.: по ЭхоКГ давление в ПЖ 60–70 мм рт.ст. ТН 2 ст. Стент в МПП с перекрестным сбросом. НПВ коллабирует >50%. Методом спирометрии выявлены значительные изменения ФВД по рестриктивному и обструктивному пути. По МСКТ ОГК в базальных отделах легких выявлены небольшие единичные спайки. По ЛАГ пациентка оставалась в группе промежуточного риска, одышка носила комбинированный генез за счет ЛАГ и нарушений ФВД. Продолжила комбинированную ЛАГ- специфическую терапию и прием бронходилататоров (спирива, пульмикорт). В марте 2020г пациентке проведена эскалация ЛАГ-специфической терапии — перевод на тройную комбинированную терапию, включающую мацитентан (опсамит) по 10 мг 1 раз в сутки в сочетании с риоцигуатом (адемпас) по 2,5 мг 3 раза в сутки и первым агонистом IP –рецепторов простаглицлина для перорального применения селексипагом (абправи) 200мгх3рвд с титрацией дозы.

Селексипаг пациентка стала принимать с апреля 2020 г. У пациентки развились побочные эффекты на приеме апбрави — ринит, желудочно-кишечная диспепсия (тошнота, рвота, жидкий стул). Титрация дозы проведена

Таблица 5. Динамика ЭхоКГпоказателей 2020–2021г

Показатель	19.06.2020	06.03.2021	23.08.2021	норма
Аорта, см	2,5	2,4	2,5	2,5–3,7
ЛП, см	3,7	3,2	3,5	2,0–4,0
КДР ЛЖ, см	4,2	4,0	4,0	4,0–5,5
ФВ%	74	71	72	≥ 50
тМЖП, см	0,7	0,7	0,7	0,7–1,1
тЗСЛЖ, см	0,7	0,7	0,7	0,7–1,1
ДЗЛК, мм рт ст	12,8		12,4	< 15
Площадь ПП, см ²	23	18,9	20	≤18
ПЗР ПЖ, см	2,8	3,3	3,1	< 3,0
тПЖ, см	0,8	0,7	0,7	≤ 0,5
ТАРСЕ	22	21	25	15–17
ФАС%	50			> 35
СДЛА/срдЛА мм рт.ст.	40/35	40/	61/46	< 36/< 25
ствол ЛА, см	3,5	3,2	3,3	< 2,5
НПВ 1,8, см	1,8	1,9	2,2	2,1
НПВ коллабирует	50%	< 50%	< 50%	> 50%
Степень ТР	-	1	1	-
Жидкость в перикарде	-	-	-	-

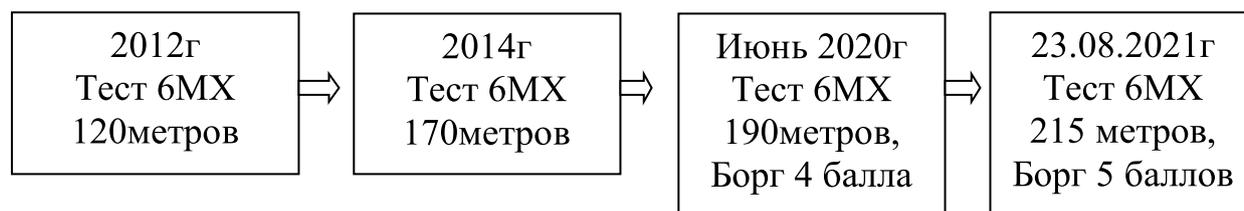


Рис. 1. Динамика толерантности к физической нагрузке 2012–2020г

до индивидуально переносимой дозы 800мгх2рвд. В ноябре 2020г пациентка перенесла COVID-19 с двусторонней вирусной пневмонией КТ-1 с обратным разрешением, продолжала принимать ЛАГ-терапию. В июне 2020г при лабораторном обследовании выявлена легкая железодефицитная анемия. По МСКТ ОГК инфильтративных изменений нет, признаки дилатации ствола ЛА, правой ЛА; компрессии среднедолевого бронха правого увеличенной ЛА. Методом спирометрии выявлено умеренное снижение ФВД по обструктивному типу

Продолжала прием мацитентана 10мгх1рвд, риоцигута 2,5мгх3рвд, селекспага 800мгх2рвд, дополнительно перорального антикоагулянта ривароксабана 15мгх1рвд, препарата железа сорбифер-дурулес 100мгх2рвд, бронхолитика спирива- респимат 5мкгх1рвд

При осмотре в августе 2021г ИМТ-17,91 кг/м2. Периферических отеков нет. Дыхание жесткое, сухие рассе-

янные хрипы по легочным полям с обеих сторон. ЧДД 20 в мин. Сатурация кислорода в крови по пульсоксиметру — 99%. Границы сердца расширены вправо. Сердечные тоны ритмичные, систолический шум по левому краю грудины. ЧСС 55 в мин. АД 95/60 мм рт.ст. Печень не увеличена.

На фоне тройной ЛАГ — специфической комбинированной терапии толерантность к физической нагрузке увеличилась (рис. 1). В табл. 5 приведена динамика ЭхоКГ-ких показателей на фоне тройной ЛАГ специфической комбинированной терапии с некоторым нарастанием одного показателя СДЛА/ср ДЛА, на рис. 2 представлено фото камер сердца при ЭхоКГ от 23.08.2021 г.

С 1999г по 2018г СДЛА, сред ДЛА определялись при КПОС, далее расчетным способом по ЭхоКГ. Изменение объективных показателей гемодинамики было основной мерой эффективности проводимой терапии (рис. 3)

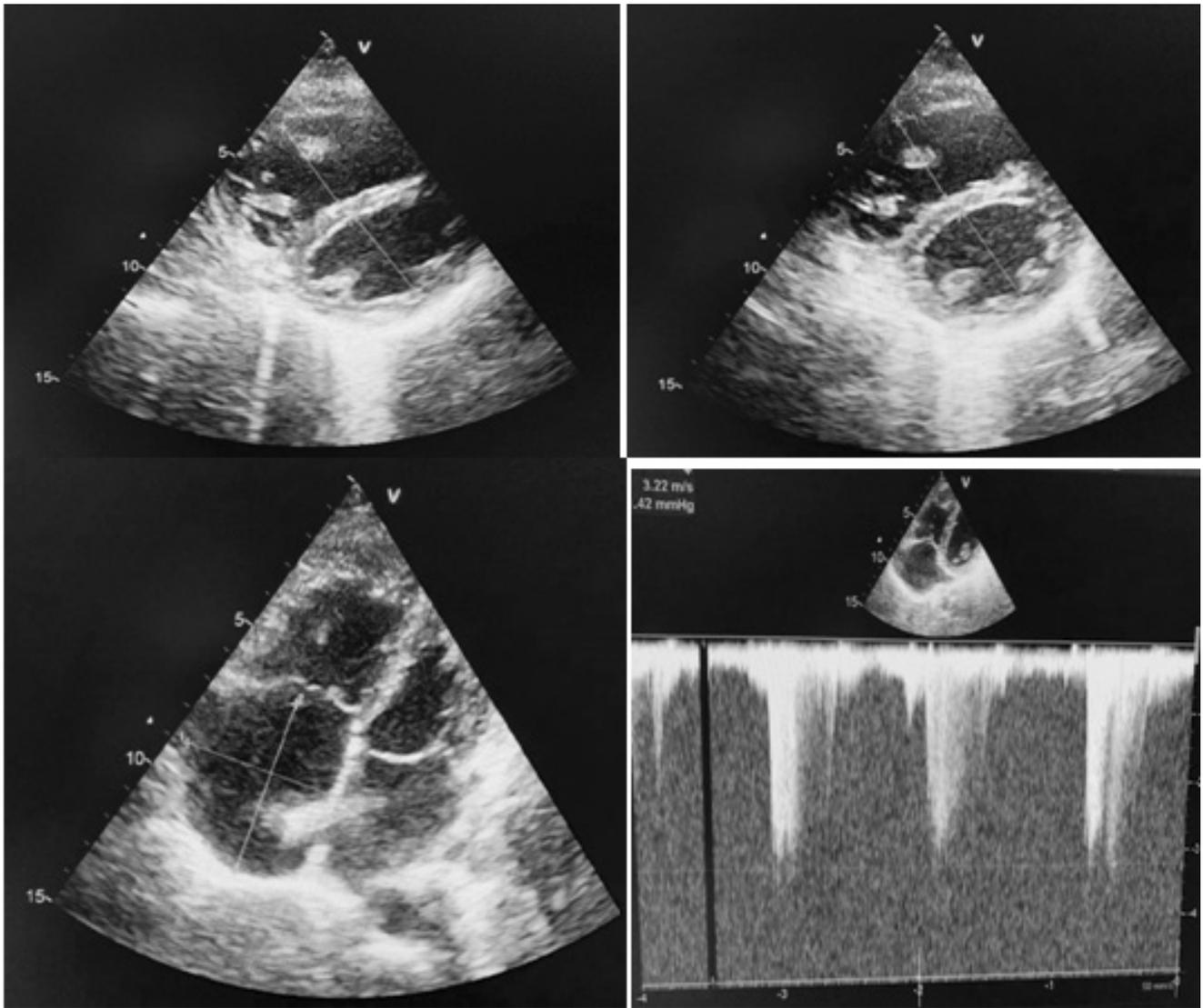


Рис. 2. Фото ЭхоКГ-ких изображений сердца от 23.08.2021 г.

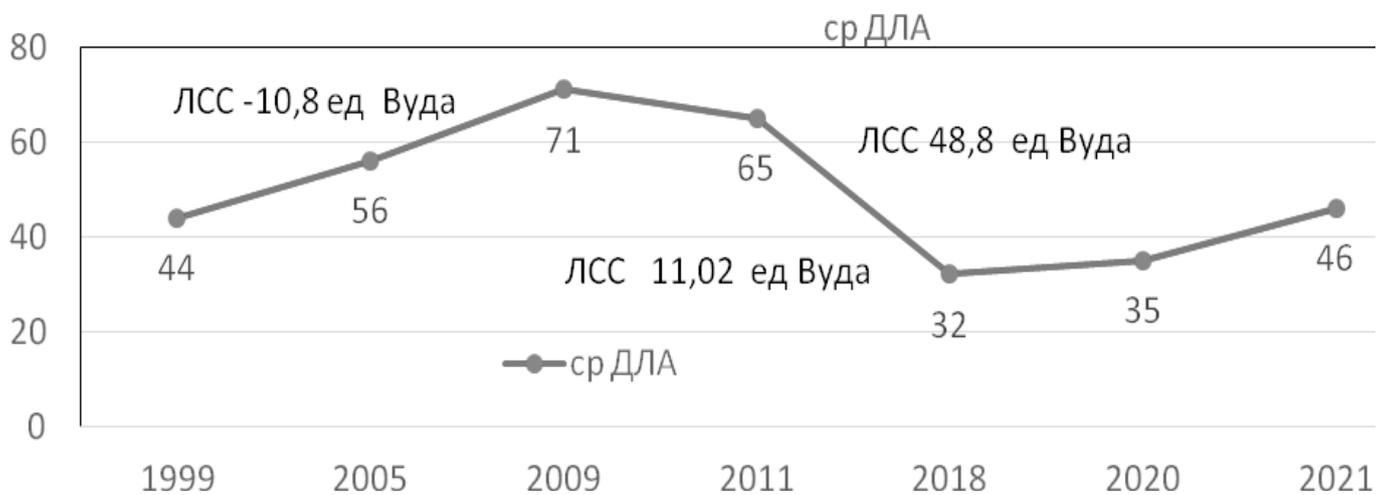


Рис. 3. Динамика ср.ДЛА по данным КПОС и ЭхоКГ

Таблица 6. Таблица стратификации риска

	Критерии прогноза	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
A	ФК ЛАГ (ВОЗ)	I–II	III	IV
B	Дистанция в ТШХ	>440 м	165–440 м	< 165 м
C	BNP NT-pro-BNP или давление в ПП	BNP < 50 нг/мл NT-pro-BNP < 300 нг/мл рПП < 8 мм рт.ст.	BNP 50–300 нг/мл NT-pro-BNP 300–1400 нг/мл рПП 8–14 мм рт.ст.	>300 нг/мл NT-pro-BNP >1400 нг/мл рПП 8–14 мм рт.ст.
D	Сердечный индекс или Svo2			

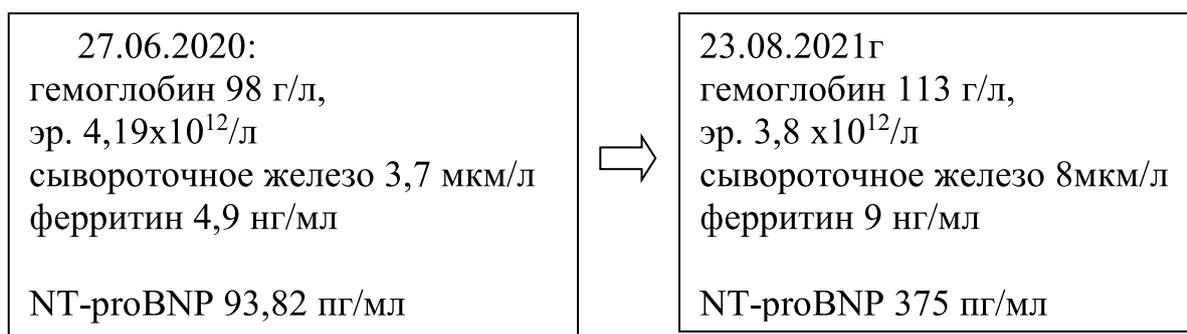


Рис. 4. Динамика NT-proBNP и красных показателей крови

По лабораторным показателям имел место прирост показателя сердечной недостаточности NT-proBNP, прирост красных показателей крови (рис. 4)

Таким образом, пациентка И. 38 лет с ИЛАГ со стажем заболевания с 1999г (22 года) по шкале стратификации риска находится в промежуточной группе (III ФК, площадь ПП 20кв.см, NTproBNP 375пг/мл) на фоне последовательной тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Терапия пациентки подвергалась своевременной оптимизации, эскалации после оценки функционального состояния, стратификации риска в динамике. Одышка в последнее время имеет смешанный генез как за счет ИЛАГ, так и на фоне обструктивного бронхита после перенесенной COVID-19 — инфекции и железодефицитной анемии легкой степени тяжести (табл. 6).

Выводы: в лечении описанной пациентки с ИЛАГ прослеживается весь путь терапии от симптоматической и блокаторов кальциевых каналов до современных схем ЛАГ- специфической терапии согласно актуальным клиническим рекомендациям по ЛАГ.

Хотя в данном случае нет достижения цели ЛАГ-специфической терапии — перевода пациентки в группу низкого риска, сохранение принадлежности пациентки с ИЛАГ со стажем заболевания 22 года к промежуточной группе риска расценивается как высокая эффективность современной ЛАГ-терапии. Данный клинический пример демонстрирует возможности улучшения выживаемости пациентов с ЛАГ в настоящее время с появлением эффективных прогноз-модифицирующих ЛАГ-специфических препаратов и внедрением актуальных рекомендаций по легочной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «Легочная артериальная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия», 2020 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/159_1
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии Евразийской ассоциации кардиологов, 2019 г. http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations
3. Царева Н.А. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии // Пульмонология. 2017; 27(2): 216–231.
4. Benza R, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies Chest 2019; 156:323–37

5. Galie N., Channick R.N., Frantz R.P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53:1801889. DOI: 10.1183/13993003.01889-2018.
6. Gérald Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53: 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
7. Nazzareno Galie et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* (2016) 37, 67–119
8. Prior D.L., Adams H., Williams T.J. Update on pharmacotherapy for pulmonary hypertension. *Med J Aust.* 2016; 205(6): 271–276. DOI: 10.5694/mja16.00468.
9. Sitbon O., Gaine S. Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016; 25(142): 408–417. DOI: 10.1183/16000617.0085-2016.

© Содномова Лариса Балдановна (Lar43099701@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Улан-Удэ