



Евразийский кардиологический журнал

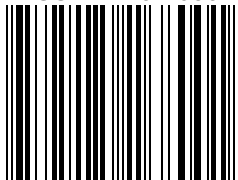
EURASIAN HEART JOURNAL

4/2015

• ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

EURASIAN
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



Контролирую давление... Контролирую ситуацию... Контролирую жизнь!

АТАКАНД® – это эффективный контроль артериального давления в течение 36 часов ПЛЮС СНИЖЕНИЕ РИСКА НЕФАТАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА^{1,2*}

АТАКАНД® (кандесартан). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N014373/01, ЛСР-001353/08. Торговое название: Атаканд® (Atacand®). Международное непатентованное название: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки 8 мг, 16 мг, 32 мг.

Показания к применению. Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ $\leq 40\%$) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или при переносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»).
Противопоказания. Повышенная чувствительность к кандесартану циклосетилу или другим компонентам, входящим в состав препарата. Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Применение кандесартана циклосетила в комбинации с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом (1 или 2 типа) или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²). С осторожностью: у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, с гемодинамически значимым стенозом аортального и митрального клапана, после пересадки почки в анамнезе, у больных цереbroваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца (ИБС), гиперкалиемией, у больных со сниженным объемом циркулирующей крови, с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Дополнительно для дозировки 32 мг: у больных со сниженным объемом циркулирующей крови, с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и тяжелым нарушением функции печени и/или холестаза клинический опыт применения ограничен, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Побочное действие.** Артериальная гипертензия. Побочные эффекты в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения побочных эффектов на фоне приема препарата Атаканд® не зависела от дозы препарата, пола и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с побочными эффектами была сходной при применении кандесартана циклосетила (3,1%) и плацебо (3,2%). В ходе анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих побочных эффектах, часто ($>1/100$) встречавшихся на фоне приема кандесартана циклосетила. Описанные побочные эффекты наблюдались с частотой хотя бы на 1% больше, чем в группе плацебо. Со стороны центральной нервной системы: головокружение/слабость, головная боль; со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине; инфекции: респираторные инфекции; лабораторные показатели: в целом при применении препарата Атаканд® не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других средств, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может наблюдаться небольшое снижение гемоглобина. Наблюдалось увеличение концентрации креатинина и мочевины, увеличение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении препарата Атаканд® в сравнении с плацебо (1,3% вместо 0,5%). При применении препарата Атаканд® обычно не требуется регулярного контроля лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови. Хроническая сердечная недостаточность. Побочные эффекты, выявленные на фоне применения препарата Атаканд® в дозах до 32 мг (n=3803) с плацебо (n=3796), 21% пациентов из группы кандесартана циклосетила, и 16,1% пациентов из группы плацебо, прекратили лечение из-за возникновения побочных реакций. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты ($\geq 1/100$, $<1/10$): со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД; со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек; лабораторные изменения: повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия. Рекомендуется контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови. О следующих побочных эффектах в ходе постмаркетингового применения препарата сообщалось очень редко ($<1/10000$): Со стороны кровеносной и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз; нарушение метаболизма и заболевания, вызванные нарушением метаболизма: гиперкалиемия, гипонатриемия; со стороны нервной системы: головокружение, слабость, головная боль; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота; со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов; нарушение функции печени или гепатит; аллергические реакции: ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд; со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине, артралгия, миалгия; со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 125258 Москва, ул. Беговая, д.3., стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 09.10.2014

* По сравнению со стандартной антигипертензивной терапией

1. Lacourciere Y. et al. Am J. Hypertens., 1999; 12: 1181-1187
2. Lithell H., et al. J Hypertens 2003;21:875-886



AstraZeneca

Информация предназначена для работников здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3., стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru АТА_670 910 011_03/02/2015

Атаканд®
кандесартан

Атаканд®
ПЛЮС
кандесартан + гидрохлоротиазид

EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

4/2015

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Киргизия)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашхабад, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашхабад, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

К.м.н.

Н.А. Манак (Минск, Беларусь)

Член-корр. НАН, профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрин (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор, д.м.н.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ
Адрес: 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, 15 а

Тел.: +7 (495) 414-62-70
Факс: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru ecj@cardioweb.ru

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва,
Столовый пер., д. 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Рецензируемый журнал. Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.

Представлен в Российском индексе научного цитирования. Импакт-фактор РИНЦ – 0,094

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного научного издания допускается без размещения знака информационной продукции.
Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных мероприятиях для всех заинтересованных лиц.

Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Подписной индекс «Пресса «России» – 34137

Периодичность издания – 4 раза в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)

A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)

Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)

B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)

S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)

A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)

M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)

P.A. Zelveyan (Yerevan, Armenia)

N.A. Manak (Minsk, Belarus)

T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

Russian Cardiological Research and-Production Complex Ministry of health of the Russian Federation
Address: 121552, Russia, Moscow, 3rd Tcherepkovskaya, 15 a

Tel: +7 (495) 414-62-70
Fax: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru ecj@cardioweb.ru

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Содержание / Table of contents

Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н.

ИТОГИ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ 2015 ГОДА:
НОВАЯ ВЕРСИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

3

Chazova I.Ye., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N.

ACCORDING TO THE RESULTS OF THE EUROPEAN CONGRESS OF CARDIOLOGY 2015:
NEW VERSION OF GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

Оригинальные статьи / Original papers

- Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.*
ИННОВАЦИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЁГочНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ – РИОЦИГУАТ

12
- Taran I.N., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.*
INNOVATION IN PHARMACEUTICAL TREATMENT OF PULMONARY
ARTERIAL HYPERTENSION: STIMULATOR OF SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE – RIOCIQUAT
- Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е.*
ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ С ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

20
- Arkipova O.A., Martynyuk T.V., Samoilenko L.E., Sergienko V.B., Chazova I.Ye.*
PERFUSION LUNG SCINTIGRAPHY IN PATIENTS WITH A PULMONARY HYPERTENSION OF A VARIOUS ETIOLOGY
- Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А., Авдеев С.Н.*
РОЛЬ N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С-ТИПА КАК
ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЁРА ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

26
- Gaynitdinova V.V., Sharafutdinova L.A., Avdeev S.N.*
THE ROLE OF N-TERMINAL PRO-C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AS A DIAGNOSTIC
BIOMARKER OF PULMONARY HYPERTENSION IN COPD PATIENTS
- Юджина Н.Н., Волков А.В.*
ОСОБЕННОСТИ ЛЁГочНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

32
- Yudkina N.N., Volkov A.V.*
PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH A SYSTEMIC SCLEROSIS: REVIEW OF LITERATURE

Клинический случай | Clinical case

- Валиева З.С., Дадачева З.Х., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Саидова М.А., Чазова И.Е.*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИЛДЕНАФИЛА В ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

40
- Valieva Z.S., Dadacheva Z.H., Martynyuk T.V., Danilov N.M., Saidova M.A., Chazova I.Ye.*
CLINICAL CASE: THERAPY WITH SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION
- Мартынюк Т.В., Саидова М.А., Данилов Н.М., Лазуткина В.К., Чазова И.Е.*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 10-ЛЕТНЕГО УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АМБРИЗЕНТАНА У
ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

48
- Martynyuk T.V., Saidova M.A., Danilov N.M., Lazutkina V.K., Chazova I.Ye.*
CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL 10-YEAR AMBRIZENTAN TREATMENT
OF THE PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий | Current events, information, schedule of scientific activities

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ
INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

56

Инструкция для авторов журнала | Instructions to authors

58

ИТОГИ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ 2015 ГОДА: НОВАЯ ВЕРСИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

29 августа – 2 сентября 2015 г.,
Лондон, Англия

ACCORDING TO THE RESULTS OF THE EUROPEAN CONGRESS OF CARDIOLOGY 2015: NEW VERSION OF GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

29 August – 02 September, 2015
London, United Kingdom

В конце августа 2015 года состоялся конгресс Европейского общества кардиологов, на котором была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (ЛГ), предложенная экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества. Это важное событие для врачей разных специальностей, осуществляющих диагностических и лечебный процесс у этой категории пациентов. Ведь ЛГ, как патофизиологическое состояние, осложняет течение большинства сердечно-сосудистых и лёгочных заболеваний. Для решения сложных практических вопросов часто требуется мультидисциплинарный подход.

В соответствии с современными рекомендациями диагноз лёгочная гипертензия (ЛГ) устанавливается при уровне среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведённой во время катетеризации правых отделов сердца.

Гемодинамическими характеристиками прекапиллярной ЛГ является ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст. при нормальной величине давления заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (группа 1)

представляет собой прекапиллярную форму ЛГ, при которой отсутствуют заболевания лёгких, хроническая тромбоэмболия в систему лёгочной артерии, редкие болезни, способные привести к повышению давления в лёгочной артерии. Помимо вышеуказанных критериев прекапиллярной ЛГ новое гемодинамическое определение ЛАГ включает величину лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 ЕД по Вуду.

Посткапиллярная ЛГ при патологии левых отделов сердца включает изолированную посткапиллярную и комбинированную пост- и прекапиллярную ЛГ в зависимости от величины диастолического градиента – разницы между уровнем диастолического давления в лёгочной артерии и ДЗЛА, а также величины ЛСС (табл. 1).

Упразднён термин «диспропорциональная ЛГ» при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) и лёгких (группа 3). Клиническая классификация по-прежнему включает 5 групп или классов ЛГ. Их разделение основано на общности патофизиологических и гемодинамических характеристик, а также единых подходах к диагностике и лечению (табл. 2).

Таблица 1. Гемодинамическая классификация ЛГ

Определение	Характеристика	Клинические группы
Легочная гипертензия (ЛГ)	ДЛАСр. ≥ 25 мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная	ДЛАСр. ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная	ДЛАСр. ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст.	2. ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДД < 7 мм рт.ст. + ЛСС ≤ 3 ЕД. по Вуду	Диастолический градиент (ДД) = ДДЛА-ДЗЛА
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДД ≥ 7 мм рт.ст. + ЛСС > 3 ЕД. по Вуду	

Таблица 2. Клиническая классификация ЛГ

I. Легочная артериальная гипертензия	
1.1. Идиопатическая 1.2. Наследуемая 1.2.1 BMPR2 1.2.2 Другие 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная: 1.4.1. СЗСТ 1.4.2. ВИЧ инфекция 1.4.3. Портальная гипертензия 1.4.4. ВПС (системно-легочные шунты) 1.4.5. Шистосомоз	
1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или Легочный капиллярный гемангиоматоз	
1'.1. Идиопатическая 1'.2. Наследуемая 1'.2.1 EIF2AK4 1'.2.2 Другие 1'.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1'.4. Ассоциированная: 1'.4.1. СЗСТ 1'.4.2. ВИЧ инфекция	
1''. Стойкая легочная гипертензия новорожденных	
II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца	
2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/приобретенная обструкцияносящего/выносящего тракта 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен	
III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии	
3.1. ХОБЛ 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Др. заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Аномалии развития легких	
IV. Хроническая тромбозмболическая ЛГ	
4.1. ХТЭЛГ 4.2. Другие обструкции легочной артерии: 4.2.1. Ангиосаркома 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли 4.2.3. Артериит 4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы ЛА) 4.2.5. Паразитарные заболевания	
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза	
5.1. Гематологические заболевания: Хроническая гемолитическая анемия Миелопролиферативные заболевания Спленэктомия 5.2. Системные нарушения: Саркоидоз Легочный гистиоцитоз Лимфангиолейомиоматоз 5.3. Метаболические нарушения: Гликогенозы Болезнь Гоше Дисфункция щитовидной железы 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастит, ХПН, сегментарная ЛГ	

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) включает идиопатическую ЛАГ (ИЛГ), наследуемую ЛАГ, ЛАГ, индуцированную лекарственными препаратами и токсинами, а также ассоциированные формы. Преобразования коснулись этой группы в рубрике «лёгочная вено-окклюзионная болезнь и/или лёгочный капиллярный гемангиоматоз», в которой в настоящее время выделяются идиопатическая, наследуемая, индуцированная приёмом лекарств и ассоциированные формы. В группе 4 помимо хронической тромбозмболической ЛГ (ХТЭЛГ) добавлены другие формы обструктивных поражений лёгочных артерий, между которыми приходится осуществлять дифференциальную диагностику.

ЛАГ является редким заболеванием с распространенностью 15-60 случаев на миллион и заболеваемостью 5-10 случаев на миллион населения в год. За последние годы в Европе и США увеличился процент пациентов с ЛАГ старших возрастных групп. Если в 80-е годы прошлого века средний возраст пациентов на момент включения в регистр первичной ЛГ (регистр NIH) составлял 36 лет, то последние зарубежные регистры продемонстрировали увеличение среднего возраста до 50 лет в регистре Великобритании и Ирландии и даже до 65 лет в регистре COMPERA.

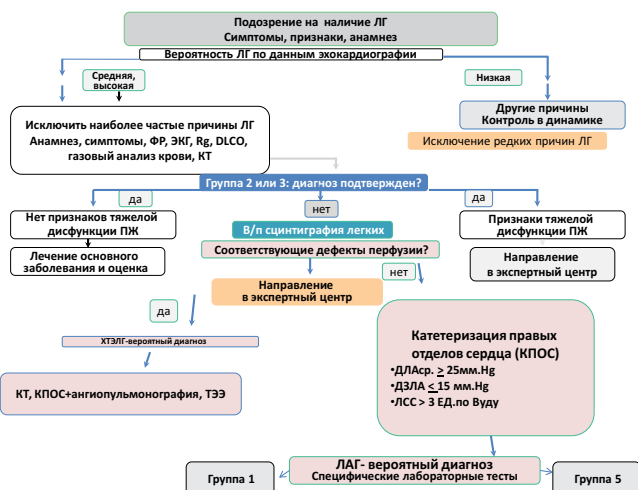
В новом диагностическом алгоритме при наличии симптомов или признаков, вызывающих подозрение на наличие ЛГ, требуется обязательное проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) (рис. 1). При низкой вероятности ЛГ необходимо исключать другие причины симптоматики (табл. 3).

В случае средней и высокой вероятности наличия ЛГ, в первую очередь, необходимо исключить наиболее частые причины развития заболевания, такие как патология левых отделов сердца или лёгких. С этой целью тщательно изучается история заболевания, оцениваются факторы риска развития ЛГ, клинические признаки болезни.

Из инструментальных методов в обязательном порядке выполняются: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, лёгочные функциональные тесты, включающие оценку диффузионной способности лёгких (DLCO) (спирометрия / бодиплетизмография), газовый состав артериальной крови, компьютерная томография (КТ) лёгких высокого разрешения.

В случае выявления патологии левых отделов сердца или лёгких пациент должен быть направлен к соответствующему специалисту для определения тактики лечения основного заболевания. Если при наличии ЛГ группы 2 или 3 у больного

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при ЛГ



имеется тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ), необходимо направление в экспертный центр проблеме ЛГ.

При исключении ЛГ группы 2 или 3 показано проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких в условиях экспертного центра по проблеме ЛГ. Если по данным радиоизотопного исследования у больного имеются признаки наличия тромбов в лёгочных артериях, проводится мультиспиральная КТ (МСКТ) лёгких с контрастным усилением, катетеризация правых отделов сердца (КПОС), при необходимости в сочетании с ангиопульмонографией для определения показаний/противопоказаний к проведению тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). Если диагноз ХТЭЛГ исключён по данным сцинтиграфии лёгких, то для подтверждения прекапиллярной ЛГ пациенту проводится КПОС. При повышении ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ЕД по Вуду показано проведение дополнительного обследования, направленного на уточнение формы ЛАГ или ЛГ группы 5, а также определение функциональной способности больного. КПОС является обязательным методом исследования для верификации диагноза ЛГ, проводится в экспертных центрах (IB) с целью исключения возможных причин её развития (дисфункция левого желудочка или системно-лёгочные шунты), измерения ключевых гемодинамических параметров, определяющих прогноз больных, проведения острых фармакологических проб (ОФП).

Таблица 4. Острая фармакологическая проба

ОФП показана для решения вопроса о назначении высоких доз блокаторов кальциевых каналов у больных с ИЛГ, наследственной ЛАГ или ЛАГ, вызванной аноректиками	I	C
Положительной ОФП считается при снижении ДЛАСр. не меньше чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня среднего ДЛА менее 40 мм рт.ст. при отсутствии снижения СВ	I	C
ОФП пробы должны выполняться в Экспертном центре по проблеме ЛГ	I	C
В качестве вазодилатора при ОФП должен использоваться NO	I	C
Альтернативой iNO может служить в/в эппростенол	I	C
В качестве вазодилатора для проведения ОФП может использоваться аденозин	IIa	C
В качестве вазодилатора для проведения ОФП может использоваться ингаляционный илопрост	IIb	C

Таблица 3. Вероятность ЛГ на основании ЭхоКГ-критериев

Скорость трикуспидальной регургитации	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
$\leq 2,8$ м/сек. или не измеряется	Нет	Низкая
$\leq 2,8$ м/сек. или не измеряется	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	Средняя
2,9-3,4	Да	Высокая
$> 3,4$	Не требуется	Высокая
Дополнительные ЭхоКГ-признаки ЛГ: • Отношение базального диаметра ПЖ/ЛЖ > 1 • Парадоксальное движение МЖП • Индекс эксцентричности ЛЖ $> 1,1$	• Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ < 105 мс • Скорость легочной регургитации в период ранней диастолы $> 2,2$ мс • Диаметр ствола ЛА $> 2,5$ см	• Диаметр НПВ $> 2,1$ см с коллабированием на вдохе $< 50\%$ ($< 20\%$ при спокойном вдохе) • Площадь ПП в конце систолы > 18 мм ²

Проведение КПОС рекомендовано:

- всем больным с ЛАГ для подтверждения диагноза, оценки тяжести, решения вопроса о выборе и оценки эффективности патогенетической терапии, для подтверждения клинического ухудшения, для оценки эффективности лечения и назначении комбинированной терапии (IC);
- больным с врожденными пороками сердца (ВПС) для решения вопроса об операбельности (IC);
- больным с ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и решения вопроса об операбельности (IC);
- больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или лёгких, если решается вопрос о возможном проведении трансплантации лёгких или комплекса сердце-лёгкие (IC);
- больным с подозрением на наличие ЛГ при патологии левых отделов сердца или лёгких в плане дифференциально-диагностического поиска для решения вопроса о тактике лечения (IIbC).

Во время процедуры больной находится в положении лежа на спине, катетер находится по средней линии грудной клетки, что соответствует уровню левого предсердия. Величина ДЗЛА рассчитывается как среднее из трёх измерений, выполненных в финале спокойного выдоха без задержки дыхания. Основные положения по оценке вазореактивности с помощью острой фармакологической пробы (ОФП) представлены в таблице 4.

Положения об основных инструментальных и лабораторных исследованиях, необходимых для установления группы ЛГ, суммированы в таблице 5. Особое внимание уделяется ранней диагностике у пациентов с высоким риском развития ЛАГ. В ежегодном скрининге ЛАГ нуждаются пациенты, имеющие заболевания соединительной ткани. Рекомендуется применять двухступенчатый подход. На первом этапе оцениваются клинические проявления, характерные для ЛАГ, с обязательным проведением ЭхоКГ. При подозрении на наличие ЛАГ показана КПОС.

Для определения тяжести ЛАГ рекомендуется использовать панель параметров, приведённых в таблице 6. Это комплекс данных клинического обследования, функциональных тестов, биохимических маркеров, параметров ЭхоКГ и КПОС. Оценка ежегодного риска фатального исхода ЛАГ <5% соответствует низкому, 5-10% – промежуточному, >10% – высокому риску летальности. Рекомендуется осуществлять оценку риска как исходно, так и в динамике каждые 3-6 месяцев.

Современные цели терапии включают: достижение функционального класса (ФК) I или II по классификации ВОЗ, нормализацию размеров и функции ПЖ (ЭхоКГ/МРТ), снижение давления в правом предсердии (ДПП) менее 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) более 2,5 л/мин/м², дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) более 440 метров, пиковое потребление кислорода >15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO₂ <36 л/мин, нормальные значения натрийуретического пептида (табл. 7). Таким образом, в результате терапии каждый пациент должен достигать статуса, который соответствует низкому риску летальности.

В модифицированном алгоритме лечения ЛАГ (группа 1) подчеркивается роль общих мероприятий и поддерживающей терапии (рис. 2). Центральным компонентом является стратификация больных в зависимости от риска летальности, которая определяет выбор стартовой стратегии лечения.

Общие мероприятия представлены в таблице 8. Они включают контроль за уровнем физической активности и реабилитацию, надежное предохранение от беременности, выбор анестезии при хирургических вмешательствах, профилактику инфекций, психологическую поддержку, контроль приверженности к терапии, генетическое консультирование. Поддер-

живающая терапия – это оральные антикоагулянты, диуретики, оксигенотерапия, дигоксин (табл. 9).

При подозрении на наличие ЛАГ пациенты должны направляться в экспертные центры, располагающие мультидисциплинарной командой (кардиолог, пульмонолог, специализированная медицинская сестра, радиолог, психолог). Больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ вследствие приёма лекарственных препаратов или токсинов при положительной ОФП назначаются антагонисты кальция в высоких дозах. Стартовая лекарственная монотерапия или стартовая пероральная комбинированная терапия рекомендуется для лечения впервые выявленных больных при низком или промежуточном риске летальности (табл. 10, 11).

Последовательная лекарственная комбинированная терапия рекомендуется для лечения больных с недостаточным ответом на начальную моно- или стартовую пероральную комбинированную терапию. Начальная комбинированная терапия, включающая парентеральные простаноиды, рекомендуется при высоком риске летальности (табл. 12). Применение ЛАГ-специфической терапии не рекомендовано пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) или лёгких (группа 3).

Хирургическое лечение (тромбэндартерэктомия) проводится в условиях гипотермии и остановки кровообращения. Решение об альтернативном лечении больных с ХТЭЛГ (лекарственная терапия или баллонная ангиопластика) должно приниматься мультидисциплинарной командой экспертов.

Таким образом, в новой версии рекомендаций оптимизированы диагностические подходы, направленные на достижение целей терапии. Особое место занимают новые лекарственные препараты – мацитантан, риоцигуат, селексипаг, которые в последние годы изучались в крупных рандомизированных исследованиях и получили надежную доказательную базу. Следует отметить, что в нашей стране успешно внедрены в клиническую практику уже 5 препаратов (бозентан, амбризентан, илопрост, силденафил, риоцигуат) из 4 классов ЛАГ-специфической терапии, что позволяет реализовать стратегию комбинированной терапии. Современные медикаментозные подходы с использованием различных препаратов ЛАГ-специфической терапии и их комбинаций позволят повысить эффективность лечения и улучшить прогноз больных.

Таблица 5. Рекомендации по тактике диагностики у больных с ЛГ

Определение	Класс	Уровень
Проведение ЭхоКГ, неинвазивного диагностического исследования 1-й линии, рекомендуется всем больным с подозрением на наличие ЛГ	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ	I	C
Компьютерная томография с ангиопульмонографией показана для обследования больных с ХТЭЛГ	I	C
Общий и биохимический анализы крови, иммунологические тесты, оценка функции щитовидной железы показаны всем пациентам с ЛАГ для диагностики ассоциированных состояний	I	C
УЗИ брюшной полости показано для скрининга портальной гипертензии	I	C
Легочные функциональные тесты с оценкой DLCO рекомендованы для начальной оценки ЛГ у всех больных	I	C
Компьютерная томография высокого разрешения должна рассматриваться у всех больных с ЛГ	IIa	C
Ангиопульмонография должна рассматриваться при обследовании больных с ХТЭЛГ	IIa	C
Открытая или торакоскопическая биопсия легкого не рекомендуется пациентам с ЛАГ	III	C

Волибрис амбризентан

Жизнь вне 4-х стен



Жизнь вне четырёх стен

- Волибрис – АЭР, сочетающий стабильную эффективность с уникальным профилем ЛВ и ФПП¹⁻⁴
- Долгосрочная эффективность
 - Увеличение физической выносливости через 12 недель, которое сохраняется до 3 лет^{2,5}
 - Отсутствие ухудшения клинических симптомов у большинства пациентов с ЛАГ²
 - 3-летняя выживаемость составляет 79%²
- Уникальный профиль ЛВ и ФПП
 - Наиболее благоприятный профиль ЛВ в сравнении с другими АЭР^{1,3}
 - Низкая частота встречаемости отклонений от нормы АЛТ/АСТ⁴
 - Нет необходимости в ежемесячном мониторинге ФПП¹
- Удобство применения один раз в сутки
- Опыт применения у более чем 21 000 пациентов⁶

Пусть Волибрис станет вашим АЭР первого выбора для стабильной эффективности с наиболее благоприятным профилем безопасности

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата Волибрис / VOLIBRIS

Регистрационный номер: ЛП - 001345. Торговое наименование препарата: Волибрис. Международное непатентованное наименование: амбризентан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Эндотелиновых А рецепторов антагонист селективный. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Легочная артериальная гипертензия II-III функционального класса. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к амбризентану или любому из компонентов препарата; Идиопатический легочный фиброз с или без вторичной легочной гипертензии; Беременность; период лактации; возраст до 18 лет; применение препарата у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: у пациентов с нарушением функции печени, при одновременном применении с циклоспорином А. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: Беременность. Диагностирование беременности рекомендуется контролировать ежемесячно тестом на беременность во время всего лечения препаратом Волибрис как клиническое показание. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время терапии препаратом Волибрис и в течение не менее 3 месяцев после ее завершения. Период лактации. Если в период грудного вскармливания необходимо проведение терапии препаратом Волибрис, то грудное вскармливание рекомендуется прекратить. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой. Лечение препаратом Волибрис следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки. При хорошей переносимости дозы 5 мг допускается ее увеличение до максимальной суточной дозы 10 мг 1 раз в сутки. Особые группы пациентов: Коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется. Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не рекомендовано. При одновременном применении с циклоспорином А доза препарата Волибрис должна быть снижена до 5 мг один раз в день. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Часто: анемия, головная боль, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к голове и верхней части тела, заложенность носа, синусит, ринфарингит, задержка жидкости, периферические отеки, боли в животе, запор. Редко: реакции повышенной чувствительности (например, ангионевротический отек, кожная сыпь). ПЕРЕДОЗИРОВКА: Симптомы - головная боль, «приливы» крови к голове и верхней части тела, головокружение, тошнота, заложенность носа. Уничтожая механизм действия амбризентана, его передозировка может привести также к выраженному снижению артериального давления (АД). Лечение симптоматическое. В случае выраженного снижения АД может потребоваться проведение активных мероприятий (уложить пациента, приподнять ноги, восполнить объем циркулирующей крови введением кристаллоидов), направленных на поддержку артериального давления. Специфического антидота нет. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: Амбризентан в терапевтических концентрациях не угнетает и не индуцирует ферменты I или II фазы метаболизма лекарственных средств, что свидетельствует в пользу его низкого потенциала воздействия на профиль препаратов, метаболизм которых осуществляется данным путем. Сildenafil: в исследовании было изучено влияние приема sildenafil в течение 7 дней в дозе 20 мг 3 раза в сутки на фармакокинетику амбризентана (разовой дозы), а также влияние приема амбризентана в течение 7 дней по 10 мг 1 раз в сутки на фармакокинетику sildenafil (разовой дозы). За исключением повышения Стах sildenafil на 13 % при совместном применении с амбризентаном, никаких других изменений фармакокинетических параметров sildenafil, N-деметил- sildenafil и амбризентана выявлено не было. Также небольшое повышение Стах sildenafil не считается клинически значимым. Доза препарата Волибрис должна быть снижена до 5 мг один раз в день при совместном применении с циклоспорином А. Многократный прием амбризентана не имеет клинически значимого влияния на экспозицию циклоспорина А и не требует корректировки дозы циклоспорина А. Кетоканазол: не требуется коррекция дозы амбризентана при соответствующем применении с ингибиторами изофермента CYP3A. Коррекции дозы амбризентана при совместном применении с рифампицином у здоровых добровольцев в постоянной дозе не сопровождалось клинически значимыми эффектами в отношении фармакокинетики дигоксина (субстрата P-gp) при его однократном применении. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Гемоглобин рекомендуется контролировать перед началом применения препарата Волибрис, через месяц и в дальнейшем — периодически. Пациентам с клиническими признаками анемии применять препарат Волибрис не рекомендуется. В случае развития острого отека легких во время начала терапии амбризентаном следует учесть возможность наличия легочного вено-окклюзионного заболевания. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Patheon Inc., Canada / Патен Инк., Канада 2100 Symke Court, Mississauga Ontario, Canada L5N7K9 / 2100 Симкес Корт Миссиссога, Онтарио, Канада L5N7K9. Перед применением обязательно обратиться к полной инструкции препарата Волибрис.

АЭР: антагонист эндотелиновых рецепторов; ЛВ: лекарственное взаимодействие; ФПП: функциональные пробы печени; 6МХ: тест 6-минутной ходьбы; ЛАГ: артериальная легочная гипертензия; АЛТ: аланиминотрансфераза; АСТ: аспартатаминотрансфераза



Список литературы: 1. Волибрис, инструкция по медицинскому применению. 2. Oudiz RJ et al. American College of Chest Physicians International Conference 2011, October 22-26, Honolulu, Hawaii, USA. 3. Трагилр, инструкция по медицинскому применению. 4. Vachéry J-L et al. 3rd Systemic Sclerosis World Congress 2014, February 6-8, Rome, Italy. 5. Galie N, Olschewski H, Rubin L et al. American Thoracic Society (ATS) International Conference May 2007, San Francisco, USA. Poster 3192. 6. Data on file.

За дополнительной информацией по препарату Волибрис обращайтесь по адресу: ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5 Бизнес-Парк «Крылатские холмы» Тел. (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

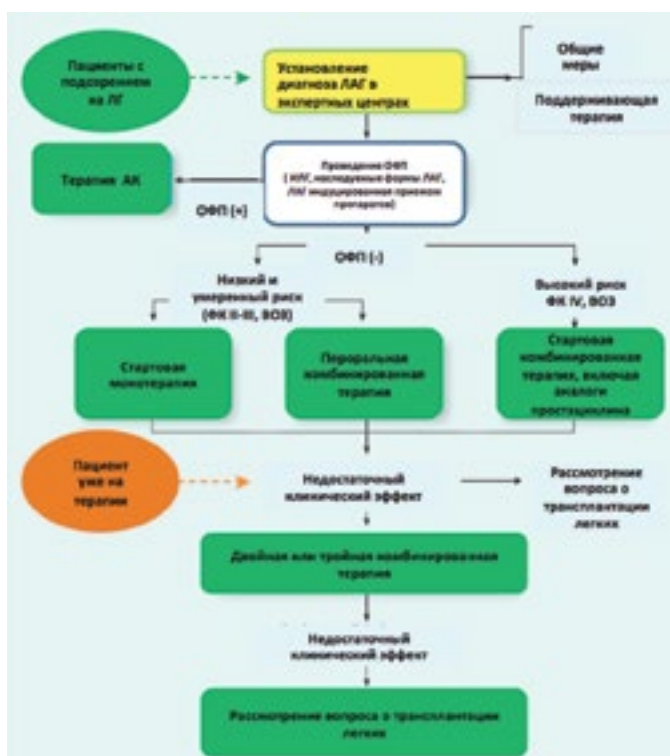
Таблица 6. Оценка риска при легочной артериальной гипертензии

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки ХСН	нет	нет	да
Прогрессирование заболевания	нет	постепенное	быстрое
Синкопе	нет	редкие	повторные
ФК	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиопульмональный тест	VO ₂ пик. > 15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ пик. 11 - 15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ пик. 11-15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ >45
BNP/ NT-proBNP	BNP<50 нг/мл/ NTproBNP<300 нг/мл	BNP 50-300 нг/мл/ NTproBNP 300-1400 нг/мл	BNP>300 нг/мл/ NTproBNP>1400 нг/мл
ЭхоКГ/КТ/МРТ	Площадь ПП <18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	Площадь ПП 18-26 см ² Небольшой перикардиальный выпот	Площадь ПП >26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП < 8 мм рт.ст. СВ ≥2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП 8-14 мм рт.ст. СВ 2,0-2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60-65%	ДПП >14 мм рт.ст. СВ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Таблица 7. Цели терапии

ФК	I-II
ЭхоКГ/МРТ	Нормальные или почти нормальные размеры и функция ПЖ
Гемодинамика	Нормализация функции ПЖ (ДПП < 8 мм рт. ст. и СИ > 2,5 – 3,0 л/мин/м ²)
Тест 6-минутной ходьбы	> 440 м
Кардиопульмональный тест	Пиковое потребление O ₂ >15 мл/мин/кг и Вентиляционный эквивалент CO ₂ < 36 л/мин.
BNP	В норме

Рисунок 2. Алгоритм лечения ЛАГ



В рамках проведенного форума были подтверждены основные положения в диагностике и подходах к терапии, принятые экспертами на 5th WSPH в 2013 г. После получения результатов недавно завершившихся исследований был несколько пересмотрен взгляд на «терапию первой линии»: лекарственные препараты, продемонстрировавшие снижение риска развития клинических ухудшений/смерти, были выдвинуты на первый план. В настоящее время изменён подход к оценке динамики показателей в ключе их влияния на прогноз на момент верификации диагноза и при последующем наблюдении. Впервые были представлены результаты рандомизированного, многоцентрового, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования GRIPHON для оценки долгосрочной эффективности и безопасности орального селективного агониста простаглицлиновых IP-рецепторов селексипага у больных с ЛАГ.

Основная дискуссия разворачивается по вопросу тактики назначения комбинированной терапии: последовательное назначение, основываясь на отсутствии эффекта от монотерапии, или стартовое назначение комбинированной терапии у пациентов с неудовлетворительным прогнозом.

Таблица 8. Общие мероприятия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Беременность противопоказана больным ЛАГ	I	C
Рекомендуется вакцинации больных ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Рекомендована помощь психолога/психиатра	I	C
Рекомендована реабилитация больных ЛАГ в рамках специальных программ по физической активности	IIa	B
Назначение O ₂ во время авиаперелетов показано больным с III-IV ФК (ВОЗ) при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	IIa	C
Эпидуральная анестезия является методом выбора при проведении хирургических вмешательств больным ЛАГ	IIa	C
Чрезмерные физические нагрузки, способствующие ухудшению симптоматики, не рекомендуются больным с ЛАГ	III	C

Таблица 9. Поддерживающая терапия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости показано назначение диуретиков	I	C
Длительная постоянная терапия O ₂ рекомендуется больным ЛАГ при поддержании парциального давления O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	I	C
Оральные антикоагулянты могут быть рекомендованы больным с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков	IIb	C
Лечение анемии/ дефицита железа может рассматриваться у больных с ЛАГ	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендовано больным с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма	IIb	C
Назначение ИАПФ, БРА, β -АБ, ивабрадина не рекомендуется больным с ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ЛЖ-ХСН)	III	C

Таблица 10. Современные ЛАГ-специфические препараты:

рекомендации по эффективности лекарственной монотерапии при ЛАГ (группа 1)

Группы препаратов			Класс / Уровень доказательности					
			ФК II		ФК III		ФК IV	
Блокаторы кальциевых каналов			I	C	I	C	-	-
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	Амбризентан		I	A	I	A	IIb	C
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C
	Мацитентан		I	B	I	B	IIb	C
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	Силденафил		I	A	I	A	IIb	C
	Тадалафил		I	B	I	B	IIb	C
	Варденафил		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат		I	B	I	B	IIb	C
Аналоги простациклина	Эпопростенол	Внутривенно	-	-	I	A	I	A
		Илопрост	-	-	I	B	IIb	C
	Трепростенил	Внутривенно			IIa	C	IIb	C
		Подкожно	-	-	I	B	IIb	C
		Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C
		Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C
	Перорально	-	-	IIb	B	-	-	
Берапрост	-	-	IIb	B	-	-		
Селективный агонист рецепторов простациклина	Селексипаг (перорально)		I	B	I	B	-	-

Таблица 11. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности начальной комбинированной терапии при ЛАГ (группа 1)

Группы препаратов	Класс/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Амбризентан + тадалафил	I	B	I	B	IIb	C
Другие АРЭ + ИФДЭ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Бозентан + силденафил + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C
Бозентан + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + п/к трепростинил			IIb	C	IIb	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + другие в/в аналоги простациклина			IIb	C	IIb	C

Таблица 12. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности последовательной комбинированной терапии при ЛАГ (группа 1)

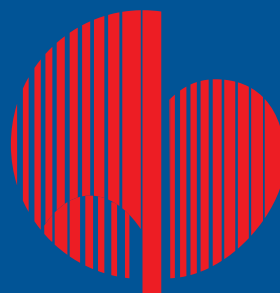
Группы препаратов	Класс/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Мацитентан → + силденафил	I	B	I	B	IIa	C
Риоцигуат → + бозентан	I	B	I	B	IIa	C
Селексипаг → + АРЭ и/или ИФДЭ-5	I	B	I	B	IIa	C
Силденафил → + эпопростенол	-	-	I	B	IIa	B
Трепростенил инг. → + силденафил или бозентан	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Илопрост инг. → + бозентан	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Тадалафил → + бозентан	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Амбризентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + эпопростенол	-	-	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат → + силденафил/ др. ИФДЭ-5	III	B	III	B	III	B

Обзор подготовили:

Президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Чазова И.Е.,
Председатель секции «Лёгочная гипертензия»
Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, д.м.н. Мартынюк Т.В.,
Директор Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Профессор, д.м.н. Наконечников С.Н.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



Достижения современной кардиологии

Всероссийская
научно-практическая конференция
(56 ежегодная сессия РКНПК)

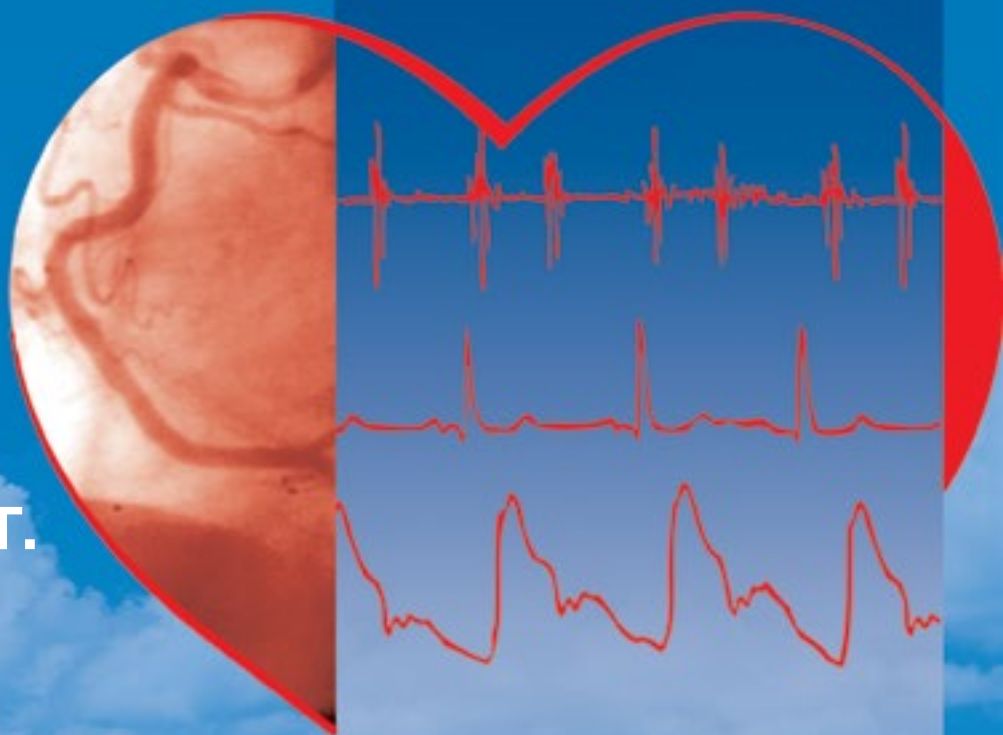
Приём тезисов
до 15 апреля 2016 г.
на сайте
www.cardioweb.ru

2-3 июня 2016 г.
г. Москва

Место проведения: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress@cardioweb.ru

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

ИННОВАЦИЯ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СТИМУЛЯТОР РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ – РИОЦИГУАТ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова,
г. Москва, Россия

Taran I.N., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

INNOVATION IN PHARMACEUTICAL TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: STIMULATOR OF SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE – RIOCIQUAT

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov,
Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким заболеванием, чаще всего диагностируемым на поздней стадии с низким функциональным классом лёгочной гипертензии III или IV (ВОЗ), и приводящим к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом.

Современные исследования направлены на изучение фундаментальных терапевтических мишеней и на создание новых лекарственных препаратов, воздействующих на ранее установленные мишени. Нарушение продукции оксида азота играет важную роль в патогенезе ЛАГ, что обусловлено мощным вазодилатирующим действием, цитопротективным, антипролиферативным, противовоспалительным и антиагрегационным эффектами. Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат доказал эффективность во II фазе клинических исследований. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension soluble Guanylatecyclase-Stimulator Trial) 443 больных с симптомами ЛАГ были рандомизированы для получения плацебо, риоцигуата в разовой дозе до 2,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 2,5 мг 3 раза в день) или в дозе до 1,5 мг (с титрованием дозы в зависимости от переносимости до 1,5 мг 3 раза в день). В исследование включались больные, ранее не получавшие ЛАГ-специфическую терапию или уже принимавшие антагонисты рецепторов эндотелина или простаноиды (кроме парентеральных). К 12-й неделе лечения риоцигуатом дистанция теста 6-минутной ходьбы увеличилась в среднем на 30 м в группе больных, получавших максимальную разовую дозу 2,5 мг, и уменьшилась в среднем на 6 м в группе плацебо (разница между группами – 36 м, 95% доверительный интервал – 20–52 м; $p < 0,001$). Риоцигуат улучшал Д6МХ как у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших антагонисты рецепторов эндотелина или простаноиды (+36 м). В группах ри-

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease, diagnosed at a late stage with low functional class III or IV (WHO). PAH leads to severe right heart failure and ultimately, death.

The modern researches aim at exploring the potential therapeutic targets, as at developing new drugs that can affect the previously set target. Impaired NO production plays an important role in PAH pathogenesis; this is determined by the powerful vasodilatory action, as well as anti-inflammatory, anti-proliferative, and antiaggregatory effects.

Riociguat is the first in a new class of soluble guanylatecyclase stimulators to have proved efficacy in phase II of clinical trials. In the randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension soluble Guanylatecyclase-Stimulator Trial) study, 443 patients with PAH symptoms were randomized to receive placebo or riociguat in a single dose of 2,5 mg (with a dose titration based on tolerability to 2,5 mg TID a day) or a dose of 1,5 mg (with a dose titration according to portability to 1,5 mg TID three times a day). The study included naïve patients treated with endothelin receptor antagonists or prostanoids (except for parenteral ones). To 12wk of riociguat treatment the mean distance in 6-MWT increased by an average of 30 m in the group treated with the maximum single dose of 2,5 mg TID, or decreased by an average of 6m in the placebo group (difference between groups, 36 m, 95% confidence interval 20–52 m, $p < 0,001$). Riociguat improved 6-MWT in patients not previously treated with PAH-specific therapy (38 m), and in patients, taking endothelin receptor antagonists or prostanoids (36 m). In riociguat groups compared with placebo a decrease in PVR and PAPm ($p < 0,01$) was noted, as well as an increase in cardiac index ($p < 0,0001$), a reduction in NT-proBNP ($p < 0,0001$), FC ($p = 0,003$) and in the Borg index ($p = 0,002$), the time of development of clinical deterioration ($p = 0,005$) prolonged as well. Riociguat therapy was also characterized by good tolerance. Efficacy of treatment was maintained during long-term observation of PATENT-2study. The mean value of 6-MWT changed to 51 ± 74 m

оцигуата по сравнению с плацебо отмечалось уменьшение лёгочного сосудистого сопротивления и среднего давления в лёгочной артерии ($p < 0,0001$), повышение сердечного индекса ($p < 0,0001$), снижение уровня NT-proBNP ($p < 0,0001$), функционального класса ($p = 0,003$) и индекса по Боргу ($p = 0,002$), увеличивалось время до развития клинического ухудшения ($p = 0,005$). Терапия риоцигуатом характеризовалась хорошей переносимостью. Эффективность лечения сохранялась при длительном наблюдении в исследовании PATENT-2. Через год наблюдения среднее значение ДТ6МХ изменилось на 51 ± 74 м, функциональный класс по ВОЗ увеличился у 33%, наблюдалась стабилизация ФК у 61% и ухудшение у 6% пациентов по сравнению с начальной точкой исследования PATENT-1

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия, оксид азота, стимуляторы гуанилатциклазы, риоцигуат, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

one year after observation, functional class (WHO) was increased in 33% , the stabilization of functional class was observed in 61 % patients and deterioration in 6 % patients, compared with baseline of PATENT-1.

Key words: pulmonary arterial hypertension, nitric oxide, guanylatecyclase stimulators, riociguat, phosphodiesterase type 5 inhibitors.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, д.м.н., директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-05
Наконечников Сергей Николаевич	профессор, д.м.н., учёный секретарь ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, тел. 8-495-414-61-18
Автор, ответственный за связь с редакцией: Таран Ирина Николаевна	ординатор отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, тел.: 8-968-654-94-06, zaviirina@mail.ru

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редким заболеванием, чаще всего диагностируемым на поздней стадии с низким функциональным классом лёгочной гипертензии III или IV (ВОЗ), и приводящим к тяжелой правожелудочковой недостаточности с последующим летальным исходом. Диагноз ЛАГ устанавливается при уровне среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАСр.) > 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца, давлении заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст, лёгочного сосудистого сопротивления > 3 ед. по Вуду, при исключении других причин прекапиллярной лёгочной гипертензии, связанных с патологией лёгких, хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) и других редких патологий [1].

Распространенность ЛАГ в Европе варьирует от 15 до 50 больных на 1 млн. во взрослой популяции, при этом минимальный уровень распространенности идиопатической лёгочной гипертензии (ИЛГ) составляет 5,9 случая на 1 млн. населения. Редкость патологии, маловыраженная клиническая симптоматика и сложности диагностики могут затруднять оценку истинной распространенности ЛАГ [2].

Патофизиологические характеристики ЛАГ включают в себя дисфункцию эндотелия, пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вазоконстрикцию мелких лёгочных артерий и артериол, тромбоз in situ, что в совокупности приводит к повышению лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и развитию дисфункции правого желудочка, которая является наиболее частой причиной фатальных исходов [1, 3].

Эволюция медикаментозной терапии ЛАГ связана с новыми патогенетическими представлениями. Интенсивные исследо-

вания в области ЛАГ, проведённые за последнюю четверть века, позволили улучшить возможности лечения и контролировать течение этого прогрессирующего необратимого заболевания с помощью простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) – ЛАГ-специфической терапии.

Основными терапевтическими мишенями при ЛАГ являются дефицит оксида азота (NO) и простаглицлина, а также повышенная продукция эндотелина-1 [3]. Нарушение продукции NO играет важную роль в патогенезе ЛАГ. Известно, что эндогенный NO образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы.

Таким образом, для лечения ЛАГ возможно использование субстрата для синтеза NO – L-аргинина, применение ингаляционного NO, ИФДЭ-5, генотерапии и др. [3]. NO регулирует вазодилатацию лёгочных сосудов, активируя гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках резистивных сосудов (артерии, артериолы), повышая уровень цГМФ, который запускает каскад реакций, в конечном счёте приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Не менее важным свойством NO является его антиагрегационное и цитопротективное действие. При ЛАГ обнаруживается сниженный уровень цГМФ в лёгочных сосудах за счёт снижения активации растворимой гуанилатциклазы – димерного, гем-содержащего, чувствительного к окислительно-восстановительным реакциям фермента, которой катализирует синтез вторичного мессенджера NO – циклического гуаноиномонофосфата (цГМФ). цГМФ обладает рядом биологических эффектов, а именно вазорелаксацией и ингибированием фиброза, проли-

феративных процессов гладко-мышечной стенки, апоптоза, процесса воспаления и агрегации тромбоцитов [3].

До недавних пор единственной терапевтической стратегией воздействия на цепочку NO–pГЦ–цГМФ и замедления деградации цГМФ являлось использование ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), таких как силденафил. Клинические успехи, ассоциированные с применением ИФДЭ-5, привели к возникновению интереса тестирования новых агентов, модулирующих связь NO, которые могут также успешно использоваться в клинической практике. В связи с явным ухудшением продукции цГМФ в лёгочных сосудах у пациентов с ЛГ в 60% случаях наблюдается недостижение желаемого ответа на терапию силденафилом [4,5].

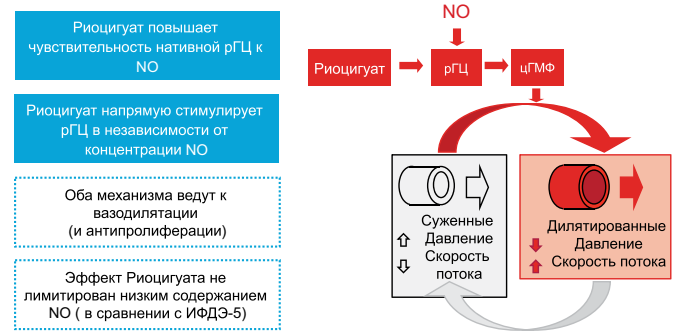
Таким образом, возможность воздействия на растворимую гуанилатциклазу путём её стимуляции с последующим усилением эффекта вазодилатации, а также антипролиферативного и антифиброзирующего эффекта, является весьма привлекательным. Данный факт является предпосылкой для тщательного исследования её механизма действия.

Регуляция экспрессии и активации растворимой гуанилатциклазы направлена на компенсацию сниженной биодоступности NO [6]. Было создано два разных класса агонистов/стимуляторов гуанилатциклазы. Первый из них представлен стимуляторами гуанилатциклазы или гем-зависимыми активаторами (BAY 41-2272, BAY 41-8543, BAY 63-2521, риоцигуат), которые стимулируют нативный комплекс Fe²⁺-гуанилатциклазы в синергизме с NO [7]. Второй класс – это активаторы гуанилатциклазы или гем-независимые активаторы (BAY 58-2667, цинацигуат; HMR-1766, атацигуат). Они активируют Fe³⁺ или гем-свободную форму фермента, что обеспечивает дополнительный по отношению к NO эффект [6, 7, 8]. Каждый из указанных классов лекарственных препаратов продемонстрировал позитивные эффекты на экспериментальных моделях ЛАГ. Первые стимуляторы pГЦ, такие как пиразолопиримидин BAY 41-2272 и BAY 41-8543, продемонстрировали положительные эффекты на экспериментальных моделях ЛГ у крыс, но были ассоциированы с неблагоприятными свойствами фармакокинетики и метаболизма экспериментальных препаратов [8].

Риоцигуат – первый представитель нового класса лекарственных препаратов-стимуляторов pГЦ. Эффект препарата заключается в повышении биосинтеза цГМФ посредством прямой стимуляции pГЦ подобно NO и путём повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO [6, 9]. Наличие двойного действия за счёт синергизма с эндогенным NO и NO-независимой стимуляции гуанилатциклазы является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с ИФДЭ-5. Известно, что эффекты ИФДЭ-5 зависят от исходной экспрессии NO, которая при ЛАГ значительно угнетена. [10]. На рисунке 1 представлен механизм действия данного препарата.

Было продемонстрировано, что прямая фармакологическая стимуляция pГЦ с помощью BAY 41-2272 приводит к вазодилатации лёгочных сосудов в экспериментальной модели у

Рисунок 1. Механизм действия риоцигуата



крыс, и гемодинамические ухудшения и структурные изменения были связаны с индукцией ЛГ монооксидом азота и гипоксией у крыс и мышей [11,12].

В экспериментальном исследовании сопоставляли эффекты риоцигуата в дозе 10 мг/кг/день и силденафила 50 мг/кг/день. ЛАГ с ангиопродлиферативными изменениями была спровоцирована у крыс с помощью использования комбинации антагонистов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста SU5416 и гипоксии. Лечение ЛАГ начинали через 21 день в течение последующих 14 дней. Доказано, что эффекты риоцигуата и силденафила были одинаковы в отношении снижения систолического давления в правом желудочке. Однако риоцигуат был эффективнее силденафила по степени уменьшения гипертрофии правого желудочка, снижения сердечного выброса и ЛСС [12].

В многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании II фазы риоцигуат назначался больным ЛАГ [13]. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы (Д6МХ) показана в таблице 1.

При назначении в течение 12 недель риоцигуат улучшал переносимость физических нагрузок, Д6МХ и гемодинамические параметры [13]. Лечение характеризовалось хорошей переносимостью при назначении препарата в дозах максимально до 2,5 мг 3 раза в сутки.


Позитивные результаты II фазы клинических исследований с риоцигуатом явились предпосылкой для изучения препарата в III фазе исследований с целью оценки клинической эффективности данного препарата при ЛАГ.

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial) принимали участие 124 центра в 30 странах Европы, Южной и Северной Америки, Азии и Австралии [14]. Критериями включения в исследование PATENT были возраст больных от 18 до 80 лет, наличие ЛАГ (1-я группа по классификации ВОЗ):

- идиопатической;
- семейной;
- ассоциированной:
 - а) с врожденными пороками сердца (при условии хирургической коррекции);
 - б) с системными заболеваниями соединительной ткани;
 - в) с портальной гипертензией при циррозе печени;

Таблица 1. Риоцигуат улучшает дистанцию в тесте 6МХ у больных ЛАГ

Группа больных	Исходная Д6МХ (95% ДИ), м	Прирост Д6МХ к 12-й неделе (95% ДИ), м
Больные с ЛАГ (n=31)	390,0 (330,0–441,0)	Медиана +57,0 (-25,0–117,0)***
***p<0,0001		



Хроническая стенокардия ограничивает физическую активность пациентов^{1,4,5,6}



Антиангинальный препарат

- снижает частоту приступов стенокардии^{1,2}
- увеличивает толерантность к физической нагрузке¹
- не влияет на гемодинамику³

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса®. МНН: ранолазин. Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство. Показания к применению: Стабильная стенокардия. Способ применения и дозы: Препарат принимают вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса® (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Для пациентов с ХСН III-IV функциональные классы по классификации NYHA, с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин), печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), с массой тела пациентов менее 60 кг и пациентов старше 65 лет, а также для пациентов, принимающих ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-gp (P-гликопротеин), рекомендуется титрация дозы препарата. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел Состав); дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для дозировки 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; с содалолом, дети до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены); беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин); возраст старше 65 лет; масса тела пациента менее 60 кг; хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональные классы по классификации NYHA; синдром врожденного удлиненного интервала QT в анамнезе, в семейном анамнезе; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT; недостаточность изофермента CYP2D6; одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем, флуконазол, эритромицин); одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)); одновременное применение с ингибиторами P-gp (P-гликопротеин) (верапамил, циклоспорин). У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения побочных эффектов. В этом случае необходим регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления побочных эффектов, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата. Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих препарат Ранекса®, в большинстве случаев характеризуется легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2-х недель. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор, тошнота, рвота, астения. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: индукторы и сильные ингибиторы фермента CYP3A: не использовать Ранексу® (см.противопоказания) умеренные ингибиторы CYP3A: рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина. CYP3A субстраты: ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP3A, что может привести к повышению концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови и потребовать коррекции дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (например, симvastатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус). Ингибиторы/субстраты P-гликопротеина:ранолазин является субстратом P-gp. Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами P-gp, рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина. С другой стороны, ранолазин является умеренным ингибитором P-gp и может увеличивать концентрацию субстратов P-gp в плазме крови. Такевое распределение лекарственных веществ, которые транспортируются с помощью P-gp, может быть увеличено. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению ЛП 001978-23.01.2013 (с внесенными правками от 29.05.2014).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>.
Отпускается по рецепту. Инструкция по применению от 23.01.2013 (с внесенными правками от 29.05.2014).

1. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.
2. Stone DJ, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.
3. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1 375-82.
4. Young J.W. et al; Nurs Res Pract 2013; 2013: 504915
5. Kohn C.G. et al; Health Qual Life Outcomes 2014; 12: 39
6. Wu J. et al; PLoS One 2014; 9 (5): e97294

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Ru_Ran_3_2015 Одобрено 10.2015



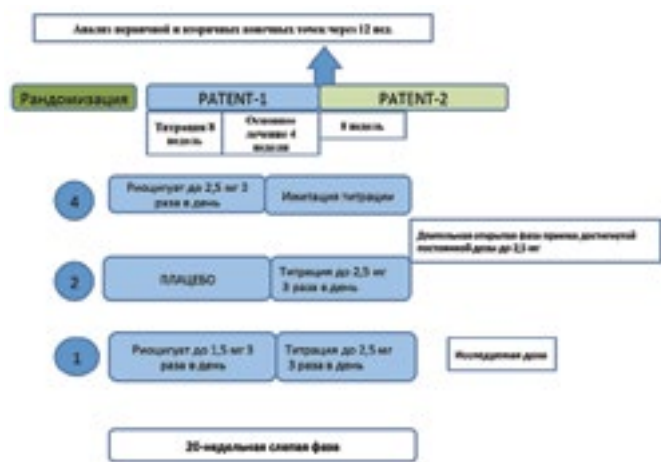
БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

г) с приёмом лекарственных препаратов и токсинов.

Исходный уровень ДТ6МХ должен был составлять 150–450 м, ЛСС > 300 дин·с·см⁻⁵, ДЛАСр > 25 мм рт. ст. При этом одним из критериев включения в данное исследование явился факт отсутствия приёма ЛАГ-специфической терапии или её приема на протяжении не более 3 месяцев до начала исследования (допускался приём АРЭ или простаноидов перорально, ингаляционно или подкожно). Больные, включенные в исследование, могли продолжать приём предшествующей терапии оральными антикоагулянтами, диуретиками в стабильных дозах, а также оксигенотерапию.

В исследование было включено 462 пациента с ЛАГ. Рандомизация больных осуществлялась в соответствии с дизайном, представленным на рисунке 2.

Рисунок 2. Дизайн исследования PATENT



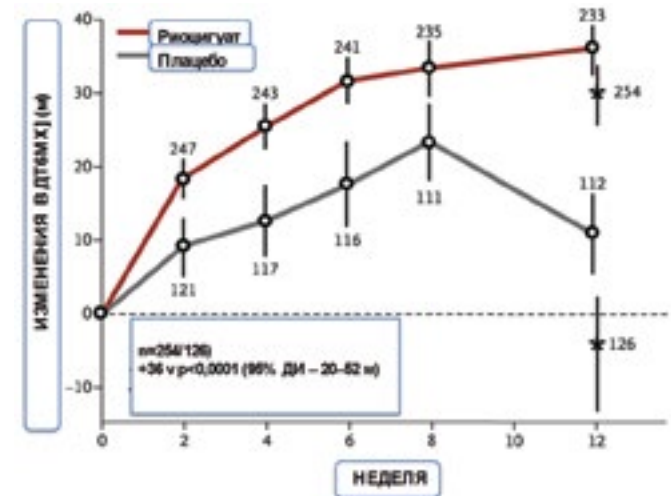
В III фазе рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования PATENT-1 приняли участие 443 больных с симптомами ЛАГ. Пациенты были распределены в соотношении 2:4:1 в группу, принимающих плацебо, риоцигуат в индивидуально назначаемой дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки, или в группу, где индивидуально назначалась доза риоцигуата 1,5 мг 3 раза в сутки, соответственно. Группа пациентов, принимавших препарат в дозе 1,5 мг, была создана в экспериментальных целях для получения информации об эффективности более низких доз риоцигуата, и данные, полученные в этой группе, не были включены в последующие анализы эффективности. Средний возраст пациентов составлял 51 год, большинство пациентов имели диагноз идиопатической лёгочной гипертензии с функциональным классом (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) II (42%) или III (53%). Из них 44% пациентов находились на терапии антагонистами эндотелииновых рецепторов, 6% находились на терапии простаноидами и 50% не принимали ЛАГ-специфической терапии. 38 пациентов выбыли из исследования до 12 недели ввиду различных причин. Характеристика пациентов в исследовании PATENT-1 представлена в таблице 2.

Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-1 явилась ДТ6МХ, достигнутая к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками были динамика к 12-й неделе ЛСС, ФК (ВОЗ), уровень N-терминального прогормона мозгового натриуретического пептида (NT-proBNP), индекс одышки по Боргу, изменение качества жизни (Европейский опросник

EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. К 12 неделе с момента начальной точки наблюдалось увеличение ДТ6МХ в среднем на 30 м в группе пациентов, принимающих риоцигуат в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки, при этом в группе плацебо наблюдалось снижение ДТ6МХ в среднем на 6 метров (предел среднего 36 м; 95% интервал достоверности: от 20 до 52; $p < 0,001$).

Значительные преимущества наблюдались в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо в отношении вторичных конечных точек, включающих динамику показателей лёгочного сосудистого сопротивления ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), функциональный класс по ВОЗ ($p = 0,003$), время до клинического ухудшения ($p = 0,005$) и балл по шкале одышки Борга ($p = 0,002$). Риоцигуат улучшал ДТ6МХ как у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), так и у принимавших АРЭ или простаноиды (+34 м). Причём у пациентов, принимавших АРЭ ($n = 113/54$), разница между группами риоцигуата и плацебо составила 24 м. Присоединение риоцигуата к простаноидам ($n = 20/7$) обеспечило прирост ДТ6МХ по сравнению с плацебо на 106 м (рис. 3).

Рисунок 3. Изменение ДТ6МХ к 12 неделе исследования PATENT-1



В исследовании PATENT-1 риоцигуат значительно снижал уровень NT-proBNP по сравнению с исходными данными (средняя динамика значений -432 нг/л, 95% ДИ -782 до -8). Сохранная функция правого желудочка является одной из текущих целей терапии ЛАГ. Значительное снижение NT-proBNP у пациентов с ЛАГ, получающих риоцигуат, может давать благоприятный эффект касательно состояния правого желудочка. Однако точный механизм, лежащий в положительном эффекте риоцигуата, остаётся неизвестным. Возможные механизмы могут включать в себя: снижение постнагрузки правого желудочка ввиду вазодилатации лёгочных артерий; обратное ремоделирование лёгочной сосудистой сети, опосредованное антипролиферативным и антифибротическим эффектом; или прямой эффект на правый желудочек. Эти возможности могут быть поддержаны результатами экспериментов на модели хронической перегрузки ПЖ, созданной на мышах, где лечение риоцигуатом снижало содержание колла-

Таблица 2. Характеристика пациентов в исследовании PATENT-1

Характеристики	Риоцигуат	Плацебо
Возраст, лет	51	51
Пол: женщины, %	80	78
ЛСС, дин×с×см ⁻⁵	791	834
ДЛАСр, мм рт. ст.	46,9	48,9
Д6МХ, м	361	368
I, II, III, IV ФК, %	2/43/55/<1	3/48/46/2*

Примечание: * – данные ФК у 1 пациента отсутствовали.

Таблица 3. PATENT-1: изменения гемодинамических параметров от исходных значений до последнего визита (индивидуально титрованная доза Риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки в сравнении с плацебо)

Параметры, ЕД	Средняя динамика значений		95% ДИ
	Риоцигуат	Плацебо	
Давление заклинивания лёгочной артерии, мм рт. ст.	1.08	0.46	[-0.36; 1.18]
Давление в правом предсердии, мм рт. ст.	-0.20	0.97	[-2.15 ; 0.13]
Систолическое давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	-5.39	0.78	[-9.43; -4.04]
Диастолическое давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	-3.19	-1.12	[-4.15; -0.68]
Среднее давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	-3.93	-0.5	[-5.61; -2.06]
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	-8.54	-1.4	[-9.6; -4.90]
Сатурация смешанной венозной крови, %	3.15	-2.33	[3.2;6.84]
Сердечный выброс, л/мин	0.93	-0.01	[0.7; 1.15]
Сердечный индекс, л/мин/м ²	0.54	-0.02	[0.44;0.69]
Лёгочное сосудистое сопротивление, дин×с×см ⁻⁵	-223	-8.9	[-281; -170]
Индекс лёгочного сосудистого сопротивления, дин×с×см ⁻⁵	-374	-22.4	[-469; -285]
Системное сосудистое сопротивление, дин×с×см ⁻⁵	-448	-67.5	[-473; -316]
Индекс периферического сосудистого сопротивления, дин×с×см ⁻⁵	-753	-130	[-801; -550]

гена ПЖ и улучшало фракцию выброса ПЖ.

В исследовании PATENT-1 катетеризация правых отделов сердца была выполнена 339 пациентам в начале и в конце исследования. Статистически значимое снижение ЛСС (-226 дин×с×см⁻⁵) было выявлено в группе приёма максимальной дозы Риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки по сравнению с группой плацебо [14]. Улучшение других гемодинамических параметров, не являющихся конечной точкой, представлены в таблице 3.

При оценке переносимости терапии наблюдался высокий уровень безопасности риоцигуата. Прекращение терапии наблюдалось в 3% случаях в группе пациентов, принимающих 2,5 мг риоцигуата по сравнению с 7% в группе плацебо. Синкопальные состояния возникали более редко в группе пациентов, находящихся на 2,5 мг риоцигуата (1%) по сравнению с группой плацебо (4%). Риск возникновения гипотензии (10%) и анемии (8%) был выше в группе 2,5 мг риоцигуата по сравнению с группой плацебо (2% каждой), но без статистической значимости различий.

После оценки начальной переносимости и эффективности риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в день в течение 20 недель в исследовании PATENT-1 III фазы пациенты были рандомизированы в длительное открытое клиническое исследование PATENT-2, оценивающее продолжительную эффективность и переносимость риоцигуата.

В исследование PATENT-2 было включено 396 пациентов. Профиль безопасности риоцигуата в исследовании PATENT-2 был идентичен с PATENT-1, случаи гипопластической анемии и лёгочного кровотечения так же наблюдались в PATENT-2. Длительный приём риоцигуата хорошо переносился у пациентов с ЛАГ и приводил к устойчивому улучшению функциональной способности к 1 году наблюдения. Через год наблюдения среднее значение ДТ6МХ изменилось на 51±74 м, функциональный класс по ВОЗ увеличился у 33%, наблюдалась стабилизация ФК у 61% и ухудшение у 6% пациентов по сравнению с начальной точкой исследования PATENT-1 [15].

При расчёте годовой динамики показателей риска летального исхода по шкале REVEAL у пациентов с ЛАГ выяснилось, что исходные средние значения показателей риска в исследовании PATENT-1 у пациентов, принимающих риоцигуат, и группы плацебо достоверно не различались и были низкими – 6,9 и 6,8, соответственно. К 12 неделе исследования PATENT-1 наблюдалось значительное снижение уровня риска по шкале REVEAL у группы пациентов, принимающих риоцигуат в среднем на -0,44 (95 % ДИ -0,76 до -0,11; ковариационный анализ $p=0,0086$) в сравнении с группой плацебо. В исследовании PATENT-1 к 12 неделе наблюдалось улучшение показателей риска по шкале REVEAL у 51% пациентов, получающих риоцигуат, по сравнению с 39% пациентов, получающих плацебо.

В общей популяции пациентов, включённых в длитель-

(по ВОЗ), изменения уровня NT-proBNP, качества жизни (Европейский опросник EuroQol и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. К 24 недели оценивались значения сердечного индекса. Дополнительно также оценивались изменения сатурации смешанной венозной крови кислородом (SvO₂), изменения по шкале REVEAL, количество пациентов, требующих усиления ЛАГ-специфической терапии, изменения уровня биомаркеров: цГМФ, супрессия онкогенного потенциала 2 (ST2), асимметрический диметиларгинин (ADMA), фактор дифференциации роста-15 (GDF-15) [18].

Таким образом, к настоящему времени появились убедительные данные о высокой эффективности и хорошей переносимости риоцигуата, представленные в серии качественно спланированных рандомизированных клинических исследований. Появление этого инновационного препарата для лечения ЛАГ, обладающего уникальным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов, страдающих этой тяжелой и прогностически неблагоприятной патологией. Совсем недавно риоцигуат появился в клинической практике в России, а значит его активное применение в российских ведущих кардиологических и пульмонологических центрах для лечения, как пациентов с ЛАГ, так и ХТЭЛГ в случае неоперабельных или резидуальных форм, обеспечит новые возможности в комплексном решении задач лечения этого тяжелого контингента пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2493–537.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–63.
3. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9: 4-23
4. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, Elangovan S, Jagannathan V, Subramaniam T, Alagesan R, Dorairajan S. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2005;99:91–95.
5. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;125:580–586.
6. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 881–91.
7. Grimminger F, Weimann G, Frey R et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 785–92.
8. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem Med Chem* 2009; 4: 853–65.
9. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214–21.
10. Joachim Mittendorf Prof. Dr.1, Stefan Weigand Dr.1,4, Cristina Alonso-Alija Dr.1 Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension *ChemMedChem Volume 4, Issue 5, pages 853–865, May 11, 2009*
11. Evgenov OV, Ichinose F, Evgenov NV, Gnoth MJ, Falkowski GE, et al. (2004) Soluble guanylate cyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs. *Circulation* 110: 2253–2259
12. Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, Dony E, Beuerlein K, et al. (2006) Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation* 113: 286–290
13. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol* 2010; 6: 155–66.
14. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40.
15. Lewis J. Rubin, Nazzareno Galiè, Friedrich Grimminger, Ekkehard Grünig, Marc Humbert, Zhi-Cheng Jing, Anne Keogh, David Langleben, Arno Fritsch, Flavia Menezes, Neil Davie, Hossein-Ardeschir Ghofrani. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1303-13.
16. Calculation of REVEAL risk scores for patients with PAH receiving riociguat in the PATENT-2 study. Raymond L Benza, Adaani Frost, Harrison Farber, Hossein
17. Adempas (riociguat) package insert. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2013 Oct
18. Marius M Hoepfer, Raymond L Benza, Gerald Simonneau et al. Design and rationale of the RESPITE study: riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and an inadequate response to phosphodiesterase type 5 inhibitors.

Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е.

ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ С ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
г. Москва, Россия

Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Samoilenko L.E., Sergienko V.B., Chazova I.Ye.

SPERFUSION LUNG SCINTIGRAPHY IN PATIENTS WITH A PULMONARY HYPERTENSION OF A VARIOUS ETIOLOGY

Russian Cardiological Research and Production Complex Ministry of Health,
Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

Лёгочная гипертензия (ЛГ) характеризуется повышением лёгочного сосудистого сопротивления, давления в лёгочной артерии, ремоделированием сердца и сосудов и крайне низкой выживаемостью больных.

Начиная с 2009 г. в Европейских рекомендациях по диагностике ЛГ вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия занимает центральное место в дифференциальной диагностике между различными формами лёгочной гипертензии, прежде всего в установлении хронической тромбоэмболической ЛГ.

Сцинтиграфическая картина хорошо изучена у пациентов с лёгочной гипертензией, развившейся вследствие перенесённой тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии. Данные прямого сопоставления распределения РФП и характера изменений перфузии в зависимости от генеза лёгочной гипертензии и тяжести заболевания в литературе не представлены. Вместе с тем, знание особенностей сцинтиграмм может оказаться полезным в дифференциальной диагностике и оценке прогноза у больных с лёгочной гипертензией различной этиологии.

Ключевые слова: перфузионная сцинтиграфия лёгких, лёгочная гипертензия, количественная оценка сцинтиграмм.

ABSTRACT

The pulmonary hypertension is characterized by increase of pulmonary vascular resistance, pressure in a pulmonary artery, remodeling of heart and vessels and the lowest survival of patients. It agrees offered in 2009 the European society of cardiologists to algorithm a ventilation/perfusion scintigraphy takes the central place in differential diagnostics between various forms of a pulmonary hypertension. The scintigraphic picture is well studied at patients with the pulmonary hypertension which has developed owing to the transferred thromboembolism of branches of a pulmonary artery. The distributions of RFP given direct comparison and nature of changes of perfusion depending on a genesis of pulmonary hypertension and gravity of a disease in literature aren't presented. At the same time the knowledge of features of scintigrams can be useful in differential diagnostics and a forecast assessment at patients with a pulmonary hypertension of a various etiology.

Keywords: perfusion lung scintigraphy, pulmonary hypertension, quantitative assessment of scintigrams.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Самойленко Людмила Евгеньевна	в.н.с, д.м.н. отдела радионуклидной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел. 8-495-414-64-19
Сергиенко Владимир Борисович	д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел. 8-499-149-02-61
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор ФГБУ РКНПК МЗ РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Автор, ответственный за связь с редакцией: Архипова Ольга Александровна	младший научный сотрудник отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а, тел.: 8-495-414-68-33, olga_ark@list.ru

Лёгочная гипертензия (ЛГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся повышением лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которое приводит к ремоделированию сердца и сосудов, развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1].

Диагностическими критериями ЛГ являются повышение среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАср) более 25 ммHg в покое по данным катетеризации правых отделов сердца [2].

Современная отечественная классификация включает 5 клинических групп, такие как лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ЛГ, ассоциированная с поражением левых отделов сердца, ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией, ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний (ХТЭЛГ) и смешанные формы. Среди подгрупп больных ЛАГ наиболее часто встречающимися в клинической практике являются идиопатическая ЛГ (ИЛГ), ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца – системно-лёгочными шунтами (ЛАГ-ВПС) и ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ).

ЛАГ, ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией и ХТЭЛГ относятся к прекапиллярным формам и характеризуются помимо повышения среднего давления в лёгочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. увеличением ЛСС более 3 ед. по Вуду и нормальным значением давления заклинивания лёгочной артерии (ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.). Если у больных с поражением левых отделов сердца развивается ЛГ, она имеет посткапиллярный генез и, в отличие от остальных групп, ДЗЛА у таких пациентов повышено (ДЗЛА > 15 мм рт. ст.).

ЛГ характеризуется неблагоприятным прогнозом. Так средняя выживаемость у больных с ИЛГ к концу первого года при отсутствии патогенетической терапии составляет примерно 68-77%, на 2-ом году – 69%, на 3-ем году – около 35-48%, на 5-ом году – 34% [3]. Даже на фоне современной терапии смертность в течение 1 года составляет 15% [4]. Двухлетняя выживаемость для больных с системной склеродермией не превышает 40% [5]. Предсказанная продолжительность жизни для больных с ХТЭЛГ составляет 6,8 года [6]. Пациенты с врожденным пороком сердца (ВПС) имеют лучший прогноз, чем больные с ИЛГ, хотя пока остаётся непонятным, связано ли это с лучшими адаптационными возможностями ПЖ у более молодых пациентов или потенциальными преимуществами имеющегося шунта. Выживаемость больных с симптом Эйзенменгера составляет 97%, 89%, и 77% за 1, 2, и 3 года, соответственно [7].

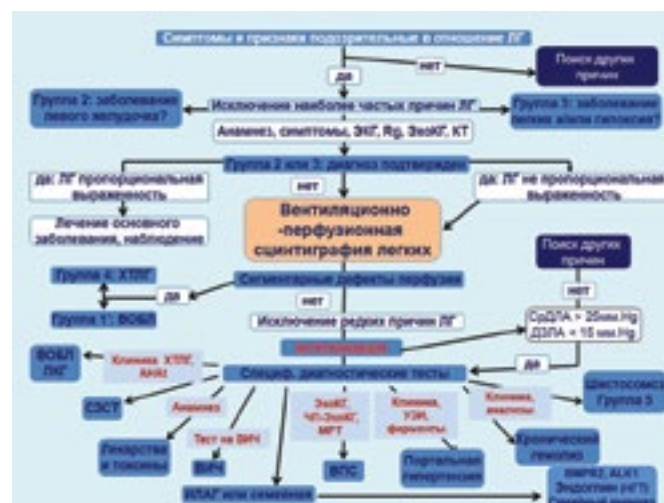
Среди факторов неблагоприятного прогноза следует отметить наличие признаков недостаточности ПЖ (в том числе наличие экссудативного перикардита, повышение уровня натрийуретического пептида), низкий функциональный класс (ФК III-IV ВОЗ), наличие обмороков, малая дистанция, пройденная в тесте 6 минутной ходьбы, снижение максимального объема потребления O₂ менее 12 мл/мин/кг при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста, увеличение давления в ПП более 15 мм рт. ст., снижение сердечного индекса менее 2,0 л/мин/м². Вместе с тем у ряда пациентов, имеющих исходно благоприятный прогноз, заболевание достаточно быстро прогрессирует, что диктует необходимость поиска новых маркёров прогноза. В этой связи обращают на себя внимание изменения перфузии лёгочной ткани при различных формах ЛГ.

Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению больных с ЛГ алгоритм диагностического поиска при верификации диагноза включает 4 этапа. Вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию лёгких (ВПСЛ) необходимо проводить пациентам на третьем этапе, когда происходит установление клинического класса ЛГ.

По предложенному в 2009 г. Европейским обществом кардиологов алгоритму ВПСЛ занимает центральное место в дифференциальной диагностике между различными формами ЛГ (рис. 1). ВПСЛ необходимо проводить пациентам после исключения наиболее частых причин ЛГ, таких как заболевания левых отделов сердца и лёгких, а также пациентам этих групп при наличии так называемого диспропорционального повышения давления в ЛА для исключения острой или перенесённой тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) [1].

В связи с тем, что проведение вентиляционной сцинтиграфии возможно не во всех клиниках, допускается сопоставление данных перфузионной сцинтиграфии с рентгенографической картиной [8]. Вместе с тем, применение вентиляционной сцинтиграфии лёгких вместе с перфузионной позволяет повысить специфичность диагностической процедуры за счёт выявления гиповентиляции неэмболического происхождения, причиной которой является гипоперфузия, обуславливающая вазоконстрикцию [9,10].

Рисунок 1. Алгоритм диагностического поиска



В последние годы стали использоваться гибридные технологии, позволяющие совместить гамма-камеру и компьютерный томограф (SPECT/CT), что улучшает специфичность и чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, так как способствует более точному определению локализации и размеров патологических процессов, помогает в дифференциальной диагностике между ТЭЛА и другими изменениями, например, опухолью или пневмосклерозом [11].

Метод перфузионной пульмоно-сцинтиграфии лёгких (ПСЦЛ) основан на способности макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки крови, меченных ^{99m}Технецием, после их внутривенного введения распределяться в функционирующих лёгочных артериолах. При отсутствии лёгочно-системных шунтов распределение РФП в лёгких отражает состояние лёгочной перфузии.

Запись изображения осуществляется по стандартному протоколу исследования в 4 или 6 проекциях (передняя и задняя

прямые, правая и левая боковые, правая и левая передне-косо-вые). Оценка изображений в различных проекциях необходима для топической диагностики выявляемых дефектов, а также визуализации изменений в отделах лёгких, сканированных сердцем. Исследование выполняется в положении больного «лежа на спине». Руки располагаются вдоль туловища в передней, задней и косых проекциях, за головой – в боковых проекциях. На каждую проекцию набирают 1 млн. импульсов в матрицу 256x256 бит. Специальной подготовки к исследованию не требуется.

Анализ пульмоноцинтиграмм состоит из визуальной и количественной оценки. При визуальном анализе оценивается наличие включения РФП в лёгкие, четкость контуров изображения лёгких, характер распределения РФП (равномерный/неравномерный), наличие участков сниженной аккумуляции РФП с оценкой их количества (единичные/множественные), формы, размера по отношению к размеру сегмента, локализации с указанием сегментов. Определяется наличие включения РФП вне «зоны интереса», то есть вне области проекции лёгких (в органах большого круга кровообращения).

Количественную оценку цинтиграмм проводят, используя изображения лёгких, полученные в передней и задней проекциях, основываясь на гравитационных аспектах. Определяют интенсивность счёта импульсов в каждом лёгком, которую вычисляли как среднее арифметическое значение между интенсивностью счёта импульсов передней и задней проекций. Также определяют процентное соотношение накопления РФП в правом и левом лёгком. Помимо этого, рассчитывается средний процент включения РФП в верхнюю (ВЗВ), среднюю (СЗВ) и нижнюю (НЗВ) зоны Веста каждого лёгкого. Пульмоносцинтиграммы в передней проекции отображают состояние перфузии преимущественно верхней и средней долей справа, верхней доли слева; в задней проекции наиболее полно – перфузию нижних долей лёгких. По сумме проекций в норме $53,1 \pm 1,20\%$ общего кровотока приходится на правое лёгкое и $46,9 \pm 0,90\%$ на левое лёгкое.

Тесную взаимосвязь между перераспределением лёгочной перфузии и давлением в левом предсердии у пациентов с митральным пороком сердца первыми установили W. Friedman и E. Braunwald [12]. Авторы показали, что у больных с повышенным венозным давлением в малом круге кровообращения возрастает кровоток в верхней зоне правого лёгкого и уменьшается в его нижней зоне. Позднее подобное перераспределение было обнаружено у больных с другими пороками сердца [13] и ИБС [14].

Это объясняется тем, что лёгочный кровоток определяется равновесием между альвеолярным, лёгочным артериальным, лёгочным венозным и интерстициальным давлением. В норме интенсивность включения РФП в каждом лёгком равномерно увеличивается от верхушки к основанию. В вертикальном положении в верхних отделах альвеолярное давление в норме превышает давление в лёгочных артериолах. Поэтому кровоток в этих отделах снижен. В норме по различным данным перфузионный кровоток в верхних зонах правого и левого лёгких составляет 6,6-13,3% и 6,5-10,4%, в средних – 16,6-20,3% и 16,7-18,2%, в нижних – 19,6-29% и 17,8-25,2%, соответственно [9].

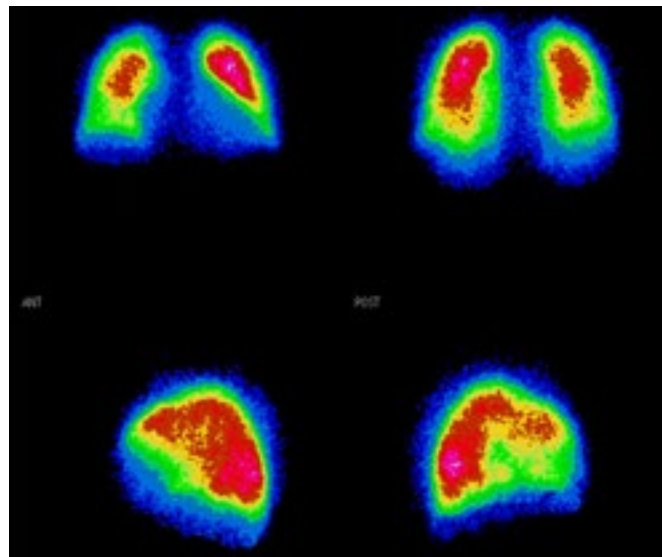
С учётом того, что перфузия верхушек лёгких осуществляется только посредством лёгочного артериального давления, которое может зависеть от лёгочного венозного давления,

для определения степени выраженности нарушений лёгочной микроциркуляции вычисляют верхушечно-основной градиента перфузии (или апикально-базальный градиент перфузии) (U/L-Q). Градиент перфузии рассчитывается как отношение радиоактивности верхней доли к нижней. У здоровых добровольцев этот показатель составил 0,6-0,7 [15].

Таким образом, скинтиграфическая картина у пациентов с ЛГ, связанной с патологией левых отделов сердца, обусловлена повышением лёгочного венозного давления, ДЗЛА и характеризуется наличием ровных четких контуров лёгких, увеличением тени сердца и усилением перфузии (интенсивности счёта) верхних отделов лёгких (рис. 2).

Основным показанием к проведению вентиляционно-перфузионной скинтиграфии лёгких является исключение острой ТЭЛА или хронической ТЭЛА у больных с ЛГ.

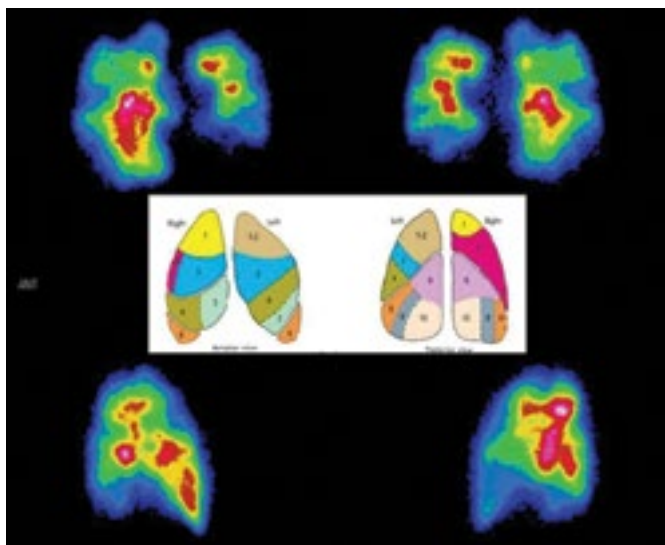
Рисунок 2. Перфузионная скинтиграмма пациента с лёгочной гипертензией вследствие заболевания левых отделов сердца



Неизменная скинтиграфическая картина позволяет исключить ТЭЛА уже на начальном этапе диагностики, в связи с чем нет необходимости в проведении дорогостоящей мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным введением контрастного препарата, что может быть опасным из-за потенциальной возможности возникновения осложнений (например, аллергические реакции, осложнения в месте пункции, контрастная нефропатия).

Диагноз ТЭЛА считается высоковероятным при выявлении на скинтиграммах двух и более больших неприлегающих друг к другу сегментальных дефектов перфузии при нормальной или малоизмененной вентиляционной картине, а на обычной рентгенограмме в этой области не удаётся выявить признаков других патологических процессов, сопровождающихся локальным уменьшением кровотока (опухоль, абсцесс, полость и т.п.). В этих случаях вероятность тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии достигает 90% (рис. 3). Также диагноз ТЭЛА высоковероятен при обнаружении двух умеренных или умеренного и большого дефектов или любого дефекта перфузии значительно превышающего рентгенографический дефект (критерии PIOPED) [16,17]. Вместе с тем, даже наличие нарушения перфузии одного сегмента ассоциируется с 88% вероятностью ТЭЛА [8].

Рисунок 3. Перфузионная сцинтиграмма пациента с лёгочной гипертензией вследствие рецидивирующей тромбозмболии ветвей лёгочной артерии



При выявлении дефектов перфузии, не связанных с сегментом, любых дефектов при большом дефекте на рентгенограмме, соответствующих вентиляционных и перфузионных дефектов при нормальной рентгенограмме, вероятность ТЭЛА определяется как низкая (<19%), и при наличии ЛГ в первую очередь нужно думать о заболеваниях лёгких как причине ЛГ (рис. 4).

Сцинтиграфическая картина при ИЛГ (рис. 5) может быть не изменена или представлена множественными мелкими периферическими субсегментарными дефектами перфузии (мозаичность перфузии), в отличие от более крупных дефектов в долевых и сегментарных зонах при ХТЭЛГ [18,19]. При этом степень нарушения перфузии может свидетельствовать о тяжести ЛГ. Показана достоверная корреляция между U/L-Q [20] и ДЛАСр ($r=0.64$, $p<0.001$), U/L-Q и ДЗЛА ($r=0.63$, $p<0.001$), а также U/L-Q и ЛСС ($r=0.50$, $p<0.001$). Кроме того, у больных ИЛГ была показана средняя корреляция между U/L-Q и фракцией выброса ПЖ ($r=0,51$, $p<0,05$).

Рисунок 4. Перфузионная сцинтиграмма пациента с лёгочной гипертензией вследствие заболевания лёгких

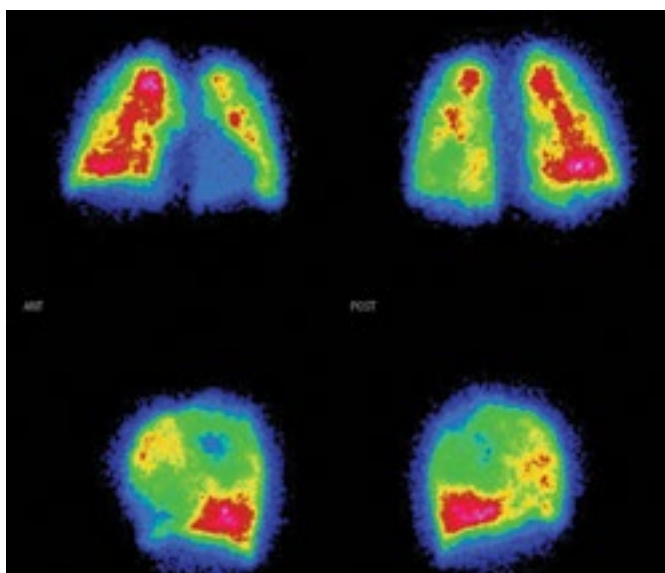
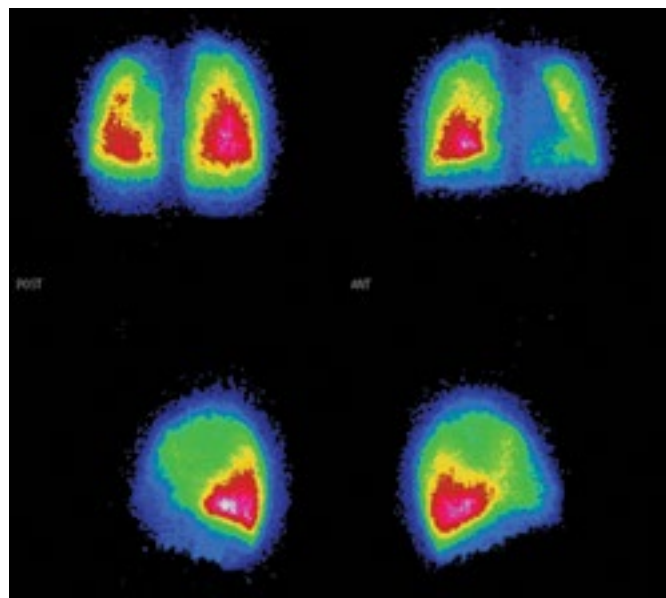


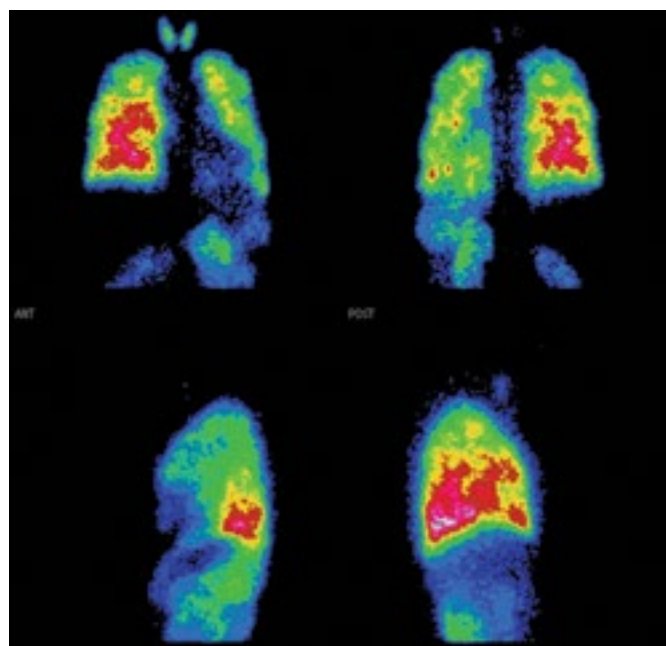
Рисунок 5. Перфузионная сцинтиграмма пациента с идиопатической лёгочной гипертензией



Сцинтиграфическая картина у пациентов с ЛГ-ВПС может быть не изменена. Описаны также изменения в виде одностороннего отсутствия или снижения перфузии (рис. 6), либо очаговые дефекты, связанные с перенесённой ТЭЛА [13, 21]. Однако в этих работах не представлена зависимость изменения перфузии от уровня давления в лёгочной артерии. При наличии лёгочно-системного шунта (например, ДМПП, ОАП) МАА визуализируются в капиллярах большого круга кровообращения [22].

Работ, посвященных изучению перфузии у пациентов с ЛАГ-СЗСТ в литературе практически не представлено. В единственной доступной для прочтения статье сообщается о снижении перфузии, которую авторы связывают с наличием васкулита и внутрисосудистой микрокоагуляции [23].

Рисунок 6. Перфузионная сцинтиграмма пациента с лёгочной гипертензией, ассоциированной с врожденным пороком сердца



В отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ было выполнено исследование перфузии лёгких у 94 больных с ЛГ, из которых 20 пациентов были с ЛАГ-ВПС, 21 пациент с ХТЭЛГ, 20 пациентов с ЛАГ-СЗСТ (больные системной склеродермией) и 33 пациент с ИЛГ [24].

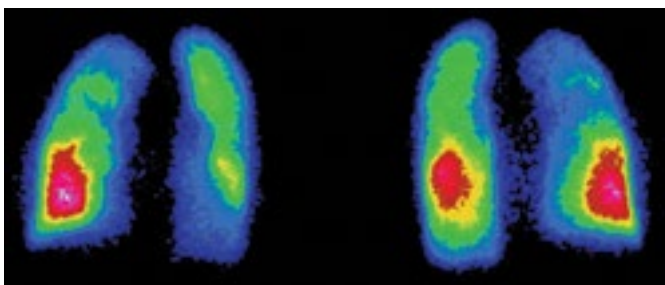
У всех пациентов с ЛАГ визуализировалось мозаичное нарушение перфузии, расширение тени сердца и сосудистого пучка.

Количественный анализ сцинтиграмм показал, что у пациентов с ЛАГ-ВПС выявлено перераспределение кровотока между лёгкими в виде обеднения перфузии в левом лёгком и усиления в правом. Включение РФП в левое лёгкое в этой группе было наименьшим при сравнении с ХТЭЛГ ($p = 0,02$) и с ЛАГ-СЗСТ ($p = 0,05$). Перфузия в ВЗВ левого лёгкого была увеличена, в нижних – с обеих сторон снижена. U/L-Q с двух сторон был не нарушен. При сопоставлении выявленного при проведении ЭхоКГ сброса крови при внутрисердечных дефектах и визуализации по данным ПСЦЛ включения РФП в органы большого круга кровообращения получена высокая корреляционная связь ($r=0,70$; $p<0,0001$).

У больных с ХТЭЛГ распределение РФП между лёгкими было не нарушено. Отмечалось увеличение перфузии в верхней зоне левого лёгкого, справа – по нижней границе нормы. Включение РФП в ВЗВ левого лёгкого было максимальным в сравнении с другими группами и достоверно отличалось от больных с ЛАГ-СЗСТ и ИЛГ. Обращает на себя внимание наиболее выраженное повышение U/L-Q, связанное со значительным обеднением перфузии нижних долей, в большей степени слева. Снижение перфузии в нижней доле левого лёгкого у этих пациентов было наиболее выраженным, достоверно отличалась от групп ЛАГ-ВПС и ИЛГ и обусловлено наиболее частой локализацией тромботического поражения.

В группе ЛАГ-СЗСТ также, как в группе ХТЭЛГ, соотношение включения РФП в правое и левое лёгкие не было нарушено. Перфузия верхних сегментов правого лёгкого была значительно снижена (на 18,7%) и достоверно отличалась от больных с ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ; слева – находилась на верхней границе нормы (рис. 7). Определялось снижение U/L-Q справа на фоне небольшого увеличения градиента слева.

Рисунок 7. Перфузионная сцинтиграмма пациента с лёгочной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией



У больных с ИЛГ, как и у пациентов с ЛАГ-ВПС было выявлено перераспределение кровотока в пользу правого лёгкого. U/L-Q справа был снижен и, в сравнении с остальными группами, был минимальным. U/L-Q слева был схожим с группой ЛАГ-ВПС. В левом лёгком было выявлено небольшое увеличение (на 1,3%), а в правом – снижение перфузии (на 12,4%) ВЗВ при сравнении с нормальными значениями. В нижних от-

делах левого лёгкого, также как и у других пациентов, отмечено обеднение перфузии. В отличие от больных ХТЭЛГ во всех зонах визуализировались множественные мелкие (менее $\frac{1}{2}$ сегмента) дефекты перфузии.

При выявлении взаимосвязи между уровнем давления в ЛА и распределением РФП в лёгких были получены лишь слабые корреляции между перфузией в ВЗВ справа с СДЛА, ДЛАСр, ДЗЛА, давлением в ПЖ и ПП.

Таким образом, основным показанием к применению перфузионной сцинтиграфии лёгких является исключение ТЭЛА. Вместе с тем, при анализе сцинтиграмм лёгких визуализируются изменения перфузии, отличающиеся у больных с различной этиологией ЛГ, что представляет особый научный и практический интерес. Изучение нарушений перфузии лёгких при различных формах ЛГ и функциональных классах (ВОЗ) может оказаться недостающим звеном оценки прогноза, влияющим на продолжительность жизни таких пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Update 2009. European society of cardiology. Eur Heart Journal 2009;30:2493-2537.*
2. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н. А., Волков А. В., Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н. *Терапевтический архив 2014; 9: 4-23*
3. *Vallerie V. McLaughlin, Kenneth W. Presberg et al. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004;126: 78S-92S.*
4. *Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. Eur Respir J. 2007;30:1103–10.*
5. *Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1986;29:515–24.*
6. *Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T et al. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. Intern Med. 1999;38(7):543-6.*
7. *Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transplant 1996;15(1 Pt 1): 100-5.*
8. *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal 2008; 29: 2276–2315.*
9. *Радионуклидная диагностика для практических врачей. Под ред. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И. Томск: STT, 2004:138-157.*
10. *Брин В.Б., Вартапян И.А., Данияров С.Б. и соавт. Основы физиологии человека. Учебник для высших учебных заведений, в 2-х томах, под редакцией акад. РАМН Б.И.Ткаченко. СПб., 1994. Т.1 — 567с*
11. *Roach PJ, Gradinscak DJ, Schembri GP et al. SPECT/CT in V/Q scanning. Semin Nucl Med. 2010 Nov;40(6):455-66.*
12. *Friedman W.F., Braunwald E. Alterations in regional pulmonary blood flow in mitral valve disease studied by radioisotope scanning. A simple nontraumatic technique for estimation of left atrial pressure. Circulation 1966; 34 (3): 363–376.*
13. *Tamir A, Melloul M, Berant M et al. Lung perfusion scans*



**International
Society of
Hypertension**

- in patients with congenital heart defects. J Am Coll Cardiol. 1992;19(2):383-8.*
14. Бодров В.Е., Тюкавин А.И. Паттерны лёгочной микроциркуляции у больных с ишемической болезнью сердца. *Эфферентная терапия* 2006; 12 (4): 62-70.
 15. Авдеев С.В., Завьялов А.А., Дубоделов Е.Л. и соавт. Влияние продленной эпидуральной анальгезии на состояние вентиляции и перфузии лёгких в раннем послеоперационном периоде у больных раком лёгких. *Сибирский онкологический журнал* 2009; №2(32): 5-9.
 16. Vreim C.E. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
 17. Parker J.A., Coleman R.E., Siegel B.A., et al. Procedure Guideline for Lung Scintigraphy: 1.0. *J Nucl Med* 1996; 37: 1906-1910.
 18. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, Derbekyan V. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144(1):27-30.
 19. Moser K.M., Page G.T., Ashburn W.L., Fedullo P.F. Perfusion Lung Scans Provide a Guide to Which Patients With Apparent Primary Pulmonary Hypertension Merit Angiography. *J Med.* 1988, 148(2): 167-170.
 20. Fukuchi K., Hayashida K., Nakanishi N. et al. Quantitative Analysis of Lung Perfusion in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med* 2002; 43:757-761.
 21. Boothroyd AE, McDonald EA, Carty H. Lung perfusion scintigraphy in patients with congenital heart disease: sensitivity and important pitfalls. *Nucl Med Commun.* 1996;17(1): 33-9.
 22. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: Part I: Shunt lesions. *Circulation* 2008;117:1090-9.
 23. Suzuki K, Kamata N, Inokuma S, et al. Clinical significance of ventilation/perfusion scans in collagen disease patients. *Ann Nucl Med.* 2000,14(6):405-13.
 24. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Применение перфузионной сцинтиграфии лёгких у больных с лёгочной гипертензией различной этиологии. «Медицинская радиология и радиационная безопасность» 2013г, №1: 50-59

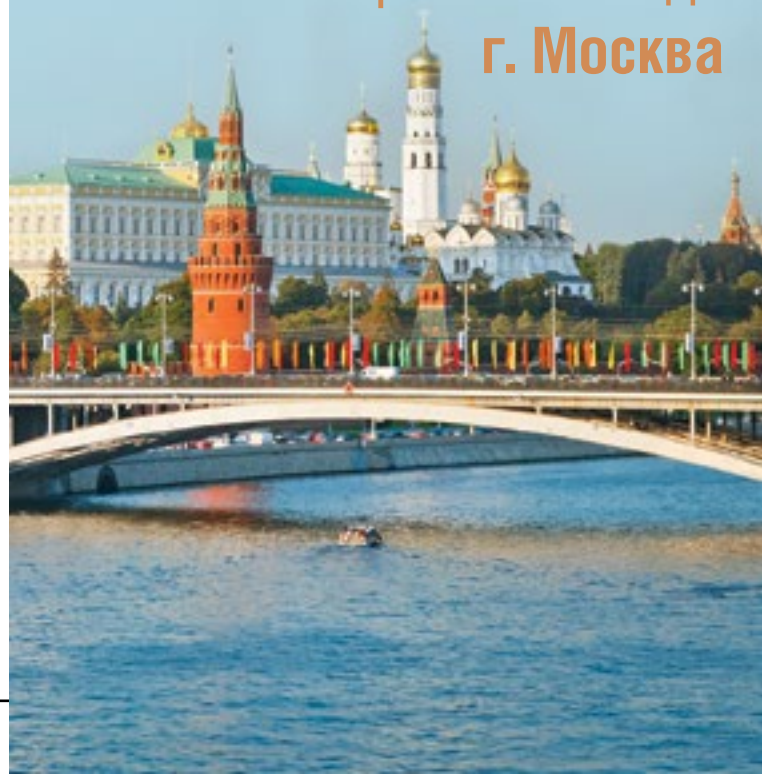
XII Всероссийский конгресс

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ»

Тезисы принимаются до 1 февраля 2016 г.

E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.rsh@gipertonik.ru

23-25 марта 2016 года
г. Москва



Гайнитдинова В.В. ¹, Шарафутдинова Л.А. ², Авдеев С.Н. ³

РОЛЬ N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА C-ТИПА КАК ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЁРА ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия
²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Россия
³ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, г. Москва, Россия

Gaynitdinova V.V.¹, Sharafutdinova L.A.², Avdeev S.N.³

THE ROLE OF N-TERMINAL PRO-C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AS A DIAGNOSTIC BIOMARKER OF PULMONARY HYPERTENSION IN COPD PATIENTS

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia,
²Bashkir State University, Ufa, Russia,
³Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Согласно литературным источникам, данные о диагностической значимости N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа (NT-proCNP) для прогнозирования лёгочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с ХОБЛ немногочисленны.

Цель. Определить концентрацию NT-proCNP у больных ХОБЛ и оценить его диагностическую ценность для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

Материал и методы. В исследование были включены 47 пациентов с ХОБЛ (GOLD II-IV, в возрасте 59,49±0,63 лет, с длительностью заболевания 13,7±0,63 лет, индексом курения 23,09±0,93 пачек/лет). Концентрацию NT-proCNP в сыворотке крови определяли с помощью ИФА (тест Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия). Максимальное систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) оценивали с помощью непрерывно-волновой доплерографии.

Результаты. Концентрации NT-proCNP были значительно выше у пациентов с ХОБЛ с ЛГ (СДЛА 40-55 мм рт. ст., n=16) или тяжёлой ЛГ (≥55 мм рт. ст., СДЛА, n=10), чем у пациентов без ЛГ (СДЛА <40 мм рт. ст., n=21): 4.14±0.51 пг/мл, 5.26±0.21 пг/мл и 1.42±0.03 пг/мл (p<0,001), соответственно. Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь уровня СДЛА с концентрацией NT-proCNP (r=0,53, p<0,05) и высокая диагностическая значимость определения Nt-proCNP для прогнозирования тяжёлой (AUC 0,932) и нетяжёлой (AUC 0,928) ЛГ у больных ХОБЛ.

Выводы. Настоящее исследование показывает, что сывороточный уровень NT-proCNP значительно повышен у больных ХОБЛ с ЛГ и может быть использован в качестве неинвазивного специфического биомаркера для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, лёгочная гипертензия, N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа.

SUMMARY

Objective. Available data on the diagnostic value of determination of the concentration N-terminal pro-C-type natriuretic peptide (Nt-proCNP) to predict pulmonary hypertension (PH) in patients with COPD are few.

Aim. To determine the concentration of NT-proCNP in COPD patients and evaluate its diagnostic value for the prediction of PH in COPD.

Methods. The study involved 47 patients with COPD (GOLD II-IV, age 59,49±0,63 years, disease duration 13,7±0,63 years, smoking history 23,09±0,93 packs/years). NT-proCNP concentration in serum was assessed by ELISA technique (test Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Austria). The pulmonary artery systolic pressure (SPAP) was analyzed by using a color-Doppler technique.

Results. Concentrations of NT-proCNP were significantly higher in COPD patients with PH (SPAP 40-55 mmHg, n=16) or severe PH (SPAP ≥55 mmHg, n=10) than in patients without PH (SPAP < 40 mmHg, n=21): 4.14±0.51 pg/ml, 5.26±0.21 pg/ml and 1.42±0.03 pg/ml (p<0.001), respectively. A significant correlation was found between the concentration of NT-proCNP and SPAP (r=0.53; p<0.05). The AUC for Nt-proCNP levels to predict PH and severe PH in COPD were 0.928 and 0.932, respectively.

Conclusion. The present study shows that the serum levels of NT-proCNP are significantly elevated in COPD patients with PH and can be used as a non-invasive specific biomarker for predicting PH in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, N-terminal pro-C-type natriuretic peptide (Nt-proCNP).

Сведения об авторах:

Гайнитдинова Вилия Вилевна	к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО БашГМУ, 450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел. +7(347)272-23-85, ivv_08@mail.ru
Шарафутдинова Люция Ахтямовна	к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и зоологии биологического факультета БашГУ, 450076, Россия, г. Уфа, ул. 3 Валиди, д. 32, тел. +7 (347) 229-96-71, e-mail: sharaflya@yandex.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Авдеев Сергей Николаевич	д.м.н., профессор, руководитель клинического отдела ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 105077, Россия, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, к. 4, тел. +7(495)465-52-64, e-mail: serg_avdeev@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лёгочная гипертензия (ЛГ) является частым, прогностически неблагоприятным осложнением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [1]. Повышение среднего давления в лёгочной артерии (СрДЛА) >20 мм рт. ст. наблюдается у 90% пациентов с крайне-тяжёлым течением ХОБЛ (IV степенью тяжести, GOLD 2011 г.), при этом в большинстве случаев оно колеблется между 20 и 35 мм рт. ст. и только у 3-5% пациентов СрДЛА превышает 35 мм рт. ст. [2,3]. Патогенез сосудистых нарушений, связанных с ХОБЛ до конца не изучен, но предполагается, что причиной развития и становления лёгочной гипертензии является совокупное воздействие гипоксии [4], нарушения лёгочной функции с формированием воздушных ловушек [5], токсического влияния курения [6,7], сосудистого воспаления [8], дисфункции эндотелия [9,10] и неангиогенеза [11].

Для прогнозирования развития ЛГ у больных ХОБЛ целесообразно как сочетанное использование известных биомаркёров, так и поиск новых. Одним из таких маркёров может стать N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа (NT-proCNP), являющийся паракринной молекулой и синтезирующийся, в основном, в эндотелии сосудов [12].

Задачей настоящего исследования явилось определение концентраций N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа (NT-proCNP) у больных ХОБЛ и оценить его диагностическую ценность для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 47 пациентов с тяжёлым обострением [13] ХОБЛ (II-IV степени тяжести по классификации GOLD 2011 г., мужчин 44, женщин 3, средний возраст 59,49 ± 0,63 лет, длительность заболевания 13,7 ± 0,63 лет, индекс курения 23,09 ± 0,93 пачек/лет, ИМТ 27,22 ± 9,06 м/кг²).

В зависимости от наличия и степени повышения СрДЛА пациенты были разделены на три группы: 1-я – без лёгочной гипертензии (СрДЛА <40 мм рт. ст., n=21), 2-я – с нетяжёлой лёгочной гипертензией (СрДЛА 40-55 мм рт. ст., n=16), 3-я группа – с тяжёлой лёгочной гипертензией (СрДЛА >55 мм рт. ст., n=10) [14].

Критерием лёгочной гипертензии с учётом параметров доплер-эхокардиографии было увеличение СрДЛА >40 мм рт. ст. в покое [14].

Критериями исключения из исследования были: хроническая сердечная недостаточность (с ФВ левого желудочка <50%), портальная гипертензия, ТЭЛА, заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекция, приём анорексигенных препаратов.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало в себя проведение спирометрии (форсированная жизненная ёмкость лёгких – ФЖЕЛ, объём форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФV₁, модифицированный индекс Тиффно ОФV₁/ФЖЕЛ), общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной ёмкости – ФОЕ, определение жизненной ёмкости лёгких – ЖЕЛ, общей ёмкости лёгких – ОЕЛ, остаточного объёма лёгких – ООЛ); исследование диффузионной способности лёгких (DLCO) и её отношения к альвеолярному объёму (DLCO/VA). Исследование ФВД проводили на оборудовании Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия). Полученные данные сопоставляли с должными величинами (ЕРО, 1993 г.) [15].

Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате Fillips INVVISER CHD, изучались стандартные параметры гемодинамики, СрДЛА определяли с помощью непрерывно-волновой доплеркардиографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывали по формуле Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации [16]. Сумму трансстрикуспидального градиента и давления в ПП принимали равной СрДЛА (в отсутствие стеноза клапана лёгочной артерии). Давление в ПП оценивали эмпирически, используя метод В. Kircher [16].

Плазменный уровень N-концевого натрийуретического пептида C-типа (NT-pro CNP) определяли иммуноферментным методом с помощью набора Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG, A-1210 (Австрия).

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ STATISTICA V.7.0 ("StatsoftInc", США). Для всех имеющихся выборок проводили анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение признаков в группах не являлось нормальным, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения трёх групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу-Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа чувствительности диагностического теста использовали пакет прикладных программ SPSS for Windows, Release 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы пациентов не различались по возрасту, половой принадлежности, длительности заболевания. Однако ИК и частота обострений заболевания в течение года были значительно выше у пациентов с тяжёлой лёгочной гипертензией по сравнению с пациентами без ЛГ ($p < 0,05$) и нетяжёлой ЛГ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Согласно спирометрической классификации (GOLD 2011 г.) II степень тяжести отмечалась у 11 (23,4%) больных, III степень тяжести – у 23 (48,9%) больных и IV степень тяжести регистрировалась у 12 (25,5%) пациентов.

Повышение СДЛА отмечалось у 21 (44,7%) пациента; нетяжёлая ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.) регистрировалась у 16 (34 %) пациентов, тяжёлая ЛГ (СДЛА ≥ 55 мм рт. ст.) – у 10 (21,3%) пациентов.

Средние спирометрические показатели согласно классификации (GOLD 2011 г.) в группах больных без ЛГ и нетяжёлой ЛГ соответствовали III (тяжёлой) степени тяжести: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) составила $66,5 \pm 1,93\%$ и $61,6 \pm 2,31\%$ от должных величин; объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) – $38,7 \pm 1,58\%$ и $32,9 \pm 2,11\%$ от должных величин, модифицированный индекс Тиффно составил $44,3 \pm 1,09\%$ и $42,6 \pm 1,75\%$, соответственно. Бронхиальная обструкция в группе больных с нетяжёлой ЛГ была сильнее по сравнению с группой больных без ЛГ (p_{1-2}). В то же время у пациентов с тяжёлой ЛГ отмечались более значимые нарушения функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами без ЛГ и нетяжёлой ЛГ. Так, значительно ниже был показатель ФЖЕЛ, в среднем он составлял $49,7 \pm 2,44\%$ от должных величин ($p_{2-3} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$), ОФВ₁ соответствовал IV степени тяжести, в среднем составлял $27,2 \pm 2,16\%$ от должных величин ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ – $44,2 \pm 2,54$ ($p_{2-3} = 0,23$, $p_{1-3} < 0,87$) (табл. 1).

Определение лёгочных объёмов показало статистически значимое увеличение ОЕЛ у больных с тяжёлой ЛГ по сравнению с аналогичным показателем у больных 1-й и 2-й групп ($p_{1-2} = 0,21$, $p_{2-3} = 0,13$, $p_{1-3} < 0,04$); увеличение ООЛ у больных с нетяжёлой и тяжёлой ЛГ, по сравнению с ООЛ в группе больных без ЛГ ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} = 0,001$). Также наблюдались выраженные различия между группами по отношению ООЛ/ОЕЛ ($p_{1-2} = 0,04$, $p_{2-3} = 0,002$, $p_{1-3} < 0,001$). Таким образом, наиболее выраженные изменения лёгочных объёмов, сопровождающихся снижением диффузионной способности лёгких и

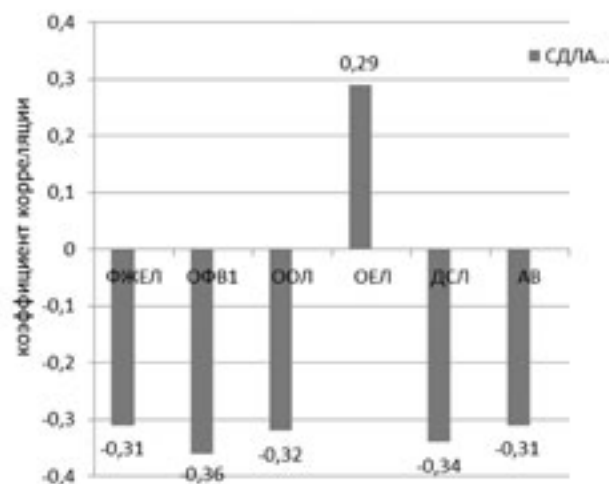
альвеолярной вентиляции, наблюдались у больных с тяжёлой лёгочной гипертензией.

Определение показателя систолического давления в лёгочной артерии у больных ХОБЛ выявил ряд особенностей. Повышение СДЛА отмечалось у 21 (44,7%) пациента; нетяжёлая ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.) регистрировалась у 16 (34 %), тяжёлая ЛГ (СДЛА ≥ 55 мм рт. ст.) – у 10 (21,3%) пациентов.

Уровень СДЛА в группе больных без ЛГ составлял $30,8 \pm 0,45$ мм рт. ст., в группе больных с нетяжёлой ЛГ – $44,6 \pm 0,57$ мм рт. ст. и в группе больных с тяжёлой ЛГ СДЛА составило $64,6 \pm 1,72$ мм рт. ст.

Анализ корреляционных взаимоотношений СДЛА и показателей функции внешнего дыхания показал связи умеренной силы с ФЖЕЛ ($r = -0,31$, $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,36$, $p < 0,05$), ООЛ ($r = -0,32$, $p < 0,05$), ООЛ/ОЕЛ ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Показана обратная связь между степенью ЛГ и DLCO при ($r = -0,34$, $p < 0,05$), показателем альвеолярной вентиляции ($r = -0,29$, $p < 0,05$) (рис. 1).

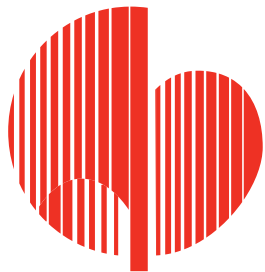
Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи СДЛА с показателями функции внешнего дыхания



При сравнении концентраций NT-proCNP у больных без ЛГ, у больных с нетяжёлой ЛГ и пациентов с тяжёлой ЛГ были выявлены статистически высокозначимые различия ($p_{1-2} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$). Концентрация плазменного NT-proCNP у больных без ЛГ в среднем составила $1,42 \pm 0,03$ пг/мл, у больных с нетяжёлой ЛГ – $4,14 \pm 0,51$ пг/мл. Наибольшее зна-

Таблица 1. Показатели комплексной оценки функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в зависимости и наличия и степени лёгочной гипертензии

Показатель	СДЛА <40 мм рт. ст. (n=21)	СДЛА 40-55 мм рт. ст. (n=16)	СДЛА ≥ 55 мм рт. ст. (n=10)	p		
				1-2	1-3	2-3
ФЖЕЛ, %	$66,5 \pm 1,93$	$61,6 \pm 2,31$	$49,7 \pm 2,44$	0,07	<0,001	<0,001
ОФВ ₁ , %	$38,7 \pm 1,58$	$32,9 \pm 2,11$	$27,2 \pm 2,16$	0,02	0,002	0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$44,3 \pm 1,09$	$42,6 \pm 1,75$	$44,2 \pm 2,54$	0,16	0,87	0,23
ОЕЛ, л	$9,6 \pm 4,08$	$9,9 \pm 0,36$	$11,1 \pm 0,52$	0,21	0,04	0,13
ООЛ, л	$4,9 \pm 0,07$	$5,2 \pm 0,08$	$5,4 \pm 1,13$	0,001	0,001	0,38
ООЛ/ОЕЛ, %	$195,5 \pm 21,18$	$201,1 \pm 26,81$	$223,2 \pm 28,25$	0,04	0,001	0,002
DLCO, %	$69,5 \pm 0,80$	$67,6 \pm 0,22$	$63,3 \pm 1,41$	0,08	0,008	0,05
АВ, %	$78,6 \pm 1,25$	$76,6 \pm 1,72$	$57,7 \pm 1,09$	0,12	0,001	0,001



Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Российское научное общество по изучению легочной гипертензии



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

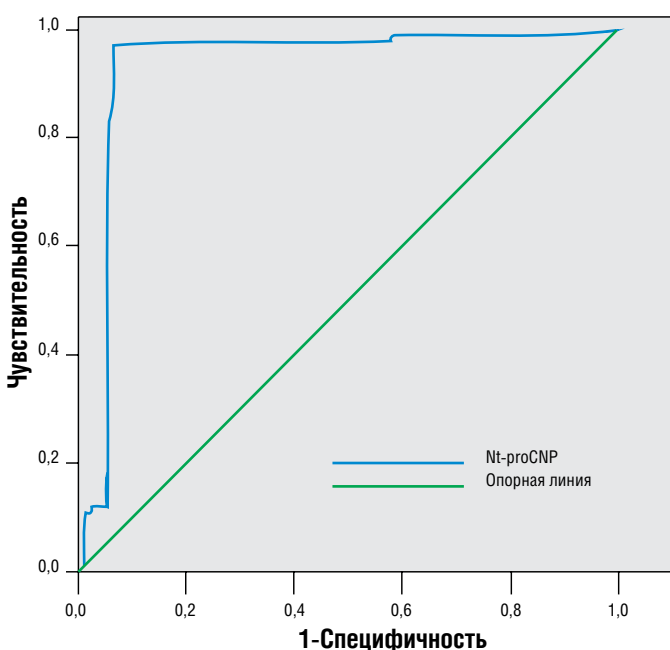
МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.

чение наблюдалось в группе больных с тяжёлой ЛГ – 5,26 ±0,21пг/мл.

При изучении взаимоотношений выявлены корреляционные связи концентрации Nt-proCNP с СДЛА ($r=0,53$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,50$, $p<0,05$), размером ПП ($r=0,38$, $p<0,05$), ТПСПЖ ($r=0,35$, $p<0,05$), КДРПЖ ($r=0,39$, $p<0,05$), SaO₂ ($r=-0,45$, $p<0,05$).

ROC-анализ для Nt-proCNP показал высокую диагностическую значимость определения концентрации этого биомаркера для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. Показатель площади под кривой ROC для Nt-proCNP у больных с нетяжёлой ЛГ составил 0,928 ($p<0,05$; 95%, ДИ 0,856-0,977), с тяжёлой ЛГ – 0,932 ($p<0,05$; 95%, ДИ 0,886-0,977), что соответствовало отличному качеству построенной модели. Анализ показал, что чувствительность определения концентрации Nt-proCNP для прогнозирования нетяжёлой и тяжёлой ЛГ составляла 86% и 88%, а специфичность – 97%, соответственно. Т.е. диагностическая значимость положительных результатов показала, что в 86% и 88% случаев концентрации Nt-proCNP у больных с нетяжёлой и тяжёлой ЛГ превышал 2,16 пг/мл и 3,62 пг/мл (рис. 2).

Рисунок 2. ROC-кривая определения диагностической ценности концентрации Nt-proCNP у больных ХОБЛ с тяжёлой лёгочной гипертензией



Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса госпитальной (22–дневной) летальности больных ХОБЛ с лёгочной гипертензией выявил уровень риска 10 предикторных переменных, одним из которых является концентрация Nt-proCNP (ОР 1,32; 95% ДИ 1,2-2,6; $p=0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании изучалось содержание NT-proCNP у больных ХОБЛ и его диагностическая ценность для прогнозирования ЛГ у этой категории больных.

Ремоделирование лёгочной артерии (ЛА) наблюдается уже на ранних этапах развития ХОБЛ, приводит к формированию лёгочной гипертензии, является следствием дисфункции

эндотелия, коагулопатии, гипоксической вазоконстрикции, деструкции лёгочного капиллярного русла, воспалительной инфильтрацией сосудистой стенки, вызванной курением, а также сдвига напряжения за счёт перераспределения кровотока [3,14]. Частота выявления ЛГ зависит от тяжести заболевания и используемых методов диагностики [14]. ЛГ при ХОБЛ чаще бывает лёгкой и умеренной, и лишь у небольшого числа пациентов развивается тяжёлая "диспропорциональная" к степени ограничения воздушного потока ЛГ (СрДЛА >40 мм рт. ст.). Тяжёлая ЛГ у пациентов с ХОБЛ снижает среднюю выживаемость примерно на 40 месяцев [2].

В настоящем исследовании у всех больных ХОБЛ наблюдалось увеличение лёгочных объемов за счёт выраженного увеличения ООЛ, снижение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, диффузионной способности лёгких и объёма альвеолярной вентиляции. Наиболее значимые функциональные нарушения лёгочной вентиляции отмечены в группе больных ХОБЛ с тяжёлой ЛГ, что подтверждают выявленные корреляционные взаимосвязи ФДВ и СДЛА.

В последние годы обсуждается дисфункция эндотелия лёгочных сосудов. Эндотелиальные клетки лёгочных сосудов обладают паракриной, метаболической активностью, способностью выделять вазоактивные соединения, действующие на тонус сосудов и вызывающие гипоксическую вазоконстрикцию. В настоящее время известно, что один из видов натрийуретических пептидов – натрийуретический пептид С-типа (CNP) широко экспрессируется в различных тканях, в частности, с высокой концентрацией в сосудистой эндотелии [19], имеет некоторое структурное сходство с предсердным натрийуретическим пептидом (ANP) и мозговым натрийуретическим пептидом (BNP), в норме циркулирует в низкой концентрации. CNP, связываясь в рецепторами мозгового натрийуретического пептида (NPR-B), через действие гаулилатциклазы и цГМФ оказывает вазодилатирующее действие и подавляет рост гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, модулируя их фенотип. Важное защитное действие CNP в отношении сердечно-сосудистой системы проявляется в его ингибирующем действии на процесс формирования фиброза, ремоделирования сердца и сосудов после травмы [20]. По сравнению с ANP и BNP, CNP оказывает ограниченный диуретический и натрийуретический эффект, но противодействует индуцированной ангиотензином II или эндотелином-1 вазоконстрикции и дополняет действия других эндотелиальных сосудорасширяющих медиаторов, таких как оксид азота (NO) и простаглицлин [21]. В связи с коротким периодом полураспада CNP, уровень циркулирующего в плазме пептида может не соответствовать концентрации ткани вблизи места секреции [18]. N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) в плазме крови человека циркулирует в эквимолярных концентрациях с CNP и считается более надёжным маркером степени биосинтеза CNP [17].

Содержание CNP изучалось при хронической почечной недостаточности, при сепсисе [21], в человеческой неоинтимальной ГМК после ангиопластики [22], при атеросклеротическом стенозе аортального клапана [23], при ХСН [10, 24, 89,96], при диабетической кардиомиопатии в генетической мышинной модели заболевания [24]. На животных моделях показано, что воспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF-α, и эндотоксины вызывают высвобождение CNP из эндотелиальных клеток [25].

В исследовании Cargill и кол. показано значительное (в 3,2

раза) повышение плазменного уровня CNP при лёгочном сердце, по сравнению с хронической сердечной недостаточностью. Авторы предположили, что причиной повреждения эндотелия, при котором CNP может просачиваться в плазму в большем количестве, является хроническая артериальная гипоксемия [26].

В настоящем исследовании показано, что значения NT-proCNP повышаются по мере увеличения степени ЛГ. У больных ХОБЛ с тяжёлой ЛГ выявлено повышение плазменного уровня NT-proCNP в 1,3 и 3,7 раза по сравнению с группами больных ХОБЛ с нетяжёлой ЛГ и без ЛГ, соответственно.

По данным литературных источников ROC анализ для NT-proCNP проводился для прогнозирования сепсиса у больных в критическом состоянии (площадь под кривой составила (AUC)=0,661). Его диагностическая значимость сопоставима с таковой для классических маркёров воспаления и бактериальной инфекции [22].

В настоящем исследовании анализ ROC-кривой для Nt-proCNP показал высокую диагностическую значимость определения концентрации исследуемого биомаркёра для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. В других исследованиях для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ показана диагностическая и прогностическая ценность BNP [27].

Таким образом, у больных ХОБЛ с лёгочной гипертензией выявлено повышение концентрации NT-proCNP, коррелирующее с тяжестью ЛГ. Определение концентрации NT-proCNP является чувствительным и специфичным для прогнозирования нетяжёлой и тяжёлой ЛГ при ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
- Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–94.
- Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–80.
- Burrows B. Arterial oxygenation and pulmonary hemodynamics in patients with chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis*, 1974; 110: 64–70.
- Wright JL. Relationship of pulmonary arterial pressure and airflow obstruction to emphysema. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1320–4.
- Santos S, Peinado VI, Ramirez, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632–8.
- Hale K.A, Ewing SL, Gosnell BA, et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 716–21.
- Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605–11.
- Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1539–47.
- Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD.

Am J Physiol 1998; 274: 908–13.

- Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1250–6.
- Sellitti D. F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides* 2011; 32: 1964–1971.
- Cazzola M., MacNee W., Martinez F. J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008; 31: 416–469.
- Seeger W, Adir Y, Barberà JA. et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62 (25, Suppl D): 110-116.
- Quanjer Ph.H., Tammelling G., Gotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilator flows. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl.16): 5–40.
- Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Диагностика лёгочной гипертензии. *Методические рекомендации. Москва* 2014: 1-51.
- Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H: Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of “vascular natriuretic peptide system”. *J Clin Invest* 1992; 90:1145-1149.
- Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 5:608–16.
- Scotland R.S., Ahluwalia A., Hobbs A.J. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol Ther* 2005; 105:85-93.
- Almeida FM, Suzuki M, Scarborough RM, et al. Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am J Physiol*. 1989; 256: 469–475.
- Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Aznaouridis K, Baou K, Bratsas A, Lazaros G, Stefanadis C: Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 211: 649-655
- Naruko T, Itoh A, Haze K, Ehara S, Fukushima H, Sugama Y, et al. C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptors are expressed by smooth muscle cells in the neointima after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2005;181:241–50
- Peltonen TO, Taskinen P, Soini Y, Rys J, Ronkainen J, Ohtonen P, et al. Distinct downregulation of C-type natriuretic peptide system in human aortic valve stenosis. *Circulation* 2007; 116: 1283–9.
- Christoffersen C., Bartels E.D., Nielsen L.B. Heart specific up-regulation of genes for B-type and C-type natriuretic peptide receptors in diabetic mice. *Eu J Clin Invest* 2006; 36: 69–75.
- Suga S, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Yoshimasa T, Nakao K. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells—evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology* 1993; 133: 3038-3041.
- Cargill R. I., Barr Craig S., Coutie Wendy J. et al. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax* 1994; 49:1247-1249.
- Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и лёгочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркёр лёгочной гипертензии. *Пульмонология* 2013; 3: 31-35.

Юдкина Н.Н., Волков А.В.

ОСОБЕННОСТИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
г. Москва, Россия

Yudkina N.N., Volkov A.V.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH A SYSTEMIC SCLEROSIS: REVIEW OF LITERATURE

*Nasonova Research Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia*

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящён проблеме лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией. Представлены данные по распространенности, генетическим аспектам, особенностям клинической картины и диагностических алгоритмов, используемых для ранней диагностики этого тяжелого проявления системной склеродермии.

Ключевые слова: системная склеродермия, лёгочная артериальная гипертензия.

ABSTRACT

The review is devoted to a problem of the pulmonary arterial hypertension associated with a systemic sclerosis. Data on prevalence, genetic aspects, clinical features and the diagnostic algorithms used for early diagnostics of this fatal manifestation of a system sclerosis are submitted.

Key words: systemic sclerosis, pulmonary arterial hypertension.

Сведения об авторах:

Юдкина Наталья Николаевна	младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, natudkina@mail.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Волков Александр Витальевич	к.м.н., заведующий лабораторией инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, sandyvkl@yahoo.com, 8(499)614-00-23, 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 34 А.

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – патологический процесс, в основе которого лежит поражение сосудов микроциркуляторного русла лёгких, приводящее к снижению в них кровотока, повышению лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и, как исход, правожелудочковой недостаточности и смерти [1,2]. ЛАГ – это группа различных по этиологии состояний, диагностическим признаком которой является повышение среднего давления в лёгочной артерии (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., при котором давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда в отсутствие поражения левых отделов сердца, интерстициального лёгочного фиброза и тромбоэмболий (табл. 1) [1-3].

ЛАГ относится к группе орфанных заболеваний, большинство пациентов которой имеют её идиопатический вариант, однако ЛАГ может также ассоциироваться с такими заболеваниями как врождённые пороки сердца и системные заболевания соединительной ткани, наиболее часто с системной склеродермией.

Системная склеродермия (ССД) – системное аутоиммунное заболевание, прогноз которого определяется поражением внутренних органов, в первую очередь сердца, лёгких и почек [4]. Распространённость ССД невелика, колеблется по данным разных авторов от 138 до 286 случаев на миллион [5,6]. Встречаемость ЛАГ при этом заболевании варьирует от 4,9 до 38% в зависимости от метода диагностики (эхокардиография или катетеризация). Использование катетеризации правых отделов сердца позволило выявить частоту прекапиллярной ЛГ, соответствующую 12% [7], включая пациентов с лёгочным фиброзом, и 7,85%, когда анализ был лимитирован только пациентами с ЛАГ [8]. Однако большинство представленных данных основываются на наблюдении рафинированных когорт пациентов экспертных центров, что позволяет усомниться в их точности.

Лёгочная артериальная гипертензия – это активно изучаемое последние годы состояние, развивающееся у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), в

Таблица 1. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

Группа 1. Лёгочная артериальная гипертензия
1.1. Идиопатическая
1.2. Семейная
1.2.1. BMPR2 мутация
1.2.2. Другие мутации
1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами
1.4. Ассоциированная с:
1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. Портальной гипертензией
1.4.4. Врожденными пороками сердца
1.4.5. Шистосомозом
1'. Лёгочная веноокклюзионная болезнь (ВОБЛ) и/или лёгочный капиллярный гемангиоматоз:
1'.1. Идиопатическая
1'.2. Семейная
1'.2.1. EIF2AK4 мутация
1'.2.2. Другие мутации
1'.3. Индуцированная лекарственными препаратами, токсинами и радиацией
1'.4. Ассоциированная с:
1'.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
1'.4.2. ВИЧ-инфекцией
1". Персистирующая лёгочная гипертензия новорожденных

первую очередь, такими как системная склеродермия, а также при системной красной волчанке (СКВ), смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ) и, гораздо реже, при ревматоидном артрите (РА), дерматомиозите (ДМ) и синдроме Шегрена (СШ) [9, 10]. ЛАГ, ассоциированная с СтЗСТ, занимает второе место по частоте встречаемости в странах Запада после ИЛГ. Системная склеродермия, преимущественно её лимитированный вариант, лидирует среди СтЗСТ в Европе и США. В странах Азии ЛАГ чаще всего развивается при СКВ. Частота выявления прекапиллярной лёгочной гипертензии с применением катетеризации в больших когортах пациентов с ССД варьирует от 5 до 12%. У таких больных ЛГ может встречаться в ассоциации с интерстициальным поражением лёгких или как результат изолированного поражения сосудов лёгких с вовлечением в процесс прекапиллярных артериол (ЛАГ) или посткапиллярных венул (веноокклюзионная болезнь лёгких). Не исключается сочетание развития ЛГ, ассоциированной с поражением левых отделов сердца, обусловленного собственно заболеванием (миокардит, поражение клапанов) или, чаще всего, сопутствующей патологией (атеросклероз, артериальная гипертензия). Поэтому с терапевтических позиций важно знать механизмы, которые могут лежать в основе развития ЛГ у больного таким многогранным заболеванием как ССД.

ЛАГ поражает от 3 до 13% больных с СтЗСТ и является главной причиной их смерти. У таких пациентов отмечается самое тяжелое течение ЛАГ и наиболее быстрое наступление летального исхода из всех подгрупп ЛАГ [11-13]. Среди больных с ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ (СтЗСТ-ЛАГ), у которых достигнуто улучшение на фоне применения простациклина, ингибиторов ФДЭ-5, антагонистов рецепторов эндотелина-1, долгосрочный прогноз хуже, чем у больных с идиопатической ЛАГ (ИЛГ) [14].

Проведено несколько исследований, сравнивающих клинические проявления и исходы у пациентов с различными вариантами СтЗСТ-ЛАГ. Недавнее исследование продемон-

стрировало, что больные с СКВ-ЛАГ имеют схожий с пациентами ССД-ЛАГ гемодинамический профиль, но в то же время лучшую выживаемость, в отличие от последних [15]. Однако недостатками исследования стали неполная характеристика выбранных когорт больных, а также небольшая группа пациентов с СКВ-ЛАГ (всего 28 человек). Это исследование также включало 28 пациентов с СЗСТ-ЛАГ и 12 – с ЛАГ, ассоциированной с ревматоидным артритом (РА-ЛАГ). Малое количество пациентов в группах не позволило продемонстрировать существенное различие в продолжительности жизни по сравнению с ССД-ЛАГ. Для группы ССД-ЛАГ характерно быстрое прогрессирование ЛАГ с развитием правожелудочковой сердечной и дыхательной недостаточностей, приводящих к смерти пациентов. Если выживаемость для пациентов с ИЛГ приравнивается к 5-6 годам от момента установления диагноза, то для больных ССД-ЛАГ этот период сокращается до 2-3 лет.

Системная склеродермия – это генерализованное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии. С целью верификации диагноза системной склеродермии разработаны критерии заболевания.

В 2013 г. группой ученых ACR-EULAR разработаны усовершенствованные критерии ССД [16] (табл. 2). До момента их принятия использование «старых» критериев 1987 г. приводило к тому, что большинству пациентов установить диагноз не представлялось возможным. Особенно это коснулось больных с висцеральной и лимитированной формами ССД, когда часто кожный синдром минимально выражен или отсутствует, а вовлечение внутренних органов растягивается на годы или десятилетия. Разработка новых критериев имела важную практическую значимость, так как позволила диагностировать заболевание на ранней стадии, оказав тем самым влияние на своевременность назначения терапии и прогноз.

В отличие от «старых» в критерии 2013 г. впервые включены телеангиэктазии, предикторная роль которых в развитии ЛАГ доказана [17]. Капилляроскопические изменения и склеродермоспецифические антитела как ранние маркёры ССД в

1987 году не учитывались. Внесением ЛАГ в критерии 2013 г. подчеркивается её особая значимость при ССД.

Согласно критериям 2013 г. диагноз системной склеродермии может быть установлен в том случае, если суммарный балл по всем пунктам ≥ 9 .

Системная склеродермия классифицируется по типу поражения кожи. Выделяют лимитированную форму, когда индуративный процесс затрагивает дистальные отделы конечностей (ниже коленных и локтевых суставов) и/или лицо. При диффузной форме утолщение кожи имеет распространённый характер.

Наиболее часто при первом варианте течение ССД благоприятное, с медленным вовлечением в процесс внутренних органов, занимающим годы и десятилетия. При диффузной форме заболевания течение чаще всего быстро прогрессирующее с ранним органическим поражением. Такая классификация была предложена группой экспертов в составе LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R и соавт. в 1988 году.

Выдвигается гипотеза, что гены, экспрессируемые на поверхности периферических мононуклеарных клеток крови пациентов с ИЛГ, могут присутствовать и у больных с ССД-ЛАГ. Причём от наличия того или иного вида генов может зависеть тяжесть течения ЛАГ у определенного больного.

DN Grigoryev и соавт. [18] предприняли попытку выделить профили исследуемых генов у 9 пациентов с ИЛГ, 10 – с ССД-ЛАГ и у 5 здоровых добровольцев. Тяжесть состояния пациентов с ЛАГ оценивалась с помощью функционального статуса и гемодинамических параметров. Потенциальные гены выделены методом ПЦР в режиме реального времени. Они существенным образом коррелировали с размерами правого предсердия (ПП) и сердечным индексом (СИ) – известными предикторами выживаемости при ЛАГ.

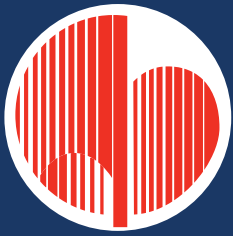
Это первая попытка выделения генов, экспрессируемых на поверхности периферических мононуклеарных клеток, у пациентов с ССД-ЛАГ, с акцентированием внимания на их роли в тяжести течения ЛАГ. Выделено 116 и 365 ЛАГ-

ассоциированных генов у пациентов с ИЛГ и ССД-ЛАГ, соответственно. Кластерный анализ профилей экспрессии генов при ИЛГ и ССД-ЛАГ выявил сходство в обеих группах, куда вошли известные ЛАГ- и ангиогенезассоциированные гены, такие как IL-8, VEGF и EREG. Повышенная экспрессия их была сопоставима в этих двух группах, но оказалась более выраженной у пациентов с ССД-ЛАГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что патологические процессы, обусловленные системной склеродермией, не ингибируют ЛАГ-ассоциированную транскрипцию, а наоборот усиливают её, что, возможно, объясняет механизм развития ЛАГ при ССД. Потенциальные фармакологические эффекты ЛАГ-специфической терапии на транскрипционные изменения в периферических мононуклеарах были изучены, и доказана их незначительность, тем самым подтверждая, что обнаруженные изменения в экспрессии генов на поверхности этих клеток были обусловлены ЛАГ, нежели произошли вследствие лечения.

Также исследователями проводилось наблюдение за вариабельностью в экспрессии генов, отвечающих за развитие ЛАГ, исходя из тяжести течения процесса. Эти находки были подтверждены межгрупповым и внутригрупповым анализом среди пациентов с ССД-ЛАГ, который продемонстрировал стратификацию профилей генов, основанную на функциональных и гемодинамических характеристиках тяжести ЛАГ, что позволило выявить значимые изменения в транскрипции генов, вовлеченных в патогенетические процессы течения ЛАГ, которые могут служить в качестве биомаркеров тяжести заболевания. Таким образом, гены, которые были выявлены путём стратификации по СИ и размерам ПП, оказались наиболее значимыми в оценке тяжести течения ЛАГ. Генетический онтологический анализ обозначил несколько биологических процессов, потенциально обуславливающих тяжесть ЛАГ, которые ранее выявлялись в сосудах и патогенезе ЛАГ (например, ангиогенез и воспаление) и были связаны с такими генами как IL8, VEGF, ILB и MMP9. Также авторам удалось выявить несколько генов, которые ранее не ассоциировались с ЛАГ,

Таблица 2. Критерии системной склеродермии, 2013

Критерии	Характеристика	Балльная оценка
Утолщение кожи пальцев обеих кистей проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий для постановки диагноза)		9
Утолщение кожи пальцев (учитывается наиболее высокий балл)	Отек пальцев	2
	Склеродактилия (дистальнее пястно-фаланговых, но проксимальнее проксимальных межфаланговых суставов)	4
Дигитальные ишемические нарушения (учитывается наиболее высокий балл)	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения (склеродермический тип)		2
Лёгочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение лёгких (максимальный балл равен 2)	ЛАГ ИЗЛ	2
Синдром Рейно		3
Склеродермоспецифические антитела (максимальный балл равен 3)	Антицентромерные антитела Антитела к топоизомеразе-I Антитела к РНК-полимеразе-III	3



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Общество специалистов по неотложной кардиологии
Российское научное медицинское общество терапевтов
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Министерства здравоохранения РФ
Российское медицинское общество по артериальной гипертензии

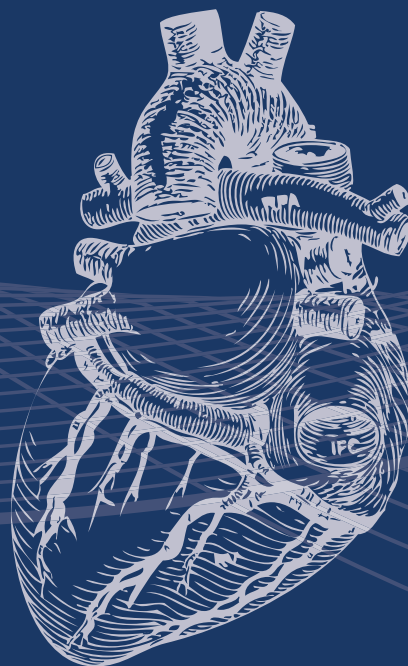


САММИТ ПО КОРОНАРНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ 2016

Научно-практическая конференция

25 - 26 февраля 2016 г.

г. Москва



*Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический
научно-производственный комплекс" МЗ РФ*

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,

e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

такими как EREG, CXCL2 и MMP25, которые представляют собой потенциально новые биомаркеры и/или терапевтические мишени для будущих исследований.

Несколько генов, идентифицированных в исследовании, были также обозначены ранее Bull T.M. и соавт. [19], к которым относятся ADM, IL7R, ZFP36, GLUL, JUND и BCL6. Внутригрупповой анализ, проведенный Grigoryev D.N. и соавт. [18], выявил роль адrenomедуллина и герпесвируса как посредников генов у пациентов с ИЛГ и ассоциированной ЛАГ, соответственно, в качестве определяющих тяжесть процесса.

Проанализировав данные литературы, можно резюмировать, что до настоящего времени генетический маркер возникновения ЛАГ у пациентов с СтЗСТ, и ССД в частности, не найден. До сих пор остаётся неясным, почему среди всех СтЗСТ лидирующим по числу случаев развития ЛАГ является ССД.

Идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия (ранее именуемая как первичная ЛАГ) – наиболее изученный субтип ЛАГ как с точки зрения клинических особенностей, так и в отношении исследования лекарственных препаратов. Частота встречаемости ИЛГ составляет 5,9 случаев (из 15-ти, приходящихся на всю группу ЛАГ) на 1 миллион населения [2].

В последнее время возрос интерес к лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, наиболее часто с системной склеродермией. По сравнению с ИЛГ пациенты с СтЗСТ-ЛАГ преимущественно женского пола (соотношение женщин и мужчин составляет 4:1), пожилого возраста (средний возраст на момент постановки диагноза ЛАГ более 60 лет), часто имеющие коморбидные состояния (интерстициальное заболевание лёгких, поражение левых отделов сердца), худшую выживаемость. Нескорректированный риск смерти больных ССД-ЛАГ по сравнению с ИЛГ составляет 2,9.

Пациенты с ССД-ЛАГ отличаются плохим ответом на терапию и имеют худшую долгосрочную выживаемость сравнительно с ИЛГ [14]. Причина этих различий не до конца ясна. Пациенты с ССД-ЛАГ имеют более старший возраст на момент начала заболевания и позднюю манифестацию ЛАГ [14].

Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, отличается более тяжёлым течением, высокой смертностью, худшим ответом на терапию с неблагоприятным исходом в сравнении с идиопатической формой ЛАГ. ССД является аутоиммунным заболеванием, обуславливающим возможное вовлечение в патологический процесс левого и правого желудочков напрямую путём воспаления и фиброобразования и опосредованно через системную и лёгочную гипертензию.

Проводилось ретроспективное когортное исследование [20] с целью проверки гипотезы о том, что увеличение распространённости вовлечения левого желудочка в процесс может объяснять более высокую смертность среди пациентов с ССД-ЛАГ по отношению к больным ИЛГ. Предполагается, что пациенты с ССД-ЛАГ имеют больше эхокардиографических доказательств вовлечения в процесс левого желудочка (дилатация левого предсердия, гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция), чем больные с ИЛГ, и эти различия могут быть предикторами более высокой смертности в группе ССД-ЛАГ. Всего включен 41 пациент с ИЛАГ и 50 – с ССД-ЛАГ. Исходя из полученных данных, пациенты с ССД-ЛАГ имели более низкое среднее давление в лёгочной артерии по сравнению с группой ИЛГ (46,6 мм рт. ст. против

54,4, соответственно; $P=0,002$) несмотря на схожие показатели кардиальной дисфункции (сердечный индекс 2,2 против 2,1 л/мин/м²; $P=0,19$). Эхокардиографически выявлена схожая выраженность правожелудочковой дисфункции в обеих группах, а преобладание нарушения сократительной способности левого желудочка наблюдалось у пациентов с ССД-ЛАГ. Одно- и трехлетняя выживаемость составила 87,8% и 48,9%, соответственно, у пациентов с ССД-ЛАГ и 95,1% и 83,6% - у больных с ИЛГ. У пациентов с ССД-ЛАГ риск смерти был в 3,06 раза больше, чем при ИЛГ (по результатам контроля за перикардальным выпотом), но не было значимых различий в увеличении риска смерти в группе с ССД-ЛАГ по данным наблюдения за состоянием левых отделов сердца.

Обращают внимание данные американского регистра REVEAL (the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management) – многоцентрового наблюдательного исследования, объединяющего 52 центра в США и изучающего современные демографические показатели и терапевтические достижения у большой когорты пациентов с ЛАГ, подтверждённой при КПОС [21]. Из 1892 пациентов, включённых в регистр, у 1251 диагностировали ИЛАГ и у 641 – СтЗСТ-ЛАГ. В сравнении с группой ИЛГ пациенты с СтЗСТ-ЛАГ имели лучшие гемодинамические параметры и благоприятные изменения правого желудочка по ЭхоКГ, но более часто выявляемый перикардальный выпот, меньшую дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы ($300,5 \pm 118$ и $329 \pm 134,7$ м, соответственно), выше уровни натрийуретического пептида (НУП) ($432 \pm 789,1$ и $245,6 \pm 427,2$ пг/мл), более низкие значения диффузионной способности лёгких (ДСЛ) ($44,9\% \pm 18\%$ и $63,6\% \pm 22,1\%$). Однолетняя выживаемость и независимость от госпитализации были ниже у группы СтЗСТ-ЛАГ (86% и 96%, соответственно; 67% и 73%). В сравнении с пациентами ССД-ЛАГ ($n=399$) больные с другими СтЗСТ-СКВ ($n=110$), СтЗСТ ($n=52$), РА ($n=28$) имели схожие гемодинамические параметры. Однако у пациентов с ССД-ЛАГ отмечены более высокие уровни НУП ($552,2 \pm 977,8$ пг/мл), ниже ДСЛ ($41,2\% \pm 16,3\%$) и худшая однолетняя выживаемость (82% и 94% при СКВ-ЛАГ, 88% при СтЗСТ-ЛАГ, 96% при РА-ЛАГ). Таким образом, пациенты с ССД-ЛАГ демонстрируют собой уникальную когорту с наиболее высокими уровнями НУП, самой низкой ДСЛ и худшей выживаемостью среди остальных подгрупп СтЗСТ-ЛАГ.

В последнее время большое внимание уделяется так называемой висцеральной форме ССД, или прогрессирующему системному склерозу без склеродермы, когда в отсутствие вовлечения в процесс кожи имеет место синдром Рейно в сочетании с моно- или полиорганным поражением. Термин впервые предложен Rodnan и Fennel в 1962 году, а самые ранние публикации с описанием этого субтипа ССД принадлежат Abrams и соавт. и датированы 1954 годом. Из отечественных учёных висцеральную форму ССД первой описала Н.Г. Гусева в 1965 г. [22]. Тогда же ею был предложен термин «моноорганные склеродермические висцериты», включающий в себя симптомокомплекс с отсутствием кожных проявлений ССД и поражением только одного органа или системы. Благодаря чему пациенты, у которых патологический процесс протекал под маской идиопатического, объединены в группу висцеральной формы ССД [22].

Выдвигается гипотеза, что в группах пациентов с ССД без склеродермы и с ограниченным характером кожного процесса происходят схожие изменения внутренних органов, в

частности развитие лёгочной артериальной гипертензии. Так, проводилось исследование по изучению демографических, клинических, серологических особенностей и выживаемости в когорте из 555 пациентов с ССД без диффузного поражения кожи [23]. Они были разделены на 2 группы: у 48 (9%) отсутствовало утолщение кожи, и 507 (91%) человек имели лимитированную форму заболевания. В 94% случаев в обеих группах выявлялись положительные антинуклеарные антитела. Наиболее часто встречались антицентромерные антитела. По результатам исследования частота развития ЛАГ составила 23% у пациентов с ССД без склеродермы и 13% – с лимитированным поражением кожи ($p=0,103$); изолированное снижение диффузионной способности лёгких (DLCO) выявлено в 77% и 64% случаев, соответственно (недостаточно достоверно). Лёгочная артериальная гипертензия оставалась ведущей причиной смерти в обеих группах пациентов, но чаще встречалась у больных с ССД без склеродермы в отличие от пациентов с лимитированной формой (52% против 24%, $p=0,009$). Эти находки были сопоставимы с наблюдением, что изолированное снижение DLCO $<70\%$ чаще отмечалось у пациентов без вовлечения в процесс кожи.

Эта клиническая форма ССД может быть расценена как переходная, между ЛАГ-ССД и ИЛГ, знание особенностей течения и клинической картины ССД при таких вариантах будет способствовать их раннему выявлению.

Наиболее часто используемые скрининговые методы диагностики лёгочной гипертензии, предложенные Европейским кардиологическим и Европейским респираторным обществами, базируются на симптомах и данных трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [24]. Однако они требуют усовершенствования ввиду того, что на ранних стадиях симптомы незначительно выражены и неспецифичны, что затрудняет диагностику развивающейся у пациентов ЛАГ. Ещё более сложным является выявление ЛАГ у больных ССД, имеющих интерстициальный фиброз лёгких. Кроме того, наиболее широко используемый эхокардиографический параметр, такой как транстрикуспидальный градиент давления (TRV), обнаруживается не у всех пациентов. Так, от 20 до 39% больных не имеют должного увеличения TRV, что значительно снижает чувствительность существующих алгоритмов, основанных на результатах трансторакальной ЭхоКГ [25,26]. Другим фактором является экономическая эффективность такого метода.

Эти ограничения существующих скрининговых алгоритмов определяют необходимость разработки альтернативных методов, совершенствующих отбор претендентов для проведения катетеризации правых отделов сердца – «золотого стандарта» диагностики ЛАГ. Появляющиеся диагностические программы включают функциональные лёгочные тесты и биомаркеры, одним из которых является мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [27-30].

В 2012 году Австралийская группа по изучению системной склеродермии (ASIG) предложила скрининговый алгоритм диагностики ЛАГ с использованием функциональных лёгочных тестов и биомаркера NT-proBNP, который продемонстрировал схожую чувствительность и более высокую специфичность, а также положительные и отрицательные стороны в сравнении с существующими на тот момент рекомендациями Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ [31].

DETECT (Evidence-Based Detection of Pulmonary Arterial

Hypertension in Systemic Sclerosis) – это программа, разработанная исследователями сравнительно недавно, созданная в качестве нового алгоритма раннего выявления ЛАГ у пациентов с ССД. В настоящее время это официально рекомендованный экспертами скрининговый алгоритм, разработанный для ранней диагностики ЛАГ у пациентов из группы высокого риска.

В исследование [32] было включено 644 пациента из 18 стран Северной Америки, Европы и Азии со снижением диффузионной способности лёгких по окиси углерода (ДСЛ) менее 60% от должного. Разработанный метод состоял из 8 параметров: наличие/отсутствие телеангиэктазий и антицентромерных антител; отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо на электрокардиограмме (ЭКГ); уровень NT-proBNP и мочевой кислоты в сыворотке; отношение форсированной жизненной ёмкости к диффузионной способности лёгких, выраженных в процентах от должного значения, по ФВД (FVC/DLCO); количественное значение площади правого предсердия (ПП) и транстрикуспидального градиента давления по ЭхоКГ. Таким образом, исследователям удалось создать двуступенчатый метод диагностики, который увеличил чувствительность скрининга с 71 до 96% в сравнении с рекомендациями Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ. Алгоритм диагностики представлен в виде калькулятора на специализированном сайте [60]. Он включает в себя пошаговую оценку, состоящую из двух этапов: 1 – неэхокардиографические параметры (ФЖЕЛ/ДСЛ, уровень NT-proBNP и мочевой кислоты в сыворотке, антицентромерные антитела, телеангиэктазии, отклонение ЭОС вправо), при достижении суммарного счета которых 300 и более пациент может быть направлен на ЭхоКГ; 2 – эхокардиографические методы, когда при общем риске ≥ 35 больной становится претендентом на проведение катетеризации правых отделов сердца. Достоинствами алгоритма DETECT является простота исполнения, использование общедоступных параметров состояния пациента, попадание большого числа больных в группу риска развития ЛАГ, что обуславливает возможность раннего выявления ЛАГ на доклинической стадии. Недостатком данного метода является упущение из вида группы так называемых «скрининг-негативных» больных с ЛАГ, которые, не набрав достаточное количество баллов в каждом из пунктов, остаются недиагностированными.

Скрининговый алгоритм ASIG включает в себя 2 компонента: 1 (А) основан на данных ФВД и считается позитивным, если ДСЛ $<70\%$ и соотношение ФЖЕЛ/ДСЛ $\geq 1,8$; 2 (В) оценивает сывороточный уровень NT-proBNP, который в положительном случае должен превышать 210 пг/мл. Пациентов, подходящих по одному или обоим пунктам, направляют на трансторакальную ЭхоКГ, а в качестве методов дообследования по клиническим показаниям используют мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, вентиляционно-перфузионное соотношение и 6-минутный тест ходьбы, главным образом для исключения иных причин, приводящих к развитию лёгочной гипертензии (патология левого желудочка, интерстициальное поражение лёгких, лёгочные эмболии). Если не находится объяснение позитивному скринингу, пациенты направляются на катетеризацию правых отделов сердца независимо от значения систолического давления в лёгочной артерии по ЭхоКГ [31].

Таким образом, программа DETECT и алгоритм ASIG в сравнении с рекомендациями Европейского кардиологического и

Европейского респираторного обществ имеют более высокую чувствительность, которая так важна для скрининговой оценки, снижая или устраняя число пропущенных диагнозов ЛАГ. Рекомендации Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ имеют ряд ограничений у пациентов с отсутствием или минимальной скоростью трикуспидальной регургитации. Специфичность всех скрининговых моделей низкая, чего и следовало ожидать, но алгоритм ASIG продемонстрировал более высокую специфичность, что позволило снизить количество направлений на катетеризацию правых отделов сердца. Вполне вероятно, что выбор скринингового алгоритма будет также зависеть от стоимости и простоты исполнения.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного и Европейского кардиологического обществ поводом для направления пациента на катетеризацию правых отделов сердца является изолированное значение скорости трикуспидальной регургитации $>3,4$ м/с, или в интервале от 2,8 до 3,4 (последнее включительно) при обязательном наличии симптомов (по меньшей мере один из перечисленных: одышка, синкопальные/пресинкопальные состояния, объективно выявляемые периферические отеки), или менее 2,8 м/с плюс вышеперечисленные симптомы в сочетании с дополнительной важной эхокардиографической переменной, такой как площадь правого предсердия (более 18 см²) [24].

Yanjie Hao и соавт. [33] проведена оценка предикторной точности программы DETECT на австралийской когорте пациентов, а также сравнение DETECT и алгоритма ASIG с рекомендациями Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ. В исследование включено 79 пациентов в возрасте от 18 лет с достоверным диагнозом системной склеродермии. Все больные имели высокий риск развития ЛАГ по программе скрининга Европейского кардиологического и Европейского респираторного обществ, в связи с чем они были подвергнуты катетеризации правых отделов сердца, по результатам которой лёгочная гипертензия выявлена у 45 (57%) и ЛАГ – у 29 (36,7%) пациентов. Из 79 исключено 6 человек по следующим причинам: 3 – вследствие снижения ФЖЕЛ $<40\%$ от должного, 3 – так как у них отсутствовало более одного пункта в алгоритме DETECT. Из оставшихся в программе DETECT 73 человек четверо не имели увеличения площади правого предсердия, у 2 выявлялся нормальный сывороточный уровень мочевой кислоты, у 12 не было изменений на ЭКГ. У всех пациентов оказался повышенным NT-proBNP.

Ретроспективно чувствительность, специфичность, процент скрининг-негативных и позитивных случаев в конкретной когорте пациентов для алгоритма DETECT составили 100%, 35,3%, 55,1% и 100%, соответственно. В конце первого этапа обследования у 61 человека средний балл составил 330,4 (от 315,1 до 340,5), и они были направлены на ЭхоКГ. На втором этапе средняя оценка равнялась 48,9 (от 37,2 до 55,3) у 53 включённых пациентов. В конечном итоге только 49 (80%) больных должно было быть подвергнуто катетеризации правых отделов сердца. Ни один пациент с ЛАГ не пропущен благодаря использованию данного алгоритма, но 22 человека – потенциальных претендента на проведение КПОС – не имели ЛАГ. Таким образом, использование программы DETECT в данном исследовании свидетельствует о том, что у 45% пациентов, направленных на КПОС как имеющих факто-

ры высокого риска развития данного состояния, не выявлена ЛАГ.

В заключение необходимо отметить, что имеющиеся особенности ЛАГ-ССД диктуют необходимость более тщательных диагностических подходов как у пациентов с ССД, так и с ИЛГ. Имеющиеся нерешенные проблемы требуют решения, что обусловлено плохой выживаемостью этой когорты пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лёгочная гипертензия. Под редакцией И.Е. Чазовой и Т.В. Мартынюк. – М.: Практика, 2015.
2. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. 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) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):903-75.
3. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертонии. *Терапевтический Архив* 2014; 9:4–23.
4. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
5. Mayes M.D. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 May;29(2):239-54.
6. Maricq H.R., Weinrich M.C., Keil J.E. et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989 Aug;32(8):998-1006.
7. Mukerjee D., St. George D., Knight C., Davar J., Wells A.U., Du Bois R.M. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:461–6.
8. Hachulla E., de Groot P., Gressin V. et al. Itinér AIR-Sclérodemie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009;60 (6):1831-1839.
9. Волков А.В. Лёгочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология.* 2015. № 1 (53). С. 69-77.
10. Galiè N., Manes A., Farahani K.V. et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus.* 2005;14(9):713-717.
11. Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1088-1093.
12. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol.* 1996;35(10):989-993.
13. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003;123(2):344-350.
14. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun

- PM. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1626-1631.
15. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(2):151-157.
 16. Frank van den Hoogen, Dinesh Khanna, Jaap Franssen, Sindhu R. Johnson, Murray Baron, Alan Tyndall, Marco Matucci-Cerinic, Raymond Naden, Gabriela Riemekasten, Patricia Carreira, Armando Gabrielli, Oliver Distler, Jacob M van Laar, Gabriele Valentini, Christopher P Denton, Otylia Kowal-Bielecka, Murat Inanc, Yannick Allanore, Ulrich A Walker, Ulf Müller-Ladner, Madelon Vonk, Laszlo Czirjak, Ariane Herrick, Stanislav Sierakowski, Douglas Veale, Lorinda Chung, Phillip Clements, Barry J Fessler, Dan Furst, Serena Guiducci, Vivian Hsu, Maureen Mayes, Thomas A Medsger, jr, Peter Merkel, Richard Silver, Virginia Steen, John Varga, David Collier, Mary Eil Csuka, Sergio Jimenez, Bashar Kahaleh, James R Seibold, Robert Simms, Janet Pope. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov; 65(11): 2737-2747.
 17. Ami A. Shah, Fredrick M. Wigley, and Laura K. Hummers. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2010 January ; 37(1): 98-104.
 18. DN Grigoryev , SC Mathai, MR Fisher, et al. Identification of candidate genes in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Transl Res*. 2008 April ; 151(4): 197-207.
 19. Bull TM, Coldren CD, Moore M, Sotto-Santiago SM, Pham DV, Nana-Sinkam SP, Voelkel NF, Geraci MW. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):911-9.
 20. Micah R. Fisher, Stephen C. Mathai, Hunter C. Champion, Reda E. Girgis et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis & Rheumatism Vol. 54, No 9, September 2006, 3043-3050*.
 21. McGoon MD, Krichman A, Farber HW, et al. Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(8):923-931
 22. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Насонова В.А., Гусева Н.Г. Коллагенозы. – М.: Медицина. 1965 г.
 23. Hadi Poormoghim, Mary Lucas, Noreen Fertig, Thomas A. Medsger. Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis & Rheumatism Vol. 43, No 2, February 2000, 444-451*.
 24. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task 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;30:2493-537.
 25. Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, Huscher D, Behrens F, Denton CP, et al. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS Group. *J Rheumatol*. 2009;37:105-15.
 26. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2011;38:2410-8.
 27. Meune C, Avouac J, Airo' P, Beretta L, Dieud P, Wahbi K, et al. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2790-6.
 28. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, Handler C, Wells AU, Denton CP, et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3531-9.
 29. Thakkar V, Stevens MW, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R143-53.
 30. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:284-91.
 31. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R193.
 32. Coghlan JG, Denton PC, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2013;00:1-10.
 33. Yanjie Hao, Vivek Thakkar, Wendy Stevens, Kathleen Morrisroe, David Prior, Candice Rabusa, Peter Youssef, Eli Gabbay, Janet Roddy, Jennifer Walker, Jane Zochling, Joanne Sahhar, Peter Nash, Susan Lester, Maureen Rischmueller, Susanna M Proudman, and Mandana Nikpourcorresponding author. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1): 7.

Валиева З.С., Дадачева З.Х., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Саидова М.А., Чазова И.Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИЛДЕНАФИЛА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова,
г. Москва, Россия

Valieva Z.S., Dadacheva Z.H., Martynyuk T.V., Danilov N.M., Saidova M.A., Chazova I.Ye.

CLINICAL CASE: THERAPY WITH SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of a cardiology of A. L. Myasnikov,
Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

Пациентке с верифицированным при катетеризации правых отделов сердца диагнозом «идиопатическая лёгочная гипертензия», отрицательной фармакологической пробой, III функциональным классом по ВОЗ к стандартной терапии (антикоагулянты, диуретики) был добавлен препарат из группы ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафил. На фоне 12-месячного лечения отмечается существенное улучшение функционального статуса и положительная динамика показателей лабораторно-инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: идиопатическая лёгочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, силденафил.

ABSTRACT

The patient with the verified diagnosis of idiopathic pulmonary hypertension, negative acute vasoreactivity testing by RHC, functional class III (WHO) was treated by phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil. After one year there was achieved the significant improvement of the functional and hemodynamic status.

Keywords: idiopathic pulmonary hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil.

Сведения об авторах:

Дадачева Заира Хаджимурадовна	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Саидова Марина Абдулатиповна	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковой диагностики отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, д.м.н., директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Автор, ответственный за связь с редакцией: Валиева Зарина Солтановна	м.н.с. лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, тел.: 8-495-414-61-86, v.zarina.v@gmail.com

Идиопатическая лёгочная гипертензия (ИЛГ) – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в лёгочной артерии (ДЛА), часто прогрессирующим течением с быстрым развитием правожелудочковой недостаточности и фатальным прогнозом [1].

До появления новых препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни у пациентов с ИЛГ III функционального класса (ФК) от момента установления диагноза в среднем составляла около 2,6 года, а для пациентов с IV ФК – около 6 мес. [2]. ИЛГ формируется в результате прогрессирующего повышения ЛСС, которое является следствием сложных необратимых патобиологических процессов в сосудистой стенке, таких как воспаление, вазоконстрикция, пролиферация и тромбоз, приводящих в совокупности к obstructивной реконструкции мелких лёгочных артерий (ЛА) и артериол. Считается, что в патогенезе ИЛГ основную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая приводит к хроническому нарушению выработки сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ (оксида азота – NO и простациклина) наряду с гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ (тромбоксан A2 и эндотелин-1), что и предопределяет основные подходы к лечению. Современные лекарственные препараты обладают вазодилатирующими, цитопротективными, антипролиферативными, антиагрегационными свойствами. Они способны стабилизировать и даже улучшить клиническое состояние, повысить переносимость физических нагрузок и гемодинамические показатели, качество жизни больных, замедлить темпы прогрессирования заболевания, снизить потребность в госпитализациях, что, в свою очередь, улучшает прогноз больных [3]. Основная цель терапии – снижение заболеваемости и смертности пациентов.

Больным с ИЛГ назначается стандартная или поддерживающая терапия ЛГ, включающая антикоагулянты и антиагреганты, кислородотерапию, при развитии явлений недостаточности кровообращения – сердечные гликозиды и диуретики [4,5].

К группе препаратов, доказавших своё положительное влияние на показатели лёгочной гемодинамики, выраженность ремоделирования лёгочных сосудов, функциональные возможности больных, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, относятся простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), антагонисты рецепторов эндотелина.

Силденафил – селективный ингибитор циклической гуанозинмонофосфатзависимой ФДЭ-5 доказал свою эффективность и безопасность в лечении пациентов с ЛАГ. Он способствует повышению внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, который является вторым мессенджером эндогенного NO [4, 6], в результате чего развиваются расслабление гладкомышечных клеток и подавление их пролиферации, что приводит к вазодилатации лёгочных артериол.

Данные клинического исследования SUPER-1 показали улучшение переносимости физических нагрузок по данным теста 6-минутной ходьбы и гемодинамических параметров через 12 нед. приёма силденафила у пациентов с ЛАГ. В открытом длительном исследовании SUPER-2 были доказаны стабильный клинический эффект и хорошая переносимость силденафила, принимаемого в дозах 80 мг 3 раза в сутки в течение 3 лет [7].

В качестве примера, иллюстрирующего возможность использования терапии ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 силденафилем у пациентов с идиопатической лёгочной гипертензией, представляется следующий клинический случай. Больная М., 1968 года рождения, наблюдается в лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с октября 2013 г., когда впервые поступила для уточнения причины высокой ЛГ.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что пациентка в детстве и подростковом возрасте в развитии от сверстников не отставала, вела активный образ жизни.

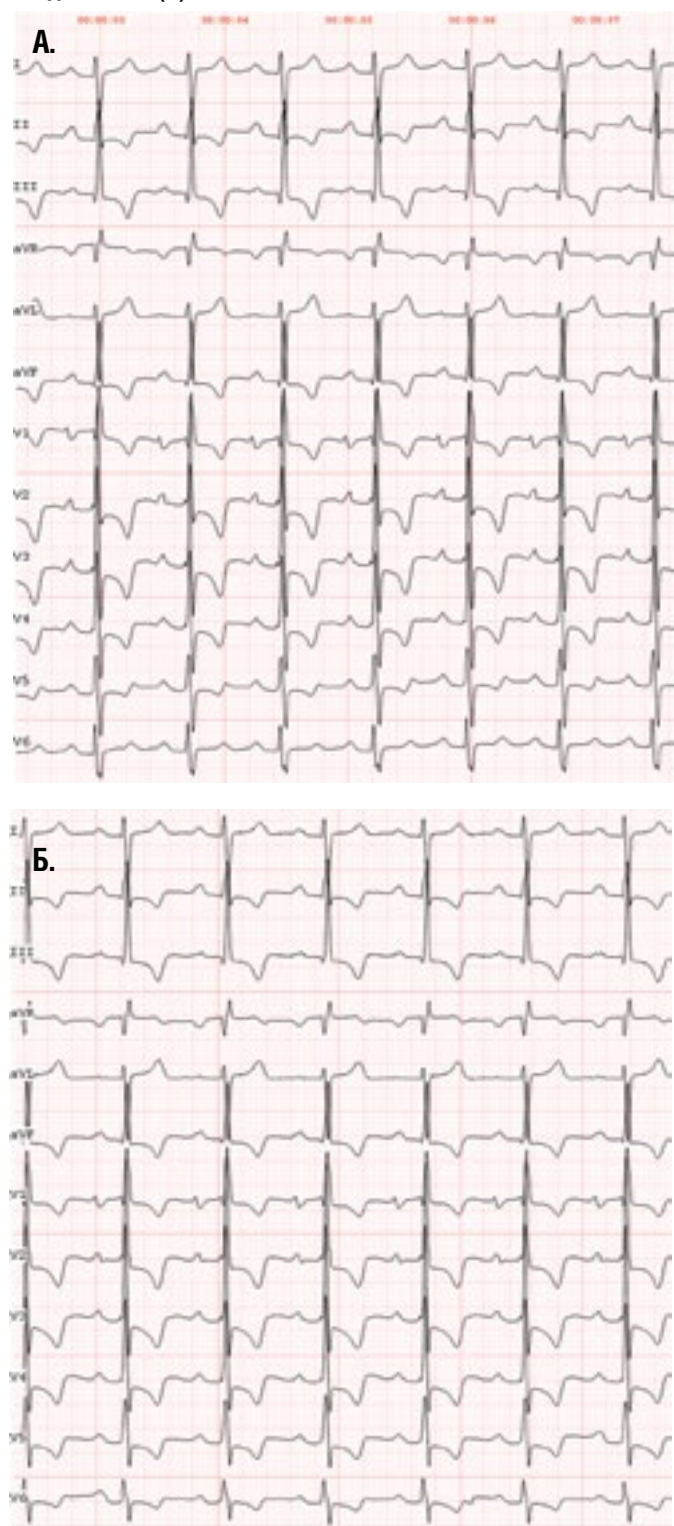
В 2009 г. через 4 мес. после перенесённой на ногах ангины с Т тела 38-39 °С, впервые отметила появление одышки при физической нагрузке. В сентябре 2009 г. при плановой регистрации ЭКГ выявлены выраженные изменения миокарда переднеперегородочной области с переходом на верхушку и заднеинferные отделы, при Эхо-КГ участки гипокинеза и асинхронии ЛЖ, увеличение правых отделов сердца, признаки лёгочной гипертензии, СДЛА 42 мм рт. ст. А сентябре-октябре 2009 г. стационарно обследована в ГКГ МВД России, диагностирован постмиокардитический кардиосклероз, ХСН I, ФК 2. По данным пульмоноскопической сцинтиграфии данных за ТЭЛА не получено, по данным стресс-Эхо-КГ проба положительная: отмечено появление новых зон гипокинеза средних переднеперегородочного и заднеперегородочного сегментов ЛЖ. При ангиосцинтиграфии миокарда данных за очаговое поражение миокарда не получено. Лёгочная гипертензия расценивалась в рамках поражения миокарда, рекомендовано проведение КАГ. КАГ проведена в ноябре 2009 г., выявлены интактные коронарные артерии; назначена терапия бисопрололом, фозиноприлом; назначенную терапию не принимала. В августе-сентябре 2013 г. находилась на стационарном лечении в ГКГ МВД России, выявлен гидроторакс справа, асцит. По данным сцинтиграфии лёгких нельзя исключить ТЭЛА с поражением субсегмента 3 сегмента левого лёгкого, Д-димер 3180, СДЛА по данным Эхо-КГ 80 мм рт. ст., в круге дифференциально-диагностического поиска рассматривалась первичная лёгочная гипертензия, АФС, рестриктивная кардиомиопатия (диагноз не нашёл подтверждения). Больной начата терапия варфарином 3 таб./сут, диуретическая терапия диурвером 10 мг/сут, верошпироном 50 мг/сут, карведилолом 3,125 мг x 2 раза/сут.

В октябре 2013 г. пациентка впервые поступила в 5 кардиологическое отделение НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова с целью уточнения диагноза и коррекции терапии.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) в диагностическом алгоритме выделены 4 этапа.

На 1 этапе диагностики во время опроса при поступлении пациентка предъявляла жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость при выполнении умеренных физических нагрузок, снижение толерантности к физическим нагрузкам, на отёки нижних конечностей. При объективном осмотре больной состояние тяжелое, ИМТ=22кг/м², акроцианоз кожных покровов. В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с жёстким оттенком, ЧДД – 17 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный, акцент II тона над лёгочной артерией; АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 67 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 2 см. Отёки голеней и стоп.

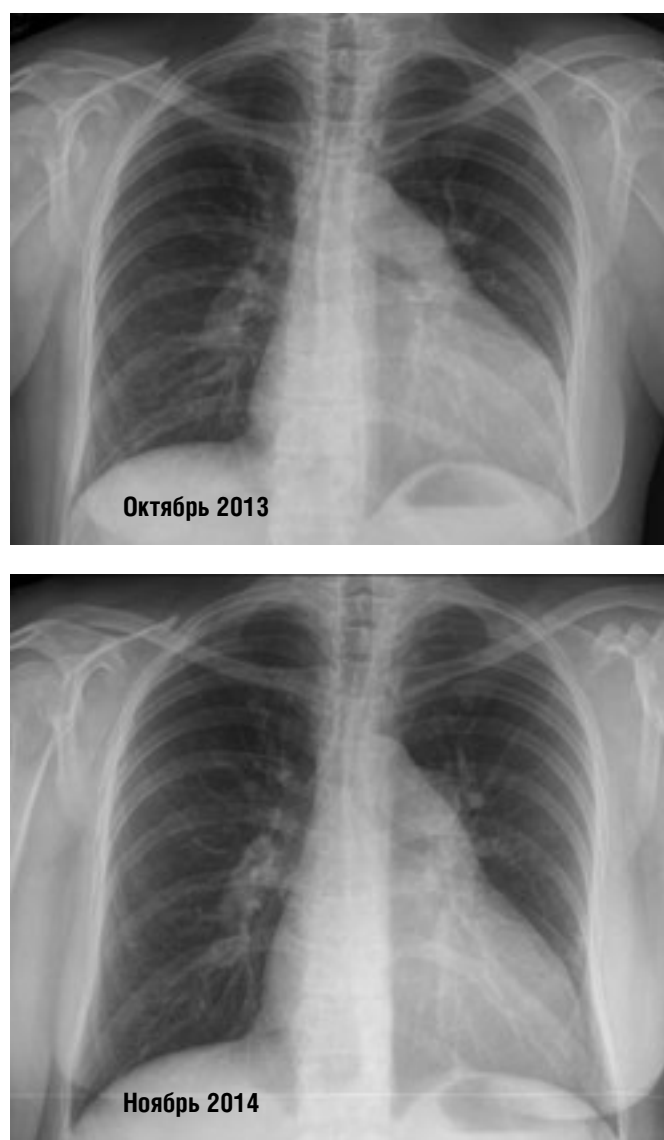
Рисунок 1. ЭКГ больной М. при поступлении (А) и в динамике (Б)



По данным ЭКГ выявлен синусовый ритм с ЧСС 80 ударов в мин., отклонение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого желудочка, изменение предсердного компонента по типу р-mix. Блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блокада 1 степени (рис. 1, А). По результатам рентгенографии органов грудной клетки: лёгкие без инфильтративных изменений; лёгочный рисунок незначительно усилен за счёт интерстициального компонента, обеднён на периферии за счёт сосудистого компонента. Выявлены признаки ЛГ: по-

вышение коэффициента Мура до 45%, коэффициента Люпи – до 37%. Корни лёгких расширены, ширина правого корня 17 мм. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 64%. Заключение: лёгочная артериальная гипертензия (рис. 2). По результатам ЭхоКГ было выявлено расширение правых отделов сердца: увеличение переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) до 4,5 см, площади правого предсердия (ПП) до 29 см²; гипертрофия миокарда ПЖ: толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) – 0,72 см, дилатация лёгочной артерии (ЛА) до 3,1 см, недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени, расчётное СДЛА составило 95 мм рт. ст. (рис. 3, А). В клиническом и биохимическом анализах крови без особенностей. Тест на ВИЧ-инфекцию отрицательный. Д-димер крови в пределах нормальных значений (табл. 1).

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки в динамике



На 3 этапе диагностики для установления клинического класса ЛГ пациентке было проведено исследование функции внешнего дыхания: жизненная ёмкость лёгких соответствует возрасту, отсутствуют изменения по обструктивному и рестриктивному типу. По результатам вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких данных за перенесённую ТЭЛА не получено.

Таблица 1. Данные общего и биохимического анализов крови исходно и в динамике

	10.2013 г.	11.2014 г.	Норма
NT-proBNP	950	170	0-100 пг/мл
АлТ	23	25	3-40 Ед/л
АсТ	22	24	3-34 Ед/л
ГГТ	305	61	10-64 Ед/л
ЛДГ	350	357	218-435 Ед/л
ЩФ	241	182	100-460 Ед/л
Общий билирубин	32.3	21.6	1.7-20.5 мкмоль/л
Общий белок	73	72	64-83 г/л
Глюкоза	6.07	5.85	3.5-5.8 ммоль/л
Креатинин	84.7	77.4	62-115 мкмоль/л
Мочевина	8.2	6.5	1.7-8.3 ммоль/л
Калий	4.2	4.1	3.5-5.3 ммоль/л
Натрий	136	139	138-153 ммоль/л
D-димер	0.22	0.1	0.0-0.50 мкг/л
Гемоглобин	13.8	13.5	12-16 г/дл
Лейкоциты	7.6	1.0	4.8-10.8 тыс/л

Для оценки показателей центральной гемодинамики и определения вазореактивности, больной проводилась катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с ангиопульмонографией и острой фармакологической пробой (ОФП) с оксидом азота (NO).

По её результатам были выявлены признаки высокой ЛГ: СДЛА составило 98 мм рт. ст., диастолическое давление в лёгочной артерии (ДДЛА) = 39 мм рт. ст., среднее (ср.ДЛА) = 63 мм рт. ст., ДЗЛА=11 мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) = 3,4 л/мин, лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – 1223 дин*сек/см⁵. Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения, такие как простагландин Е1 и ингаляционный оксид азота. На основании результатов ОФП можно судить о сосудистом резерве пациентов с лёгочной гипертензией и прогнозировать эффективность терапии вазодилататорами. Пациентке проводилась острая проба с ингаляцией оксида азота – значимого снижения давления в ЛА не зарегистрировано (ОФП отрицательная).

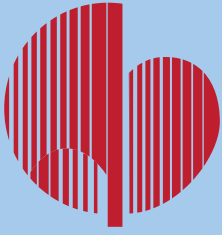
На 4 этапе в рамках комплексного обследования для оценки ЛГ (типа ЛГ и толерантности к физическим нагрузкам) проведены УЗИ печени и желчного пузыря, по данным которого выявлены умеренные диффузные изменения паренхимы печени, венозный застой печени. Для оценки функциональной способности проводился тест 6 минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой степени одышки по шкале Борга. Пройденная дистанция в тесте составила 420 метров, одышка 3 балла (умеренная). Пациентке установлен диагноз: Идиопатическая лёгочная гипертензия. ФК III (ВОЗ). Лёгочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени. НК II А ст. Хронический гастрит, дуоденит. Нефролитиаз правой почки. Киста Беккера.

С учётом наличия высокой лёгочной гипертензии, отсутствия значимого снижения ДЛА на фоне ОФП с ингаляционным оксидом азота (проба отрицательная), наличия III ФК (ВОЗ) больной рекомендовано добавить к основной терапии

препарат патогенетической терапии из группы ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 – силденафил в дозе 60 мг/сут. Препаратом выбора является силденафил потому, что у пациентки по данным обследования выявлены диффузные изменения печени, гипербилирубинемия.

Таким образом, при выписке были рекомендованы следующие препараты: силденафил 60 мг в сутки, варфарин 2,5 мг по 3 таб. (целевые значения МНО 1,5-2,5), спиронолактон 50 мг в сутки, торасемид 5 мг или фуросемид 40 мг натошак под контролем веса и диуреза.

При госпитализации в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова в ноябре 2014 г. пациентка отмечала улучшение общего состояния, повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение одышки. В Т6МХ пройденная дистанция составила 500 м (на 80 м больше, чем в первую госпитализацию). При ЭКГ сохранялись признаки гипертрофии правого желудочка (рис. 1, Б). По данным ЭхоКГ отмечалось снижение СДЛА с 95 мм рт. ст. до 82 мм рт. ст., сокращение размера правого желудочка в виде уменьшения ПЗР с 4,5 см до 4,4 см, уменьшение индекса эксцентричности с 1,78 см до 1,47 см, а также увеличение КДР левого желудочка с 3,3 до 3,6 см. (рис. 3, Б). Пациентке была проведена катетеризация правых отделов сердца. Давление в лёгочной артерии составило 61/16/32 мм рт. ст. (сист/диас/сред). В лабораторных тестах отмечается снижение уровня NT-proBNP с 950 пг/мл до 170 пг/мл (табл. 1). По данным проведённого обследования больной на фоне терапии силденафилом 60 мг/сутки в соответствии с критериями оценки больных с ЛГ отмечались признаки, свидетельствующие о лучшем прогнозе заболевания по сравнению с состоянием от октября 2013г. По результатам динамического наблюдения за больной был установлен диагноз: Идиопатическая лёгочная гипертензия. ФК I-II (ВОЗ). Лёгочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-3 степени. Хронический гастрит, дуоденит. Нефролитиаз правой почки.



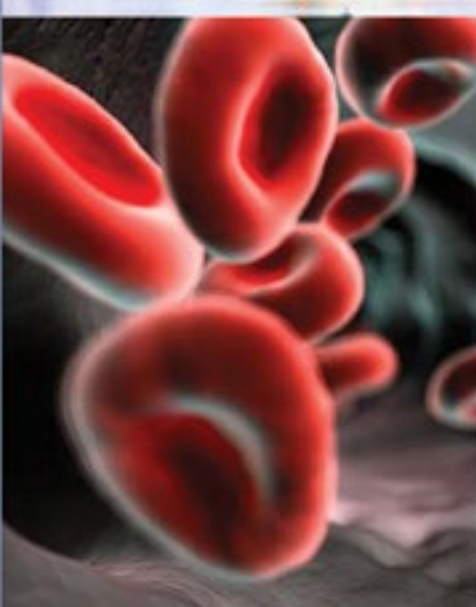
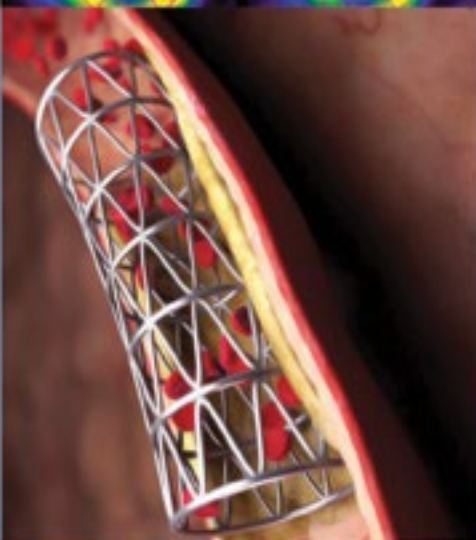
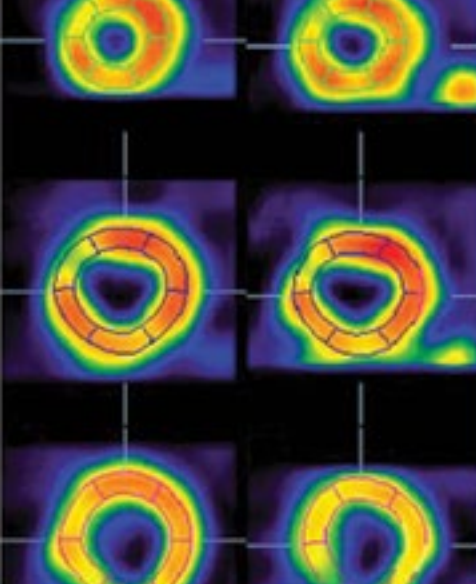
IV Eurasian congress of cardiology

*Armenia, Yerevan,
October 10-11, 2016*

*Abstract
submission deadline:
August 1, 2016*

*Tel. /fax: +7(495)414-62-14
E-mail: Eurasian@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru*





Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

24 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

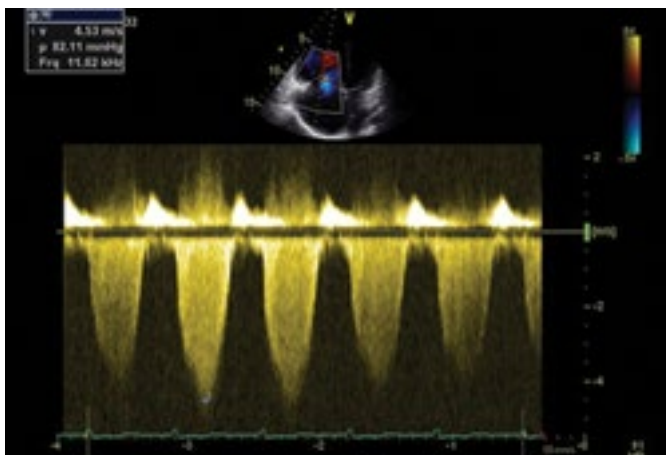
Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

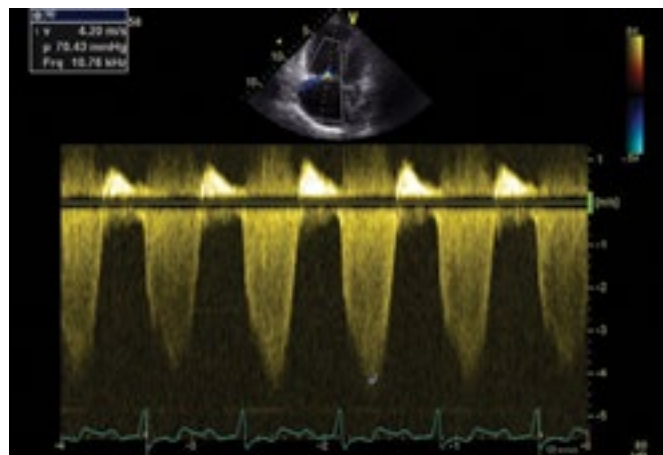
Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

Рисунок 3. Данные ЭхоКГ от 10. 2013 г. (А, до лечения) в сравнении с результатами от 11. 2014 г. (Б, после лечения)

Показатели градиента давления на ТК (мГдсТК) и расчётное давление в ЛА (СДЛА):

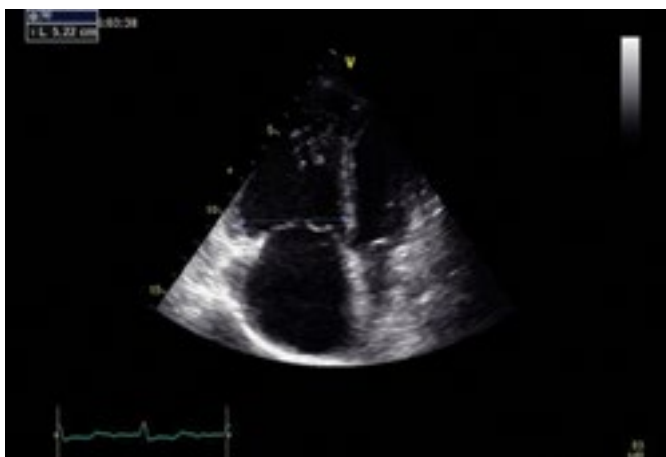


А. мГдсТК ~ 64 мм рт. ст., СДЛА= 82 мм рт. ст.



Б. мГдсТК ~ 64 мм рт. ст., СДЛА= 70 мм рт. ст.

Базальный размер ПЖ:



А. Базальный размер ПЖ=5,2

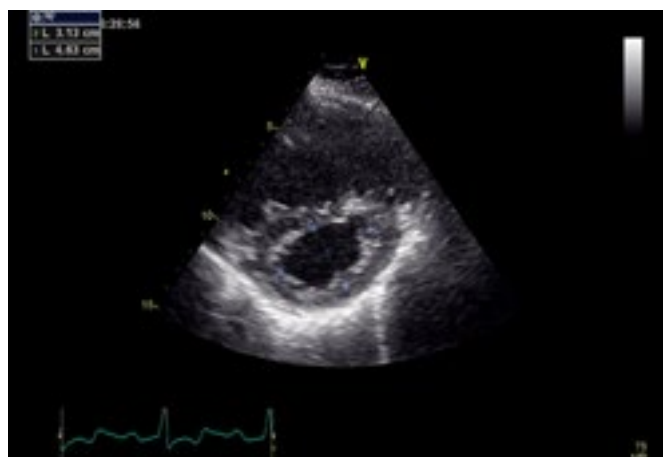


Б. Базальный размер ПЖ=4,8

Соотношение двух ортогональных коротких осей ЛЖ на уровне папиллярных мышц по короткой оси ЛЖ (индекс эксцентricности):



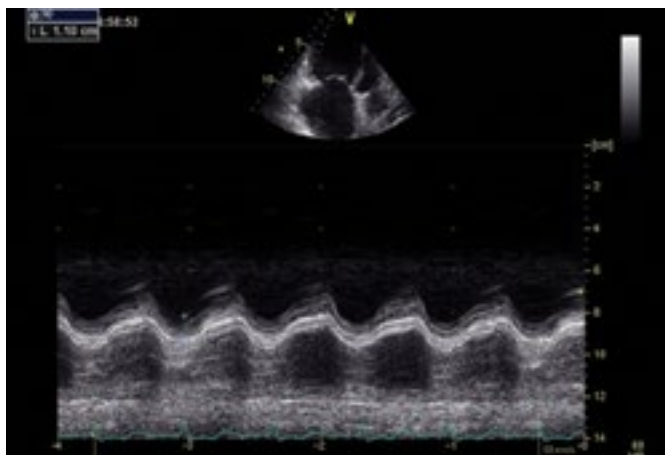
А. Индекс эксцентricности = 1,78 см



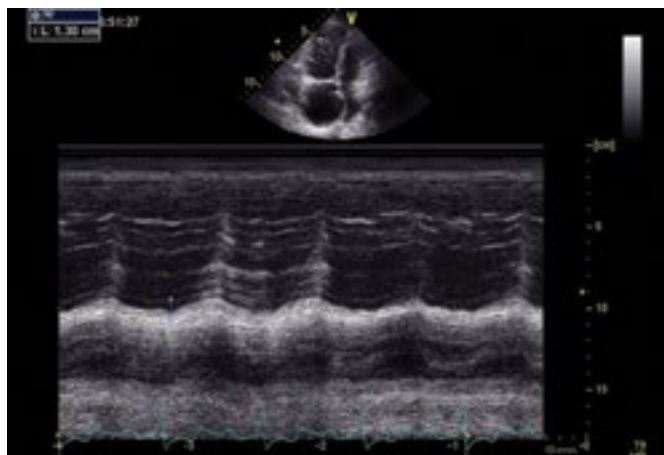
Б. Индекс эксцентricности = 1,47 см

Рисунок 3. Данные ЭхоКГ от 10. 2013 г. (А, до лечения) в сравнении с результатами от 11. 2014 г. (Б, после лечения)

Систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE):



А. TAPSE= 1,1 см



Б. TAPSE= 1,3 см

Ранняя диагностика ИЛГ, своевременное назначение ЛАГ-специфической терапии, тщательное наблюдение за клиническими гемодинамическими показателями является залогом решения диагностических и лечебных задач, улучшения показателей выживаемости этой категории больных. Таким образом, представленный клинический случай убедительно демонстрирует эффективность силденафила в высоких дозах: у больной не только улучшился ФК, профиль переносимости физических нагрузок, но и гемодинамические параметры, показатели ремоделирования сердца. Можно сделать вывод, что на сегодняшний день силденафил является одним из наиболее эффективных, безопасных и, что немаловажно, хорошо изученных лекарственных средств для лечения ЛАГ. Результаты представленного клинического случая свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения данного препарата у больных с ИЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение лёгочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Прил. 2). 2007;
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the EGS and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
4. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная лёгочная гипертензия. М., 1991.
5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task 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: 2493–537

6. McLaughlin VV, Archer S, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force of Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573–619.
7. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевт. архив.* 2014; 86 (9): 4–23

Мартынюк Т.В., Саидова М.А., Данилов Н.М., Лазуткина В.К., Чазова И.Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 10-ЛЕТНЕГО УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АМБРИЗЕНТАНА У ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЁГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, г. Москва, Россия

Martynyuk T.V., Saidova M.A., Danilov N.M., Lazutkina V.K., Chazova I.Ye.

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL 10-YEAR AMBRIZENTAN TREATMENT OF THE PATIENT WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Russian cardiological research and production complex Ministry of Health, Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

Идиопатическая лёгочная гипертензия (ИЛГ) относится к числу редких заболеваний сердечно-сосудистой системы неустановленной этиологии, характеризуется повышением лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в лёгочной артерии (ДЛА) вследствие выраженного ремоделирования мелких лёгочных артерий и артериол, часто имеет прогрессирующее течение с быстрым развитием декомпенсации правого желудочка. Ключевым звеном патогенеза ИЛГ является эндотелиальная дисфункция, приводящая к развитию вазоконстрикции, тромбозов *in situ*, пролиферативным и воспалительным изменениям в микроциркуляторном русле лёгких.

Оптимизация медикаментозной терапии связана с внедрением в клиническую практику высокоэффективных лекарственных препаратов патогенетического действия, воздействующих на основные мишени заболевания – активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1), дефицит эндогенного простациклина и оксида азота. Роль ЭТ-1 обусловлена мощным вазоконстриктивным действием, способностью вызывать клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста цитокинов, биологически активных веществ.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) – это важнейший класс ЛАГ-специфической терапии, включающий два препарата – неселективный АРЭ бозентан и селективный – амбризентан. Представленный клинический случай демонстрирует долгосрочную эффективность и надёжную безопасность терапии амбризентаном на протяжении 10 лет у больной ИЛГ с исходным функциональным классом III (ВОЗ).

Ключевые слова: идиопатическая лёгочная гипертензия, эндотелин-1, антагонисты рецепторов эндотелина, амбризентан.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a rare cardiovascular disease of unknown etiology, characterized by pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary artery pressure (PAP) increase due to pronounced remodeling of small pulmonary arteries and arterioles, with progressive deterioration and the rapid development of right ventricle failure. The key pathogenetic feature is the endothelial dysfunction, which leads to the development of vasoconstriction, thrombosis *in situ*, proliferative and inflammatory changes in the lung microvasculature.

Optimization of drug therapy is associated with the clinical implementation of highly effective pathogenetic drugs which act on the main disease targets - activation of endothelin-1 (ET-1) system, the lack of endogenous prostacyclin and nitric oxide. The role of ET-1 as a powerful vasoconstrictor that induces cell proliferation and differentiation, production of cytokines, growth factors, biologically active substances.

Endothelin receptor antagonists (ERA) represents the important class of PAH-specific therapy, including two non-selective ERAs - nonselective bosentan and selective ambrisentan. Presented clinical case demonstrates the long-term reliable efficacy and safety of ambrisentan for 10 years in the IPAH patient with the baseline functional class III (WHO).

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, endothelin-1, endothelin receptor antagonists, ambrisentan.

Сведения об авторах:

Саидова Марина Абдулатиповна	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковой диагностики отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Лазуткина Валентина Кирилловна	к.м.н., врач рентгеновского кабинета ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Чазова Ирина Евгеньевна	кчлен-корр. РАН, профессор, д.м.н., и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК МЗ РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Автор, ответственный за связь с редакцией: Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории лёгочной гипертензии отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, trukhiniv@mail.ru

Идиопатическая лёгочная гипертензия (ИЛГ) относится к числу редких заболеваний сердечно-сосудистой системы неустановленной этиологии, характеризуется повышением лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в лёгочной артерии (ДЛА) вследствие выраженного ремоделирования мелких лёгочных артерий и артериол, часто имеет прогрессирующее течение с быстрым развитием декомпенсации правого желудочка [1]. В патогенезе заболевания ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция, которая приводит к нарушению продукции вазодилатирующих и антипролиферативных веществ – оксида азота и простаглицлина, повышенному образованию вазоконстрикторных и пролиферативных веществ – тромбоксана А₂ и эндотелина-1, что определяет основные подходы к лечению [2]. Основными терапевтическими мишенями при ИЛГ являются три патогенетических механизма: дефицит оксида азота (NO) и простаглицлина (ПЦ), повышенная продукция эндотелина-1 (ЭТ-1), которые способствуют развитию ремоделирования мелких лёгочных артерий и артериол и участвуют в формировании и прогрессировании заболевания [1-3].

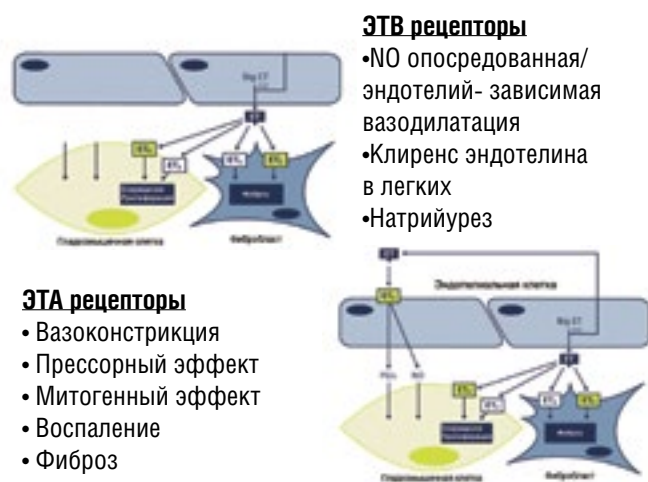
В эру стандартной терапии медиана выживаемости больных с ИЛГ, ранее называемой первичной лёгочной гипертензией, составляла 2,8 года [4]. В последнее десятилетие наметился значительный прогресс в лечении заболевания за счёт внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов, которые коренным образом улучшили состояние больных, качество их жизни и прогноз [1,3,5]. В 2006 г. результаты французского регистра продемонстрировали, что выживаемость больных ИЛГ к 1-му и 3-му году наблюдения составляла 90% и 75%, к 5-му году – 65% [2].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – наиболее мощный и длительно действующий эндогенный пептид с вазоконстриктивными свойствами, который вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ. Гипертрофия гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброзные изменения, воспалительный ответ и вазоконстрикция способствуют развитию ремоделирования мелких лёгочных артерий и артериол [6-8]. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве основного патогенетического медиатора и потенциальной мишени для терапевтического

воздействия при ЛАГ [2,5].

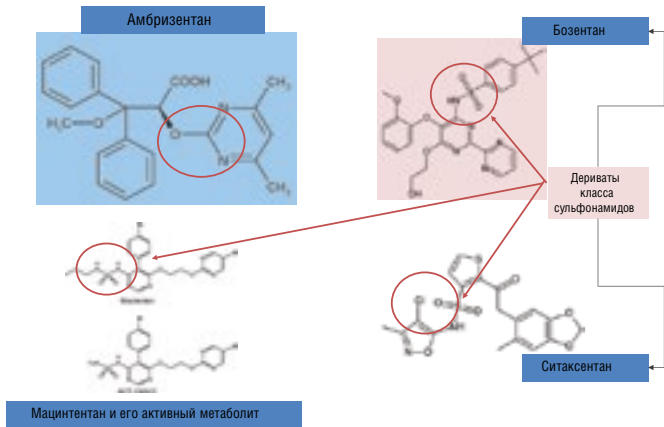
В нашей стране в конце 2006 г. самым первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, одобренным Фармкомитетом, явился неселективный антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентан. Применение лекарственных препаратов, блокирующих рецепторы ЭТ-1, у пациентов с ЛАГ позволяет достичь существенного повышения физической активности, уменьшить выраженность клинических симптомов, замедлить темпы прогрессирования заболевания и улучшить выживаемость больных, что было показано в серии рандомизированных клинических исследований (РКИ) [1]. В настоящее время этот класс представлен двумя препаратами: сульфонамидным производным – бозентаном и нессульфонамидным производным – амбризентаном, которые обладают различной аффинностью к различным подтипам рецепторов эндотелина (рис. 1).

Рисунок 1. Эффекты стимуляции рецепторов эндотелина типа А и В



В 2012 г. в России появился селективный АРЭ нессульфонамидной структуры амбризентан (Волибрис®, ГлаксосмитКляйн Трейдинг, Великобритания), одобренный в нашей стране для лечения больных с ЛАГ функционального класса II-III в дозе 5 и 10 мг с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания (рис. 2) [1].

Рисунок 2. Антагонисты рецепторов эндотелина. Амбризентан – первый несультфонамидный АРЭ

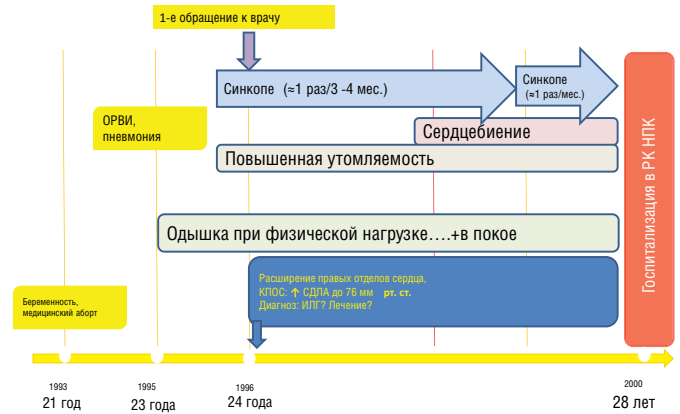


К настоящему времени накоплены экспериментальные данные и результаты клинических исследований, которые показали отсутствие очевидных преимуществ АРЭ в зависимости от их селективности [5]. Амбризентан обладает особым профилем фармакологических и фармакокинетических характеристик, что определяет особенности его метаболизма, побочных реакций и лекарственных взаимодействий. Мы представляем клинический случай пациентки с ИЛГ, демонстрирующий возможности успешного клинического применения АРЭ амбризентана при ИЛГ на протяжении 10 лет.

Большая С. 1972 года рождения наблюдается в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ с 2000 г., когда впервые поступила в отдел гипертонии для уточнения причины высокой лёгочной гипертензии. Из анамнеза известно, что до 23 лет больная чувствовала себя удовлетворительно, вела активный образ жизни. Единственная беременность в 21 год завершилась медицинским абортom на раннем сроке (рис. 3). В 23 года после острой респираторной вирусной инфекции, осложнившейся пневмонией, больная стала отмечать снижение толерантности к физической нагрузке, появление одышки при физических нагрузках. В дальнейшем присоединилась общая слабость, утомляемость, синкопальные состояния (1 раз/3-4 месяца). Постепенно толерантность к физическим нагрузкам снижалась. Диагноз ИЛГ был выставлен пациентке в 24-летнем возрасте по месту жительства на основании обследования, включавшего катетеризацию правых отделов сердца (КПОС). При манометрии систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) составило 76 мм рт. ст., остальные данные, включая результаты острых фармакологических проб, в медицинской документации представлены не были. В тот период от назначения медикаментозной терапии было решено воздержаться. В 2000 г. в связи с ухудшением состояния и появлением одышки и сердцебиений в покое, учащением синкопе до 1 раза в месяц пациентка впервые была госпитализирована в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова для дообследования и решения вопроса о подборе терапии.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку при небольших физических нагрузках, быструю утомляемость, эпизоды учащённого сердцебиения, синкопе (рис. 3). При объективном осмотре больной состояние средней тяжести, индекс массы тела=26 кг/м². Обращало на себя внимание наличие акроцианоза. В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с

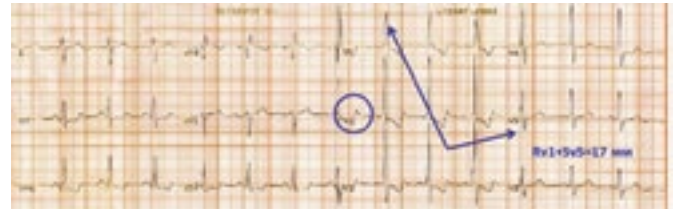
Рисунок 3. История заболевания больной С.



жестким оттенком, ЧДД – 16 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный; акцент II тона над лёгочной артерией. Выслушивался систолический шум над проекцией трикуспидального клапана с проведением по 5 межреберью до передней ключичной линии. АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 72 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Периферических отёков не выявлено.

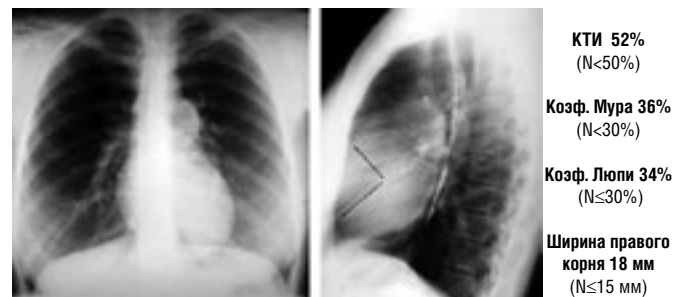
По данным электрокардиографии (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 84 удара в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо (патологическая правограмма), признаки выраженной гипертрофии правого желудочка (R-тип) с изменением конечной части желудочкового комплекса в правых и прекардиальных (V1-V3) отведениях (рис. 4).

Рисунок 4. ЭКГ больной С.



По данным рентгенологического исследования, в 2000 г. у пациентки наблюдались признаки артериальной лёгочной гипертензии: расширение ствола лёгочной артерии, коэффициент Мура составил 36% (в норме до 30%), коэффициент Люпи 34% (в норме до 30%), расширение правой и левой ветвей лёгочной артерии, обеднение периферического сосудистого рисунка, дилатация правого желудочка (рис. 5).

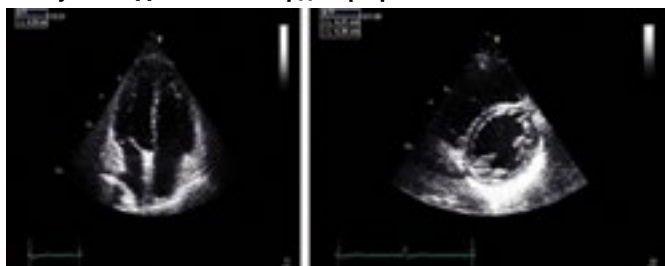
Рисунок 5. Рентгенограмма органов грудной клетки больной С.



Больная С., 28 лет, 2000г.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено расширение правых отделов сердца (увеличение переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) до 4,0 см, площади правого предсердия (СПП) до 21 см²), гипертрофия миокарда ПЖ (толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) – 0,9 см), дилатация лёгочной артерии (ЛА) до 3,1 см. Отмечалось парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. При доплерЭхоКГ выявлена недостаточность трикуспидального клапана III степени, расчётное СДЛА составило 130 мм рт. ст.

Рисунок 6. Данные эхокардиографии больной С.



	2000г.	норма
Ао, см	2,5	2,0 – 3,7
ЛП, см	2,7	2,0 – 4,0
КДР, см	3,5	4,0 – 5,5
КСР, см	1,5	2,5 – 3,8
ФВ, %	>60	>60
ТМЖП, см	0,8	0,7 – 1,1
ТЗСЛЖ, см	0,8	0,7 – 1,1
ПЗР ПЖ, см	4,0	до 3,2
ПП, см (апик.)	4,7x4,5	>5,3 x 4,4 см
ТПС ПЖ, см	0,9	до 0,5
СДЛА, мм рт.ст.	130	до 25
Ст. ЛА, см	3,1	до 2,5
Митральная регургитация, ст	1	0-1
Трикуспидальная регургитация, ст	3	0-1

В тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) пациентка прошла 402 м с индексом одышки 3. По данным КПОС у больной отмечалось повышение СДЛА до 90 мм рт. ст., диастолического давления в лёгочной артерии (ДДЛА) до 42 мм рт. ст., среднего ДЛА (ДЛАСр.) до 58 мм рт. ст., при нормальном давлении заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) 3 мм рт. ст. ЛСС было повышено до 1081 дин×сек/см⁵. Сердечный выброс (СВ) снижен до 3,1 л/мин, сердечный индекс – до 2,1 л/мин/м². Давление в правом предсердии составило 6 мм рт. ст., сатурация O₂ крови – 71,6% (табл. 1).

При проведении острой фармакологической пробы (ОФП) с простагландином E1 в дозе 40 мкг ДЛАСр. снизилось с 58 до 34 мм рт. ст. при стабильной величине СВ, что указывает на положительный результат теста на вазореактивность.

По месту жительства в 1995 г. у пациентки отмечалось повышение титра антител к щитовидной железе, но потребности в медикаментозной терапии не возникало. В 2000 г. впервые в анализах крови обнаружено повышение уровня тиреотропного гормона до 5,04 мМЕ/л при нормальных значениях до

Таблица 1. Катетеризация правых отделов сердца

	2000г.	Норма
Давление ЛА, мм рт.ст.	90/42/58	<25 (среднее)
Давление ПП, мм рт.ст.	6	2-6
Давление ПЖ, мм рт.ст.	88/2	15-25/0-8
ДЗЛА, мм рт.ст.	3	6-12
СВ, л/мин	3,1	4,0-8,0
СИ, л/мин/м ²	2,1	2,5-4,0
ЛСС, дин×сек/см ⁵	1081	<250
SO ₂ ЛА, %	71,6	60-80

ОФП с ПГЕ1 (+)

Больная С., 28 лет

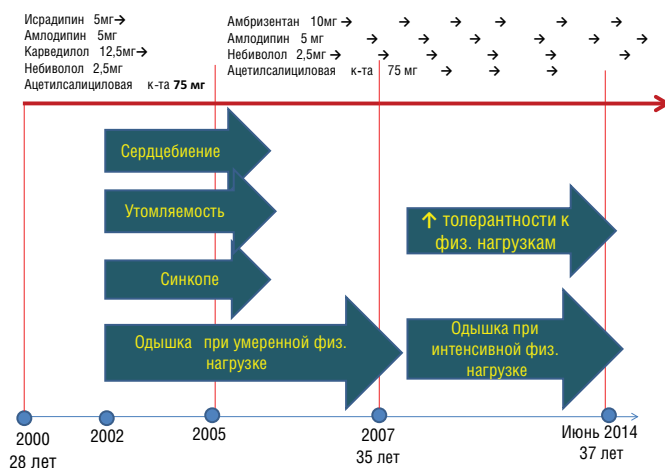
4,05 мМЕ/л, больная проконсультирована эндокринологом, рекомендованы продукты моря, йодированная соль, анализы гормонов щитовидной железы в динамике.

В связи с жалобами на боли в эпигастрии в 1998 и 2000 г. больной проводилась ЭГДС. По поводу эрозивного поражения слизистой оболочки желудка пациентке назначалась комплексная противоязвенная терапия с хорошим эффектом. В дальнейшем боли в эпигастрии не рецидивировали.

На основании комплекса неинвазивных методов обследования и данных катетеризации от 2000 г. у больной диагностирована: Первичная лёгочная гипертензия. Лёгочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана III ст. ФК III (ВОЗ). Аутоиммунный тиреоидит I ст., субклинический гипотиреоз. Антральный гастрит, ремиссия. Хронический некалькулезный холецистит.

Пациентке была назначена терапия исрадипином 5 мг в комбинации с карведилолом 12,5 мг, а также ацетилсалициловая кислота 75 мг. В последующем пациентка 1–2 раза в год госпитализировалась в НИИ кардиологии, где проводилась коррекция терапии в виде замены исрадипина на амлодипин 5 мг, карведилола 12,5 мг на небиволол 2,5 мг. В ходе динамического наблюдения состояние оставалось стабильным, с 2002 г. пациентка отметила снижение толерантности к физическим нагрузкам, возобновление одышки при умеренных физических усилиях, сердцебиений, синкопе (рис. 7).

Рисунок 7. Клиническая симптоматика и лечение больной С.



В связи с ухудшением самочувствия в 2005 г. больная поступила повторно в НИИ кардиологии, когда к терапии был добавлен селективный АРЭ в суточной дозе 5 мг в рамках международного многоцентрового исследования ARIES-2. В течение первых трёх месяцев в рамках РКИ больные рандомизировались на 3 группы для приёма 5 или 2,5 мг амбризентана или плацебо, соответственно, однократно в сутки [9]. Первичной конечной точкой явился прирост по сравнению с исходной дистанции в Т6МХ к 12 неделе лечения. Амбризентан в дозах 2,5, 5 и 10 мг получал 261 больной, плацебо – 132 пациента. Лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции в Т6МХ. Причём позитивная динамика отмечалась через 4 недели терапии независимо от дозы амбризентана. К 4 неделе от начала наблюдения больные исключались из исследования при наличии следующих критериев: более чем 20% – снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) по сравнению с исходной, увеличение ФК на 1 и больше, декомпенсация сердечной недостаточности (повышение центрального венозного давления, гепатомегалия, асцит, периферические отёки), прогрессирующая почечная или печёночная недостаточность, систолическое АД <85 мм рт. ст. К 12-й неделе лечения улучшение в Т6МХ имело дозозависимый характер: при лечении амбризентаном 2,5 мг (+31 м), 5 и 10 мг (+51 м). На фоне терапии стабилизировалось состояние больных ИЛГ, уменьшалась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализациях по поводу прогрессирования ЛГ.

Пациенты, завершившие наблюдение в исследовании ARIES-1/2, а также досрочно прекратившие участие из группы плацебо, могли продолжить лечение амбризентаном в рамках длительного двойного слепого исследования с рандомизацией 1:1 [10]. Больная С., как стало известно, в течение всего периода наблюдения с 2005 г. принимала амбризентан в суточной дозе 5 мг с дальнейшей титрацией препарата в рамках продлённого исследования ARIES-E до 10 мг. При этом признаков клинического ухудшения не отмечалось. Через 1 год терапии больная отметила повышение толерантности к физической нагрузке, одышка беспокоила лишь при чрезмерных физических напряжениях, что отразилось в уменьшении функционального класса больной по ВОЗ: с III до I.

В ранние сроки плацебоконтролируемого исследования у больной отмечались побочные эффекты амбризентана: эпизоды головных болей и заложенность носа, которые купировались самостоятельно через 1 месяц.

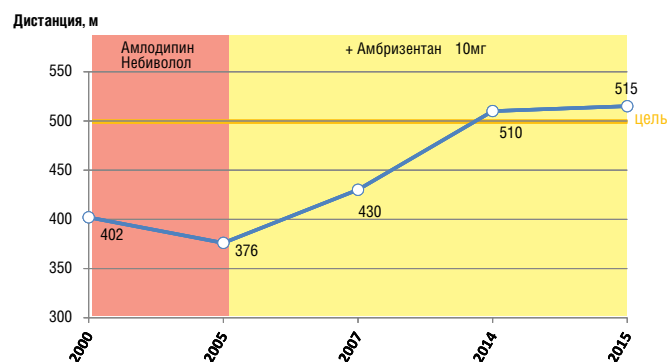
При повторной госпитализации в 2007 г. при поступлении пациентка предъявляла жалобы на одышку при интенсивной физической нагрузке. При поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Периферических отёков нет. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания. Границы лёгких при перкуссии в пределах нормы. Частота дыхательных движений составила 18 в 1 мин. При аускультации лёгких дыхание с жёстким оттенком, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены вправо на 1 см. При аускультации сердца тоны ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений составляет 80 уд/мин. Выслушивается акцент второго тона над лёгочной артерией, систолический шум над мечевидным отростком и по левому краю грудины. Артериальное

давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги.

На ЭКГ от 2007 г. определялась патологическая правограмма, отмечалось уменьшение voltaжных характеристик зубцов R и S, свидетельствующее в пользу уменьшения степени гипертрофии правого желудочка, а также приближение сегмента ST в V2 к изолинии. По данным рентгенологического исследования в динамике отмечалось уменьшение коэффициента Мура с 36% по данным 2000 г. до 32%. За период наблюдения с 2005 по 2007 г. на фоне терапии амбризентаном, амлодипином и небивололом по данным ЭхоКГ отмечалось уменьшение переднезаднего размера правого желудочка с 3,6 до 3,1 см, толщины передней стенки правого желудочка с 0,8 до 0,4 см, СДЛА с 80 до 68 мм рт. ст.

При проведении теста 6-минутной ходьбы, при сравнении с результатами от 2005 г., достигнута положительная динамика в виде увеличения дистанции с 376 до 430 м (рис. 8). В динамике индекс по Боргу снизился с 3 до 1.

Рисунок 8. Динамика дистанции в тесте 6-минутной ходьбы



В дальнейшем больная продолжила принимать терапию амлодипином 5 мг, небивололом 2,5 мг, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, амбризентаном 10 мг/сут. В связи с невозможностью контролировать международное нормализующее отношение по месту жительства от назначения варфарина было решено воздержаться. Как видно на рисунке 8, к 2015 г. наблюдался дальнейший прирост дистанции в Т6МХ до 515 м при индексе одышки 1. Динамика данных ЭхоКГ и КПОС к 2015 г. представлена в таблицах 2 и 3.

По данным общего анализа крови за период наблюдения патологии не определялось. Уровень Д-димера находился в пределах нормальных значений.

По данным биохимического анализа крови за годы наблюдения отмечалось повышение уровня холестерина максимально до 6,9 ммоль/л в 2005 г. Повышенный исходно уровень BNP (до 415 пг/мл) нормализовался после 2005 г. (табл. 4).

По данным РКИ ARIES-2 у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровней BNP в плазме крови в группах лечения амбризентаном в отличие от плацебо. Концентрации BNP существенно снизились по сравнению с исходными уровнями на 30% в группах 2,5 мг и 5 мг, на 45% – в группе 10 мг [9]. Напротив, в группах плацебо к неделе 12 наблюдения концентрации BNP несколько повысились.

Как и у нашей больной, в РКИ ARIES-2 ни у одного пациента не наблюдалось повышения уровня трансаминаз, превысившего 3-кратную границу нормы. Терапия амбризентаном характеризовалась хорошей переносимостью и низкой частотой

Таблица 2. Данные эхокардиографии больной С. в динамике

	2000	2005	2014	2015	норма
Ао, см	2,5	2,9	2,9	2,9	2,0 – 3,7
ЛП, см	2,7	3,1	3,0	3,2	2,0 – 4,0
КДР, см	3,5	4,6	4,9	5,0	4,0 – 5,5
ФВ, %	>60	>60	>60	>60	>60
ТМЖП, см	0,8	0,7	0,9	0,9	0,7 – 1,1
ТЗСЛЖ, см	0,8	0,8	0,9	0,9	0,7 – 1,1
ПЗР ПЖ, см	4,0	3,6	3,0	3,0	до 3,2
ПП, см (апик.)	4,7x4,5	4,2x4,3	4,4x3,3	4,0x3,3	>5,3 x 4,4 см
ТПС ПЖ, см	0,9	0,7-0,8	0,4	0,4	до 0,5
СДЛА, мм рт.ст.	130	80	55	52	до 25
Ст. ЛА, см	3,1	3,0	2,8	2,4	до 2,5
Митральная регургитация, ст	1	1	1	1	
Трикуспидальная регургитация, ст	3	2	1	1	

Таблица 3. Данные катетеризации правых отделов сердца больной С.

	2000г.	2015г.	Норма
Давление ЛА, мм рт.ст.	90/42/58	77/28/44	<25 (среднее)
Давление ПП, мм рт.ст.	6	2	2-6
Давление ПЖ, мм рт.ст.	88/2	76/3	15-25/0-8
ДЗЛА, мм рт.ст.	3	3	6-12
СВ, л/мин	3,1	6,1	4,0-8,0
СИ, л/мин/м ²	2,1	3,4	2,5-4,0
ЛСС, дин×сек/см ⁵	1081	537	<250
SO ₂ ЛА, %	71,6	79	60-80

Таблица 4. Данные биохимического анализа крови больной С.

	2000	2005	2005	2006	2014	2015	Норма
К, ммоль/л	4,9	5	4,8	4,5	4,4	4,8	3,5 – 5,8
Креатинин, ммоль/л	79	81	72	90	76	71	44 – 106
Мочевина, ммоль/л	7,4	7,7	7,5	6,3	7,8	7,5	1,7-8,3
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7	10,2	10,3	13,6	13,5	13,0	1,7-20,5
АСТ, Ед/л	17	21	21	22	29	24	3 - 29
АЛТ, Ед/л	24	22	14	18	32	30	3 - 40
Холестерин, ммоль/л	6,28	6,9	5,6	6,0	5,9	5,6	3,5 – 5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,59	1,44	1,62	1,83	1,10	1,15	0,5 – 2,3
Мочевая кислота	-	462	419	434	401	320	142,8-339,2
Д-димер, мкг/мл	0,45	0,27	0,11	0,3	0,36	0,2	<0,5
BNP, пг/мл	415	345	213	161	148	145	<300

той повышения печёночных трансаминаз. Из 12 пациентов с 3-5-кратным повышением трансаминаз только 2 больных прекратили лечение амбризентаном.

Вероятный механизм повышения аминотрансфераз состоит в том, что АРЭ способны конкурировать с солями желчных кислот за общий транспортёр, называемый желчевыводящим насосом. Увеличение концентрации солей желчных кислот в клетках печени может сопровождаться их обратимым повреждением. В марте 2011 г. Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) подтверждено, что при назначении амбризентана риск повышения трансаминаз крайне низкий, что позволило удалить из инструкции предостережение о необходимости регулярного контроля печёночных тестов [1]. Препарат не рекомендуется больным с тяжелым поражением печени, поскольку такие больные не включались в РКИ. По-прежнему, учитывая тератогенный эффект АРЭ, требуется ежемесячный контроль тестов на беременность у женщин в репродуктивном периоде.

В длительном исследовании ARIES-E оценивались результаты 3-летней терапии амбризентаном у больных, завершивших участие в РКИ ARIES-1/2 [10,11]. Первичной конечной точкой была оценка частоты и тяжести нежелательных явлений у больных с ЛАГ при длительном лечении амбризентаном. Вторичным конечными точками являлась оценка долгосрочной эффективности и выживаемости больных в результате проводимой терапии. Всего было включено 383 больных, ранее получавших амбризентан в установленных дозовых режимах, а также пациенты из групп плацебо, которые рандомизировались для приёма амбризентана 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в соотношении 1:1:1. Лечение больных в первые 24 недели наблюдения осуществлялось в фиксированной дозе, затем допускалось титрование дозы при необходимости в рамках двойного слепого исследования. Допускалась сопутствующая терапия простаноидами и ИФДЭ-5. Эффективность лечения оценивалась на основании оценки динамики дистанции в Т6МХ, индекса одышки по Боргу, ФК, выживаемости, влияния терапии на время до развития клинического ухудшения. В результате терапии амбризентаном у больных достигалось значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам с приростом дистанции в Т6МХ на 28 м при назначении 5 мг и 37 м – 10мг через 12 месяцев от начала терапии. Ко 2 году лечения благоприятные эффекты терапии сохранялись (+23 м и +28 м при назначении амбризентана в дозах 5 и 10 мг, соответственно). Если к 1 году наблюдения у больных сохранялся прирост дистанции в Т6МХ во всех дозовых группах амбризентана, то ко 2 и 3 году лечения стабильный эффект сохранялся только у больных, получавших 5 и 10 мг амбризентана [11].

При анализе выживаемости больных с ЛАГ 1-, 2-, 3-летняя выживаемость на фоне терапии амбризентаном составила 91%, 82% и 79% [12]. Результаты лечения не различались при разделении больных на три группы в зависимости от дозы амбризентана. Кривые выживаемости были сходны при анализе прогноза у больных с различными формами ЛАГ: при ИЛГ (96% через 1 год и 89% через 2 года), при ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани – 91% через 1 год и 83% через 2 года.

Клиническим ухудшением у больных в долгосрочном наблюдении считалась также потребность в присоединении

терапии простаноидами. Наиболее частыми причинами клинического ухудшения были следующие: госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ (n=76), смерть (n=42) и потребность в дополнительной терапии простаноидами (n=34) [12]. В общей группе больных с ЛАГ отсутствие клинического ухудшения через 1, 2 и 3 года от начала наблюдения соответственно наблюдалось у 83%, 71% и 64% пациентов.

При регулярном мониторинге печёночных трансаминаз в течение 2 лет терапии у 999 больных в исследовании VOLT (VOLibris Tracking) не наблюдалось тревожных наблюдений. Риск более чем 3-кратного повышения трансаминаз на фоне терапии амбризентаном составил 1,8% при 1-годичном и 3,9% при 2-летнем лечении [13].

В заключение следует отметить, что блокада эффектов ЭТ-1 с помощью АРЭ неселективного и селективного действия обеспечивает высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость при ИЛГ и ЛАГ. Основные различия препаратов из класса АРЭ связаны не столько с их селективностью в отношении рецепторов ЭТ-1, сколько с фармакологическими характеристиками, особенностями метаболизма, лекарственных взаимодействий, кратности приёма, частоты побочных эффектов. Амбризентан существенно улучшает толерантность к физическим нагрузкам, снижает риск ухудшения ЛАГ с усугублением ФК, развитием клинического ухудшения, способствует значительному улучшению выживаемости пациентов. В отличие от бозентана амбризентан обладает целым рядом важных преимуществ, уникальным спектром фармакологических и фармакокинетических характеристик. Во-первых, это однократный приём в сутки, что обеспечивает удобство приёма и повышает приверженность пациентов к лечению. Во-вторых, отличный профиль переносимости с возможностью инициации терапии у больных с начальным нарушением функции печени, а также отсутствие потребности в ежемесячном мониторинге печёночных тестов. Наконец, если при назначении бозентана важно учитывать взаимодействия с целым рядом лекарственных препаратов, включая применяемые для лечения ЛАГ, то амбризентан противопоказан при применении циклоспорина А и рифампицина. Представленный клинический случай больной с ИЛГ демонстрирует, что современная ЛАГ-специфическая терапия позволяет достигать наилучших результатов лечения, он является яркой демонстрацией того, что успех лечения амбризентаном не ускользает, а сохраняется на протяжении многих лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014;86(9):4-23.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task 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. Archer S.L, Weir E.K., Wilkins M.R. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010; 121: 2045–2066.
4. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:343-349.
5. Dupuis J., Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 407–415.
6. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-237.
7. Ito H, Hirata Y, Hiroe M, et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1991; 69:209–215.
8. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-469.
9. Olschewski H, Galie N, Ghofrani H et al. Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: Results of the ARIES-2 study. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A728.
10. Cheng JW. Ambrisentan for the Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Therapeutics* 2008; Vol. 30 (5):825-832.
11. Oudiz R, Badesch D, Rubin L. ARIES-E: Long-term safety and efficacy of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:474a.
12. Elshaboury SM, Anderson JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: improving outcomes. *Patient Preference and Adherence* 2013;7:401-409.
13. Vachiéry JL, Hoeper MM, Paruchuru P, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in a Contemporary Drug Registry: The VOLT study. 3d SSWC, 2014. poster 191.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

№№ п/п	Название	Дата	Место проведения	Ссылка на сайт
Декабрь 2015 г.				
1	48-й ЕЖЕГОДНЫЙ НЬЮ-ЙОРКСКИЙ СИМПОЗИУМ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ	11-13 декабря 2015 г	Нью-Йорк, США	http://www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Education/Courses-and-Conferences/Conferences/2015/December/NYCVS.aspx
2	76TH NATIONAL CONGRESS OF ITALIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY	11-14 декабря 2015 г.	Рим, Италия	http://www.sicardiologia.it/Sito/
3	ОБЛАСТНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ХРОНИЧЕСКАЯ ИБС. ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ»	17 декабря 2015 г.	Челябинск, Россия	http://scardio.ru/events/oblastnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_hronicheskaya_ibs_izbrannye_voprosy_medikamentoznogo_i_hirurgicheskogo_lecheniya/
Январь 2016 г.				
4	XXVI EUROPEAN DAYS, ANNUAL MEETING OF THE FRENCH SOCIETY OF CARDIOLOGY	13-16 января 2016 г.	Париж, Франция	http://www.sfcardio.fr/JESFC-2016
5	35TH ANNUAL BELGIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CONGRESS	28-29 января 2016 г.	Брюссель, Бельгия	http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Medias/advocacy/21512614216378_BSC_final_Programme_215_2Jan.pdf
Февраль 2016 г.				
6	VII ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ГИБРИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»	1-2 февраля 2016 г.	Москва, Россия	www.cardioweb.ru
7	3RD INTERNATIONAL 4 CORNERS OF CARDIOLOGY MEETING	5-6 февраля 2016 г.	Мельбурн, Австралия	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/World-Cardio-Agenda/3rd-International-4-Corners-of-Cardiology-Meeting
8	43RD ANNUAL INTERNATIONAL CONGRESS OF THE EGYPTIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY - RADIOEGYPT 2016	22-25 февраля 2016 г.	Каир, Египет	http://www.radioegypt.com/ce2016/
9	НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ. «САММИТ ПО КОРОНАРНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ».	25-26 февраля 2016 г.	Москва, Россия	www.cardioweb.ru

МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

№№ п/п	Название	Дата	Место проведения	Ссылка на сайт
Февраль 2016 г.				
10	THE 3RD INTERNATIONAL CONFERENCE ON HEART & BRAIN (ICHB 2016)	25-27 февраля 2016 г.	Париж, Франция	www.ichb2016.kenes.com
Март 2016 г.				
11	HANDS ON COURSE: PERFORMING EXERCISE MEASURES AND INTERVENTION TRIALS IN HEART FAILURE	3-4 марта 2016 г.	Милан, Италия	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Courses/Extramural-courses/hands-on-course-exercise-measures-and-intervention-trials-in-hf
12	THE 4TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON PREHYPERTENSION, HYPERTENSION AND CARDIO METABOLIC SYNDROME (PREHT, HT & CMS 2016)	3-6 марта 2016 г.	Венеция, Италия	http://2016.prehypertension.org/?utm_source=Newsletters&utm_medium=email&utm_campaign=NewsletterJan11
13	CARDIAC PACING, ICD AND CARDIAC RESYNCHRONISATION	24-26 марта 2016 г.	Вена, Австрия	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Courses/Extramural-courses/Cardiac-pacing-ICD-and-cardiac-resynchronisation
14	XII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ	23-25 марта 2016 г.	Москва, Россия	http://www.gipertonik.ru/conference

ПРАВИЛА направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал»

(составлены с учётом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: esj@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования

рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст.

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8–10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12–15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариативности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны

предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале.

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456–460.

Книги и монографии.

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии.

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8–89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465–478.

Адрес для подачи рукописей:

121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Гончаровой Е. А.,
ecj@cardioweb.ru

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Подписано в печать 12.11.2015 г.

Тираж 5000 экз.

Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»

123557, Россия, г. Москва, Большой Тишинский пер, д. 8, стр. 1.

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни



АДЕМПАС®. Краткая инструкция.

Международное непатентованное наименование: риюцигуат. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риюцигуата микронизированного. **Показания к применению:** – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ, в том числе неоперабельная ХТЭЛГ и персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или протаноидами), в том числе идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани. **Способ применения и дозы:** Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 1,0 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпаса составляет 7,5 мг. **Противопо-**

казания: повышенная чувствительность к риюцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, такими, как силденафил, варденафил, тадалафил, или с препаратами группы неспецифических ингибиторов ФДЭ, такими как дигипридамолом и теофиллином; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). **С осторожностью:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов,

получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозининазы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуно-прессивный препарат циклоспорин А; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). **Побочное действие:** Очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастронтерит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота, анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа. **Регистрационный номер:** ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 25.10.2014. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией.¹⁻⁴

- Повышает переносимость физических нагрузок^{1,2}
- Улучшает ФК ЛГ¹⁻³
- Повышает выживаемость^{1,4}
- Хорошо переносится¹

Начать и продолжить с уверенностью

Ревацио®

силденафила цитрат
таблетки 20 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО®

Международное непатентованное название: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** Силденафил — мощный селективный ингибитор циклооксигеназы-5 (ФД-5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Веноокклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартеритной ишемической невралгии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит), тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипертония (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились). **С осторожностью:** I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечениями, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходящего тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодолом) и с-аденоблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента СYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь,

рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легкой или умеренной нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелой нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с указанными препаратами следует проводить с осторожностью. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неутраченный синусит, неутраченная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неутраченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хромота, воспаление глаз, покраснение глаз, неутраченный ринит, кашель, заложенность носа, неутраченный бронхит, носовое кровотечение, неутраченный гастрит, неутраченный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость во рту, алопеция, эритема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гинекомастия, лихорадка. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом РЕВАЦИО® следует рассмотреть возможность перевода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эритропростенол). При совместном применении препарата РЕВАЦИО® с бозентаном или другими индукторами изофермента СYP3A4 может потребоваться коррекция дозы. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г., 10.10.2013 г., 13.05.2014 г. и 05.05.2015 г., Z.Gale N, Ghorani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;355:2148-2157. 3. Final Appraisal Report (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No. 1010 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest. Prepublished online May 5, 2011; DOI 10.1378/chest.10-6969.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г., 22.04.2013 г., 10.10.2013 г., 13.05.2014 г. и 05.05.2015 г., Z.Gale N, Ghorani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;355:2148-2157. 3. Final Appraisal Report (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No. 1010 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest. Prepublished online May 5, 2011; DOI 10.1378/chest.10-6969.



ООО «Пфайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00