

Рекомендации экспертов ESC, ACC/AHA (2009) по легочной гипертензии: что нового?

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое заболевание, место которого в кардиологии зачастую недооценивают. Это достаточно распространенное состояние, хотя истинные заболеваемость и смертность от этой патологии в настоящее время неизвестны. Только в США количество больных легочной гипертензией оценивается примерно в 100 тыс. человек (1).

В 2008 г. на 4-ом Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, который состоялся в г. Дана-Пойнт (Калифорния, США), эксперты из разных стран мира проанализировали результаты исследований по проблеме легочной гипертензии и существенно пересмотрели взгляды на эту патологию, утвердили единую классификацию и предложили достаточно четкие алгоритмы диагностики и лечения. Это привело к обновлению рекомендаций по легочной гипертензии в апреле 2009 года Американским обществом кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, АНА), а сентябре 2009 г. Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC).

Легочная гипертензия – это состояние, являющееся возможным следствием целого ряда заболеваний или имеющее идиопатическую природу, которое характеризуется постепенным повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и гибели пациентов. Эксперты ESC акцентировали внимание на том, что ЛГ является патофизиологическим и гемодинамическим состоянием, а не клиническим диагнозом. В качестве клинического диагноза можно рассматривать только ее особую форму – легочную артериальную гипертензию, а остальные группы ЛГ являются вторичными состояниями при различных заболеваниях и патологических нарушениях.

Главный диагностический критерий ЛГ согласно рекомендациям ESC (2) и ACC/AHA (1) -среднее давление в легочной артерии на уровне ≥ 25 мм рт. ст. в покое (при условии, что оно измерено при катетеризации сердца). При этом эксперты также предупреждают, что такой критерий, как повышение среднего давления в легочной артерии до уровня >30 мм рт. ст. при нагрузке, не должен использоваться в клинической практике для диагностики ЛГ, поскольку, согласно литературным данным, даже у здоровых людей при нагрузке могут быть гораздо более высокие уровни давления в легочной артерии. Авторы рекомендаций также напоминают, что нормальное давление в легочной артерии составляет 14 ± 3 мм рт. ст. в покое, верхняя его граница в норме не превышает 20 мм рт. ст. Клиническое значение повышения давления в легочной артерии в рамках 21-24 мм рт. ст. в настоящее время не определено – этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Классификация легочной гипертензии ESC в целом аналогична классификации ACC/AHA. Авторы консенсуса рекомендуют ориентироваться на

классификацию легочной гипертензии, предложенную экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1998 г. и пересмотренную в 2004 г. Согласно этой классификации выделяют пять групп вариантов легочной гипертензии:

I группа – легочная артериальная гипертензия.

1. Идиопатическая легочная гипертензия.
2. Семейная легочная гипертензия.
3. Легочная гипертензия, ассоциированная с:
 - системными заболеваниями соединительной ткани;
 - врожденными пороками сердца, обуславливающими шунтирование крови из большого круга кровообращения в малый;
 - лекарственными или токсическими воздействиями;
 - ВИЧ;
 - портальной гипертензией;
 - другими причинами (патологией щитовидной железы, болезнями накопления гликогена, болезнью Гоше, наследственной геморрагической телеангиэктазией, гемоглобинопатиями, хроническими миелопролиферативными заболеваниями, спленектомией).
4. Артериальная легочная гипертензия со значительным вовлечением вен или капилляров:
 - легочная веноокклюзивная болезнь;
 - легочный капиллярный гемангиоматоз.
5. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

II группа – легочная гипертензия с патологией левых отделов сердца, или легочная венозная гипертензия.

1. Легочная гипертензия с поражением левого предсердия или желудочка.
2. Легочная гипертензия с поражением клапанов левых отделов сердца.

III группа – легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией.

1. С хроническим обструктивным заболеванием легких;
2. С интерстициальными заболеваниями легких.
3. С обструктивным апноэ во сне.
4. С альвеолярной гиповентиляцией.
5. С хроническими патологическими состояниями в условиях высокогорных восхождений (высокогорная легочная гипертензия);
6. С пороками развития легких.

IV группа – легочная гипертензия вследствие хронических тромботических и/или эмболических заболеваний.

1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий.
2. Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий.
3. Нетромботический легочный эмболизм (метастазами опухоли, паразитами, инородными телами).

V группа – легочная гипертензия, обусловленная другими причинами (саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфоангиоматоз, компрессия легочных сосудов при аденопатии, опухоли, фиброзирующем медиастините).

Диагностика ЛГ традиционно представляет собой главным образом последовательное исключение других возможных причин соответствующей

клинической симптоматики. Симптомы, по которым можно заподозрить ЛГ, неспецифичны (слабость, усталость, одышка, боли в грудной клетке, синкопе, отеки нижних конечностей и сердцебиение) и чаще встречаются при других заболеваниях. На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно, тем не менее одышка при физической нагрузке является наиболее частым дебютом болезни. Одышка инспираторного характера различной степени выраженности: от минимальной, возникающей лишь при значительной физической нагрузке, до имеющей место даже в покое. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно не наблюдается. Боли в грудной клетке у пациентов ЛГ обычно носят неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала; продолжительностью от нескольких минут до суток; усиливаются при физической нагрузке; обычно не купируются приемом нитроглицерина. У ряда пациентов с ЛГ наблюдаются типичные приступы стенокардии: интенсивные приступообразные боли сжимающего характера, локализующиеся за грудиной, иногда иррадиирующие в левую лопатку и левую руку, что может маскировать ИБС. Более чем у половины больных ЛГ отмечаются головокружения и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков 2-5 минут, иногда 20-25 минут. Большинство больных жалуется на сердцебиения и перебои в работе сердца, при этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма, как правило, не регистрируются, чаще — синусовая тахикардия. На кашель жалуется треть больных ЛГ, по-видимому, он связан с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в легких и бронхах. Кровохарканье (<10% больных с ЛГ) обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней, связано как с ТЭ в мелкие ветви ЛА, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

При осмотре можно выявить цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, эпигастральную пульсацию, асцит, увеличение печени, отеки нижних конечностей, при аускультации - систолический шум относительной трикуспидальной недостаточности, диастолический шум при относительной недостаточности клапана лёгочной артерии, хрипы в лёгких.

При физикальном осмотре пациентов с ЛГ наиболее часто обращает на себя внимание акроцианоз, при длительном течении болезни — изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол», изменение формы грудной клетки, у больных с эмфиземой легких — «бочкообразная» грудная клетка». При развитии правожелудочковой СН у больных отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ. Характерными аускультативными признаками ЛГ служат акцент II тона над ЛА, пансистолический, систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема -Стилла. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения из-за поражения левых отделов сердца. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы поражения соединительной ткани, указывают на связь ЛГ с системными заболеваниями

соединительной ткани. Храп и ночное апноэ, наличие нарушений (остановок) дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования. Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физической нагрузке.

Анамнестические сведения. Благодаря установленной генетической предрасположенности к ЛГ необходимо исключить наличие характерной клинической симптоматики у родственников больного. Следует учитывать потенциальный риск развития ЛГ при применении лекарственных препаратов, токсинов (аноректики, рапсовое масло), химиотерапии (циклофосфан). Диагноз высоко вероятен у больных с симптомами ЛГ, возникающими на фоне системных заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца со сбросом крови слева направо, венозных тромбозов.

Рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография позволяют обнаружить увеличение размеров сердца (особенно правых отделов), иногда заметны изменения сосудистого рисунка легких (расширенные и акцентированные крупные легочные сосуды, гиповаскуляризация в периферических отделах легких), типичны признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации правого предсердия, отклонение электрической оси сердца вправо, инверсия зубца Т в правых грудных отведениях. Но во многих случаях все эти изменения имеются не в изолированном виде, а накладываются на другие, связанные с первичным заболеванием.

Ключевыми для постановки диагноза «легочная гипертензия» являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии. Ориентировочно это можно сделать с помощью такого неинвазивного метода, как доплер-эхокардиография (ЭхоКГ), но наиболее точным методом («золотым стандартом» диагностики ЛГ) является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации.

Для уточнения диагноза, мониторинга динамики заболевания и оценки эффективности терапии регулярно проводятся функциональные тесты (тест 6-минутной ходьбы, тредмил-тест, кардиопульмональный нагрузочный тест).

Очень важно обнаружить возможные первичные причины ЛГ – пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, тромбоэмболические нарушения, портальную гипертензию, ВИЧ и т.д. Авторы консенсуса делают особый акцент на своевременном выявлении ЛГ тромбоэмболического происхождения. У 3-4% всех пациентов с острой тромбоэмболией легочных артерий окклюзия сосудов не устраняется даже при адекватной антитромботической терапии, и практически всегда в этих случаях впоследствии развивается ЛГ. Методом выбора для выявления посттромбоэмболической легочной гипертензии является радионуклидное вентиляционно-перфузионное сканирование легких – его нормальные результаты (или незначительные изменения) позволяют исключить эту разновидность ЛГ, а результаты сканирования, с высокой вероятностью указывающие на тромбоэмболическое происхождение заболевания, подтверждаются с помощью инвазивного метода исследования – легочной

ангиографии. Менее чувствительной, чем вентиляционно-перфузионное сканирование считается компьютерная томография.

У пациентов с идиопатической ЛГ следует выполнять также острый вазореактивный тест, используя вазодилататоры короткого действия (эпопростенол внутривенно, аденозин внутривенно, оксид азота ингаляционно). Это необходимо для определения наличия показаний к назначению блокаторов кальциевых каналов. Пациенты с идиопатической ЛГ, которые демонстрируют хороший ответ на действие вазодилататоров (снижение среднего давления в легочной артерии на 10-40 мм рт. ст. с одновременным повышением или, по крайней мере, отсутствием снижения сердечного выброса), могут рассматриваться как кандидаты для длительной терапии пероральными блокаторами кальциевых каналов. Острый вазореактивный тест может выполняться только при условии отсутствия недостаточности правых отделов сердца или гемодинамической нестабильности; его проведение может быть опасным также в случае значительно повышенного давления наполнения левых камер сердца.

Лечение больного с ЛГ в значительной степени зависит от основной причины увеличения легочного сосудистого сопротивления и давления в сосудах малого круга кровообращения. Однако имеются и специфические рекомендации, направленные непосредственно на терапию этой патологии, прежде всего на снижение резистентности легочных сосудов и уменьшение нагрузки на правые отделы сердца.

Основные цели при ведении пациентов с ЛГ – уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни и повышение выживаемости.

Блокаторы кальциевых каналов. Препаратами первого ряда в лечении ЛГ считаются блокаторы кальциевых каналов. По данным S. Rich et al. (1992), при хорошем ответе на такую терапию блокаторы кальциевых каналов обеспечивают 95% пятилетней выживаемости. Однако блокаторы кальциевых каналов могут использоваться только у тех больных, у которых был выявлен положительный ответ на острый вазореактивный тест. К сожалению, положительный ответ на острый вазореактивный тест отмечается обычно только у 10-15% больных с легочной гипертензией, и при этом лишь примерно у половины из них блокаторы кальциевых каналов оказывают клинически значимый гемодинамический эффект.

Наиболее целесообразны для лечения ЛГ длительно действующие препараты этого ряда – ретардные формы нифедипина 120-240 мг, дилтиазема 240-720 мг, до 20 мг амлодипина. Начинать лечение необходимо с минимальных доз (30 мг 2 раза в день нифедипина замедленного высвобождения, 60 мг три раза в день дилтиазема или 2,5 мг 1 раз в день амлодипина) с постепенным увеличением до максимально переносимых. Напротив, назначение верапамила не показано, учитывая его потенциальный отрицательный инотропный эффект.

Одним из наиболее эффективных классов препаратов, которые используются для лечения ЛГ, в настоящее время считают синтетические аналоги простагландина (препараты простагландинов). Эти препараты – мощные вазодилататоры с целым спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным). Благодаря этому они не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвращают

(замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них. В настоящее время на рынке доступны три препарата, которые могут использоваться при ЛГ: эпопростенол, трепростинил, илопрост.

Доказано, что длительное использование внутривенных инъекций эпопростенола улучшает гемодинамику, функциональные возможности и выживаемость у пациентов с идиопатической ЛГ и является препаратом выбора у тяжелых больных (прежде всего, при СН IV ФК). Эксперты АСС/АНА подчеркивают, что на сегодняшний день это единственный аналог простагландинов, подтвердивший благоприятное влияние на выживаемость больных с легочной гипертензией. Эпопростенол назначается в начальной дозе 2–4 ng/kg/min, оптимальные дозы варьируют у разных пациентов от 20 до 40 ng/kg/min.

Трепростинил впервые продемонстрировал положительный эффект на функциональные возможности у пациентов с ЛГ (идиопатической, ассоциированной с врожденными пороками сердца и с системными заболеваниями соединительной ткани) и в 2002 г. был одобрен в виде подкожных инъекций FDA США для лечения легочной артериальной гипертензии с СН II-IV ФК, а в 2004 г. – и в виде внутривенных инфузий (при СН II-III ФК, а также в случае непереносимости подкожных инъекций).

Илопрост (6–9 раз по 2.5–5 мг/на ингаляцию, в среднем 30 мг в сутки) рекомендован для лечения ЛГ в виде аэрозоля для ингаляционного применения.

В настоящее время также изучаются перспективы применения трепростинила в пероральной и ингаляционной формах и берапрост в пероральной форме.

Еще одной стратегией лечения легочной гипертензии является назначение антагонистов эндотелиновых рецепторов. Это пероральные препараты, которые улучшают функциональные возможности пациентов, хотя при их использовании необходимо контролировать состояние функции печени (ежемесячно уровни печеночных ферментов) и гематокрит (каждые 3 мес.). Женщинам детородного возраста, принимающих препараты этого ряда, рекомендовано предусмотреть эффективную контрацепцию из-за тератогенного эффекта.

В настоящее время наиболее изученным препаратом этой группы является бозентан, который принимается в стартовой дозе 62.5 мг 2 раза в день с увеличением дозы до 125 мг дважды в сутки в течение 4 недель. Изучаются и другие представители класса антагонистов эндотелиновых рецепторов, такие как ситаксентан и амбрисентан.

Если лечение перечисленными препаратами противопоказано или не было успешным, следует рассмотреть возможность назначения ингибиторов фосфодиэстеразы-5. В настоящее время в ведении пациентов с ЛГ в качестве наиболее перспективных могут рассматриваться силденафил (20-40 или 80 мг 3 раза в сутки) и тадалафил (5-10-20 или 40 мг один раз в сутки).

Вспомогательная терапия и профилактика осложнений. Всем пациентам с идиопатической легочной гипертензией показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином. Такие выводы были сделаны на основании данных, полученных в трех неконтролируемых исследованиях: одном проспективном и двух ретроспективных (V. Fuster et al., 1984; S. Rich et al., 1992; H. Frank et al., 1997). Также может рассматриваться возможность применения антикоагулянтов у пациентов с легочной гипертензией, развившейся на фоне основного заболевания (например, системной склеродермии или врожденного порока

сердца). Консенсус экспертов АСС/АНА рекомендует при применении варфарина у лиц с легочной гипертензией удерживать международное нормализованное отношение в рамках 1,5-2,5 в Северной Америке и 2,0-3,0 в Европе[1].

При наличии признаков перегрузки правого желудочка назначаются диуретики. Право выбора конкретного препарата остается за клиницистами. Дозы диуретиков следует аккуратно титровать во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного АД. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120 мг/сут., торасемид 5-10 мг/сут. Целесообразно дополнительное назначение антагониста альдостерона: спиронолактон 25-150 мг/сут. Во всех случаях применения диуретиков необходимо тщательно контролировать содержание электролитов в крови, а также состояние функции почек.

Альвеолярная гипоксия как следствие неадекватной вентиляции альвеол – локальной или генерализованной – имеет место при любой форме ЛГ и является мощным стимулом вазоконстрикции легочных артериол, резко ухудшая течение ЛГ. Одышка, которую пациенты с ЛГ часто отмечают при минимальной физической активности и даже в покое, – часто единственный симптом заболевания. У многих пациентов с легочной артериальной гипертензией выявляется существенное снижение сатурации артериальной крови, особенно в ночные часы. Даже успешная медикаментозная терапия ЛГ не обеспечивает клинического улучшения в присутствии гипоксемии. А некоторые виды лечения могут ухудшать газовый обмен и усугублять нарушения газового состава крови – артериальную гипоксемию. При необходимости показана оксигенотерапия (для поддержания парциального давления кислорода более 8 kPa (60 mmHg)).

Оксид азота – мощный вазодилататор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения. Эндогенный оксид азота образуется из L-аргинина при помощи кальцийзависимой NO-синтазы. Диффундируя через альвеолярную мембрану, оксид азота попадает в гладкомышечные клетки резистивных сосудов (артерий, артериол), повышая уровень циклического гуанозин монофосфата. Последний запускает каскад реакций, в конечном счете приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем оксид азота поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином и образования метгемоглобина и нитратов.

В настоящее время ингаляционный оксид азота широко применяется при различных формах ЛГ. В 80-е годы прошлого века он использовался для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных, отвечающих на терапию вазодилататорами. Острые пробы с ингаляционным оксидом азота позволяют с точностью до 90% предсказать эффект антагонистов кальция. Описаны случаи эффективного и безопасного применения длительных ингаляций оксида азота до 9 мес и 1,5 года при тяжелой ЛГ.

Выраженная СН требует назначения инотропных средств и других необходимых препаратов. Снижение сократимости правого желудочка при ЛГ является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования СН, поэтому инотропные препараты могут быть показаны больным ЛГ. В/в назначение дигоксина у больных ЛГ способствует некоторому повышению сердечного выброса и сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина

в плазме крови. Сердечные гликозиды могут назначаться в редких случаях мерцательной аритмии у больных ЛГ для урежения желудочкового ритма. Добутамин у больных ЛГ используется лишь в терминальной стадии для стабилизации состояния.

Пациентам с ЛГ, у которых, невзирая на активную фармакотерапию (включая средства, специфические для лечения ЛГ, и инотропные препараты) прогрессирование заболевания продолжается, а прогноз остается плохим, показано оперативное лечение. Как правило, в таких случаях проводится билатеральная трансплантация легких (при необходимости – с одновременным устранением порока сердца) или комплекса сердце–легкие.

Еще одним вариантом оперативного вмешательства является проведение предсердной септостомии. При тяжелой прогрессирующей легочной гипертензии с выраженными застойными явлениями в малом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца искусственное создание внутрисердечного шунта для сбрасывания части крови из правого предсердия в левое может быть оправданным. У отдельных тяжелых пациентов с легочной гипертензией, не отвечающих на фармакотерапию, предсердная септостомия может стать эффективным паллиативным методом, улучшающим функциональные возможности.

Больные с посттромбоэмболической легочной гипертензией должны быть проконсультированы в кардиохирургических центрах для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения легочной тромбэндартерэктомии.

В случае операбельной посттромбоэмболической легочной гипертензии такая операция является методом выбора, обеспечивая улучшение гемодинамики и функционального статуса и увеличивая выживаемость пациентов.

Таким образом, последние годы отмечены стремительным ростом возможностей эффективного лечения легочной гипертензии, хотя заболевание по-прежнему остается большой проблемой клинической медицины.

Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода являются III-IV функциональный класс (ФК) по NYHA, низкая переносимость физической нагрузки (плохие результаты теста 6-минутной ходьбы, тредмил-теста или кардиопульмонального нагрузочного теста), плохие гемодинамические показатели (высокое среднее давление в легочной артерии, высокое давление в правом предсердии, низкий сердечный индекс), выраженная дисфункция правого желудочка, наличие подтвержденной правожелудочковой недостаточности, значительно повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида и N-концевого фрагмента его предшественника, быстрое прогрессирование симптоматики, а также системная склеродермия и тромбозы/эмболии как основная причина легочной гипертензии. Однако прогноз заметно лучше при хорошем ответе на острый вазореактивный тест (и, соответственно, при последующей адекватной терапии блокаторами кальциевых каналов) – до 95% пятилетней выживаемости.

Литература:

1. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al.; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119 (16): 2250-2294; *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1573-1619.
2. Galie N., Hoeper M.M., 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 Aug 27. *Eur Respir J* 2009 Sep 12.