

## **Рекомендации по лечению легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями.**

А.В.Волков, Т.В.Мартынюк, по поручению группы экспертов АРР и ВНОК.

### **Общие рекомендации**

1. Перед началом терапии всем пациентам с системными ревматическими заболеваниями, у которых заподозрена легочная артериальная гипертензия, показано проведение катетеризации правых отделов сердца (**уровень доказательности А**).

**Комментарии:** эхокардиография в качестве скринингового метода должна ежегодно проводиться всем пациентам с системной склеродермией, с другими ревматическими заболеваниями только при наличии клинических проявлений, проведение катетеризации правых отделов сердца необходимо для верификации диагноза при наличии симптомов и эхокардиографических признаков ЛГ, а также перед началом лечения [1].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4] и ВНОК [5].**

2. Лечение пациентов с ЛАГ, обусловленной системными ревматическими заболеваниями, должно проводиться врачами-ревматологами, кардиологами, терапевтами в специализированных экспертных центрах, принцип отбора которых основывается на общем количестве пациентов с ЛАГ (более 50), пациентов с вновь диагностированной ЛАГ (более 2 новых случаев в месяц), наличии отделения инвазивной оценки гемодинамики, доступности терапии специфическими легочными вазодилататорами (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** диагностика ЛАГ в группах риска (в том числе у ревматологических пациентов) в экспертных центрах осуществляется на более ранних стадиях, чем в других учреждениях здравоохранения [6-8].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов [4].**

3. Пациентам следует избегать факторов, провоцирующих прогрессирование болезни – чрезмерных физических нагрузок, интеркуррентных инфекций, факторов, способствующих усугублению гипоксемии – авиаперелетов, развитие анемии. Следует рекомендовать пациентам вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции. Женщинам детородного возраста показано применение двойных методов контрацепции

для предупреждения беременности. Целесообразна психосоциальная реабилитация пациентов. Оперативные вмешательства должны выполняться с использованием проводниковой и эпидуральной анестезией. При воздушных перелетах части пациентов показана кислородная поддержка (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** уровень смертности пациентов с ЛАГ от инфекции дыхательных путей достигает 7%[9], от 30 до 50% беременностей заканчивались летальным исходом [10,11]. Депрессивные нарушения встречаются часто и требуют коррекции [12].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4] и ВНОК [5].**

#### **Стандартная терапия**

4. Диуретики показаны пациентам с признаками сердечной недостаточности. Предпочтение отдается петлевым диуретикам в сочетании с антагонистами альдостерона. Необходимо контролировать уровень АД, ОЦК и электролитов (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** рандомизированные контролируемые исследования эффективности диуретиков при ЛАГ не проводились, однако эксперты сходятся во мнении об их положительном влиянии на течение заболевания..

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4] и ВНОК [5].**

5. Антикоагулянтная терапия должна проводиться пациентам ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями при наличии показаний (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** Эффективность прямых антикоагулянтов и варфарина доказана только у части больных идиопатической ЛАГ [13]. В случаях тромботических осложнений пациентам с ЛАГ ассоциированной с системными заболеваниями показано назначение варфарина с поддержанием уровня МНО 2,5-3,0.

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4] и ВНОК [5].**

6. Терапия блокаторами Са-каналов эффективна только у пациентов с положительным вазореактивным тестом, а также сердечным индексом > 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>, смешанной венозной сатурацией кислорода > 63%, давлением в правом предсердии < 10 мм.рт.ст. (**уровень доказательности А**). Препаратами выбора являются дигидроперидиновые Са-

блокаторы и дилтиазем. У пациентов с признаками сердечной недостаточности и нестабильной гемодинамикой (сердечным индексом < 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>, смешанной венозной сатурацией кислорода < 63%, давлением в правом предсердии > 10 мм.рт.ст.) назначение Са-блокаторов противопоказано (**уровень доказательности А**).

**Комментарий:** Подавляющее большинство пациентов с ЛАГ ассоциированной с системными заболеваниями имеют отрицательный вазореактивный тест, в связи с чем эффективность блокаторов Са-каналов сомнительна. Дискутабельным остается вопрос о превентивной роли блокаторов Са-каналов в развитии ЛАГ [14].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4] и ВНОК [5].**

7. Кислородотерапия должна проводиться пациентам с гипоксемией (сатурация менее 90%) (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** У большинства пациентов с ЛАГ артериальная гипоксия в покое выражена незначительна, поэтому кислородотерапия эффективна лишь в случаях сопутствующих заболеваний легких, врожденных пороках сердца и выраженной гипоксемии [15].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4] и ВНОК [5].**

8. Сердечные гликозиды показаны пациентам с ЛАГ только в случаях сочетания сердечной недостаточности с наджелудочковыми нарушениями ритма. Инотропные препараты показаны в терминальной стадии заболевания и у пациентов с выраженной гипотензией, препараты должны применяться в блоках интенсивной терапии под постоянным контролем показателей гемодинамики (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** соотношение польза-риск при применении сердечных гликозидов при ЛАГ тяготеет к последнему, применение инотропных агентов оправдано у гемодинамически нестабильных пациентов получающих парентеральные простатиноиды и/или комбинированную терапию [16].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4] и ВНОК [5].**

**Специфическая терапия**

9. Эффективность специфических легочных вазодилататоров у пациентов с ассоциированной ЛАГ идентична таковой у пациентов с идиопатической ЛАГ, в связи с чем терапевтические алгоритмы схожи (**уровень доказательности А**).

**Комментарий:** в подавляющем большинстве РКИ доля пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями составляла до 30%, что позволяет достоверно судить об их схожей эффективности. Эффективность в более чем одном РКИ и открытых исследованиях доказана в отношении бозентана, силденафила и внутривенных простаноеидов [17].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

10. Препаратами первой линии для лечения ЛАГ ассоциированной с системными заболеваниями I, II и III функционального класса являются бозентан, силденафил (уровень доказательности А). У пациентов с ЛАГ ассоциированной с системными заболеваниями III функционального класса препаратом выбора может быть ингаляционный илопрост (**уровень доказательности А**).

**Комментарий:** эффективность препаратов для лечения ЛАГ доказана в 3 (для бозентана)[18-20] и в 2 (для силденафила и ингаляционного илопроста) РКИ [21-23].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

11. Средством выбора для лечения пациентов с ЛАГ ассоциированной с системными заболеваниями IV функционального класса является последовательная (**уровень доказательности В**) или одномоментная (**уровень доказательности С**) комбинированная терапия.

**Комментарий:** у большинства пациентов с ЛАГ IV ФК после удовлетворительной «первичной» эффективности через несколько месяцев от начала терапии отмечается клиническое ухудшение, в связи с чем, оправдано назначение второго препарата до развития признаков прогрессирования [24-30].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

12. У части больных ЛАГ ассоциированной с системными заболеваниями IV функционального класса при отсутствии противопоказаний терапией выбора может

служить парентеральное введение внутривенного илопроста (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** *данный метод лечения разрешен к применению в Новой Зеландии. Учитывая отсутствие внутривенных протановидов с дозированным введением при помощи помпового насоса, данный метод терапии может рассматриваться лишь в исключительных случаях [31-33].*

13. Мониторинг эффективности терапии осуществляется путем комплексной оценки прогноза с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования – наличие/отсутствие признаков прогрессирования правожелудочковой недостаточности, прогрессирование/регресс симптомов ЛАГ, наличие/отсутствие обмороков, ухудшение/улучшение функционального класса, уменьшение/увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы, уровня биомаркеров, эхокардиографических признаков (наличие/отсутствие выпота в перикарде, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана больше или меньше 2 см), гемодинамических показателей (сердечный индекс, давление в правом предсердии) (**уровень доказательности А**).

**Комментарий:** *доказано существенное влияние вышеперечисленных признаков на прогноз и выживаемость пациентов с ЛАГ, подразумевающий длительную эффективность монотерапии ЛАГ[34-39].*

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

14. При наличии у пациента всех показателей благоприятного прогноза через 3-4 месяца от старта терапии, дальнейший мониторинг эффективности должен осуществляться 1 раз в 3-4 месяца с использованием клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей. Инвазивная оценка гемодинамики оправдана в случаях клинического ухудшения и нестабильного течения заболевания (**уровень доказательности В**).

**Комментарий:** *наиболее значимым в оценке статуса пациента является тест 6-минутной ходьбы, уменьшение дистанции более чем на 15% от исходной (до начала терапии) можно расценивать как клиническое ухудшение [34-39].*

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

15. При наличии у пациента признаков неблагоприятного прогноза, в том числе при инвазивной оценке гемодинамики целесообразно начать комбинированную терапию с

дальнейшей оценкой эффективности терапии каждые 3-4 месяца (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** наиболее значимым в оценке неблагоприятного прогноза помимо теста 6-минутной ходьбы является инвазивная оценка гемодинамики при катетеризации. Необходимо также помнить о влиянии на прогрессирование сопутствующих заболеваний.

**Поддержано национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

16. При стабильном течении, без положительной динамики показано повторное обследование пациента с целью исключения возможного ошибочного диагноза. В дальнейшем пациент должен обследоваться раз 3-4 месяца (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** в таких случаях необходимо исключать сопутствующие заболевания, возможность вено-окклюзионной болезни легких, а также других вариантов ЛГ, в частности ассоциацию с поражением легких или левых отделов сердца.

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

17. Терапия специфическими легочными вазодилататорами неэффективна при ЛГ, обусловленной поражением легких и левых отделов сердца [40] (**уровень доказательности А**). Однако можно выделить случаи диспропорциональной ЛГ, подтвержденные при катетеризации правых отделов сердца, при которых терапия специфическими легочными вазодилататорами может быть эффективна (**уровень доказательности С**).

**Комментарий:** основными признаками диспропорциональной ЛГ помимо высокого уровня среднего давления в легочной артерии (более 43 мм.рт.ст.) является повышение легочного сосудистого сопротивления более чем в два раза (больше 2 ед Вуда). Лечение ЛГ должно сочетаться с лечением заболевания, вызвавшего ЛГ (в частности, поражение легких)[41].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

18. В случаях неэффективности комбинированной терапии препаратами трех классов, а также пациентам с нестабильным IV функциональным классом показана трансплантация комплекса сердце-легкие [42,43].

**Поддержано рекомендациями ESC/ERS [2], Национальными рекомендациями ассоциаций кардиологов, пульмонологов, ревматологов [3,4].**

Список литературы:

1. Janda S, Shahidi N, Gin K., et al. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis *Heart* 2011;97:8 612-622.
2. Galiè N, Hoeser MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; 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 Oct;30(20):2493-537.
3. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. *Heart* 2001;86:suppl 1 i1-i13.
4. Rosenkranz S., Ghofrani H, Grünig E, Hoeser M. Kölner Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: S64–S130
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6), Приложение 2.
6. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011 Jul;140(1):19-26.
7. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*. 2009 Nov;136(5):1211-9.
8. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3522-30.
9. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
10. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-265.
11. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75-81.
12. Loewe B, Graefe K, Ufer C, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66:831-836.

13. Johnson SR, Granton JT, Tomlinson GA, et al. Effect of warfarin on survival in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) and idiopathic PAH. Belief elicitation for Bayesian priors. *J Rheumatol*. 2011 Mar;38(3):462-9.
14. 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;62:1088-1093.
15. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-498.
16. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-792.
17. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
18. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-1123.
19. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
20. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.
21. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.; the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2005;353:2148-2157.
22. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-2422.
23. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.
24. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858-863.
25. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.
26. Simonneau G, Rubin L, Galie N, et al.; for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521-530.
27. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-164.

28. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-475.
29. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.
30. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691-694.
31. T Higebottam, A Y Butt, A McMahon, et al. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-5.
32. de la Mata J, Gomez-Sanchez MA, Aranzana M, et al. Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 1994 Oct;37(10):1528-33.
33. Hoeper MM, Gall H, Seyfarth HJ, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Jul;34(1):132-7.
34. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.
35. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-1041.
36. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321
37. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005;60:1025-1030.
38. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005;60:1025-1030.
39. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-249.
40. Furuya Y, Kuwana M. Effect of Bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J Rheumatol.* 2011 Oct;38(10):2186-92.
41. Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Oct;135 Suppl 3:S115-24.
42. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung

transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.

43. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3954-61.