ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
им. проф. И.В. Комиссарова

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ МЗ РФ 2024)

Подготовили: зав. каф.,
д.м.н., профессор Налётова Е.Н.,
д.м.н., доцент Налётова О.С.,
к.м.н. Твердохлеб Т.А.,
к.м.н., доцент Сидоренко И.А.,
К.м.н., Коровка И.А.

ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ассоциированных с ЛГ

- **Группа I.** Прекапиллярная ЛГ, **связана с структурными изменениями ЛА/артериол** за счет гиперплазии интимы; гипертрофии, гиперплазии медии и адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов и **перегрузкой правого желудочка (ПЖ).**
- **Группа II.** Посткапиллярная ЛГ является пассивная передача повышенного давления наполнения из левых камер сердца на вены МКК. Увеличение ЛП. **При клапанных пороках левых отделов сердца, ВПС.**
- **Группа III.** Прекапиллярная ЛГ. Вазоконстрикция сосудов МКК в ответ на гипоксемию с последующим ремоделированием артерий и артериол — ключевое звено патогенеза ЛГ при патологии легких. **При тяжелых обструктивных и паренхиматозных поражениях легких.**
- **Группа IV. Пркапиллярная ЛГ. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ).**

Таблица 1

Клиническая классификация

I. Легочная артериальная гипертензия:

1.1. Идиопатическая

1.1.1. Отрицательный тест на вазореактивность

1.1.2. Положительный тест на вазореактивность

1.2. Наследственная*

1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами*

1.4. Ассоциированная с:

1.4.1. Врожденными пороками сердца (простые системно-легочные шунты)

1.4.2. Системными заболеваниями соединительной ткани

1.4.3. ВИЧ-инфекцией

1.4.4. Портальной гипертензией

1.4.5. Шистосомозом

1.5. Легочная артериальная гипертензия с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз)

1.6. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

II. Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями левых отделов сердца:

2.1. Сердечная недостаточность:

2.1.1. с сохраненной фракцией выброса

2.1.2. со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса

2.2. Клапанная патология

2.3. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной легочной гипертензии

III. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией:

3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких

3.2. Рестриктивные заболевания легких

3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивными нарушениями

3.4. Гиповентиляционный синдром

3.5. Гипоксия без заболеваний легких (высокогорная легочная гипертензия)

3.6. Аномалии развития легких

IV. Легочная гипертензия, связанная с обструкцией легочной артерии:

4.1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

4.2. Другие обструкции легочной артерии

V. Легочная гипертензия неизвестного и/или смешанного генеза:

5.1. Гематологические заболевания

5.2. Системные нарушения

5.3. Метаболические нарушения

5.4. Хроническая почечная недостаточность с/без гемодиализа

5.5. Тромботическая микроангиопатия легких вследствие эмболии опухолевыми клетками

5.6. Фиброзирующий медиастинит

5.7. Сложные врожденные пороки сердца

Функциональная классификация (ВОЗ)

Класс	Описание
I ФК	Нет ограничений физической активности, отсутствуют одышка, усталость, боли в груди или пресинкопальные состояния.
II ФК	Легкое ограничение физической активности. Дискомфорт в покое отсутствует, но обычная физическая активность вызывает повышенную одышку, слабость, боль в грудной клетке или пресинкопальные состояния.
III ФК	Значительное ограничение физической активности. В состоянии покоя дискомфорта нет, но физическая активность меньше обычной вызывает повышенную одышку, усталость, боль в груди или пресинкопальные состояния.
IV ФК	Одышка и/или усталость в состоянии покоя усиливаются при минимальной физической активности. Могут быть признаки правожелудочковой недостаточности.

ДИУРЕТИКИ

- Пациентам с ЛГ рекомендуется терапия "петлевыми" диуретиками при задержке жидкости или клинических проявлениях отечного синдрома.
- Целесообразно сочетание "петлевых" диуретиков (фуросемид, торасемид) с антагонистами альдостерона (спиронолактон, эплеренон), при выраженном застое — с ингибиторами карбоангидразы (ацетозоламид)



СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- Рекомендуется назначение дигоксина пациентам с ЛГ для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий



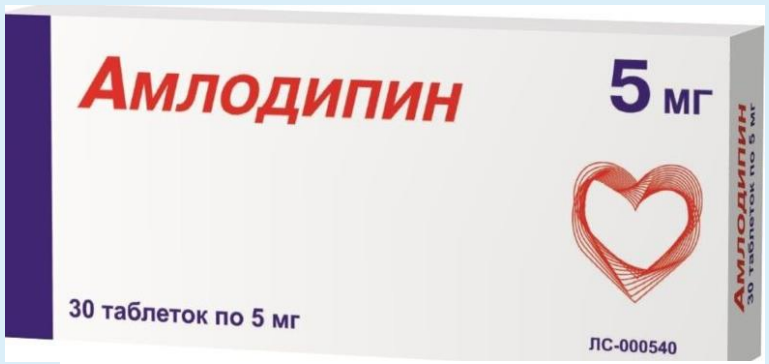


Современная ЛАГ-специфическая терапия

- **включает БКК** для лечения пациентов **ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов при наличии положительного вазореактивного теста**;
- **при отрицательном тесте на вазореактивность** или у пациентов с другими формами ЛАГ применяются **пять классов лекарственных препаратов** — АЭР, ФДЭ-5, стимуляторы рГЦ, аналоги ПЦ (простаноиды), агонисты рецепторов ПЦ
- **Рекомендуется назначение БКК** — производных дигидропиридина или дилтиазема 240-360 мг/сут. для лечения пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов **при наличии положительного вазореактивного теста**.
- Не рекомендуется назначать терапию верапамилом пациентам с ЛАГ в связи с отрицательным инотропным эффектом.

Препарат	Стартовая доза	Максимальная суточная дозировка
Блокаторы кальциевых каналов		
#Нифедипин** [7, 10, 14]	30 мг х 2 раза/сут.	120-240 мг
#Амлодипин** [7, 10, 14]	2,5 мг х 1 раз/сут.	15 мг
#Дилтиазем [7, 10, 14]	60 мг х 3 раза/сут.	240-360 мг



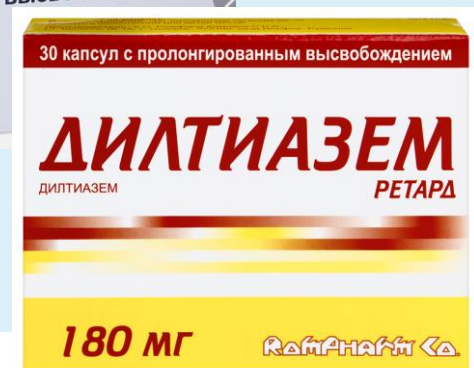










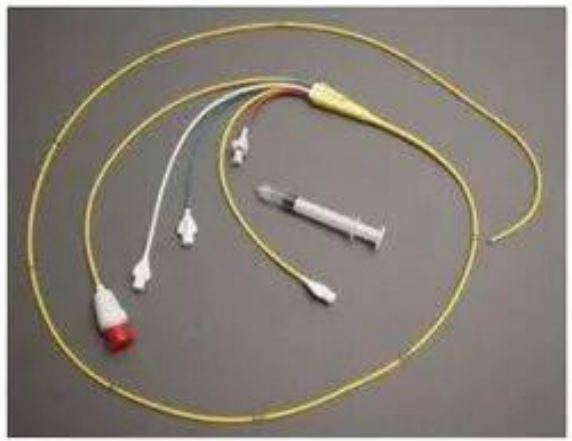


Катетеризация правых отделов сердца

Основной метод прямого измерения ДЛА!

Плавающий катетер Свана-Ганца вводится через внутреннюю яремную,наружную яремную,подключичную,бедренную в ПП, затем в ПЖ и в ЛА, что позволяет измерить давление в этих камерах

Проба с вазодилататорами(NO,аденозин,простациклин) для выявления пациентов с хорошим ответом на вазодилатирующую терапию.





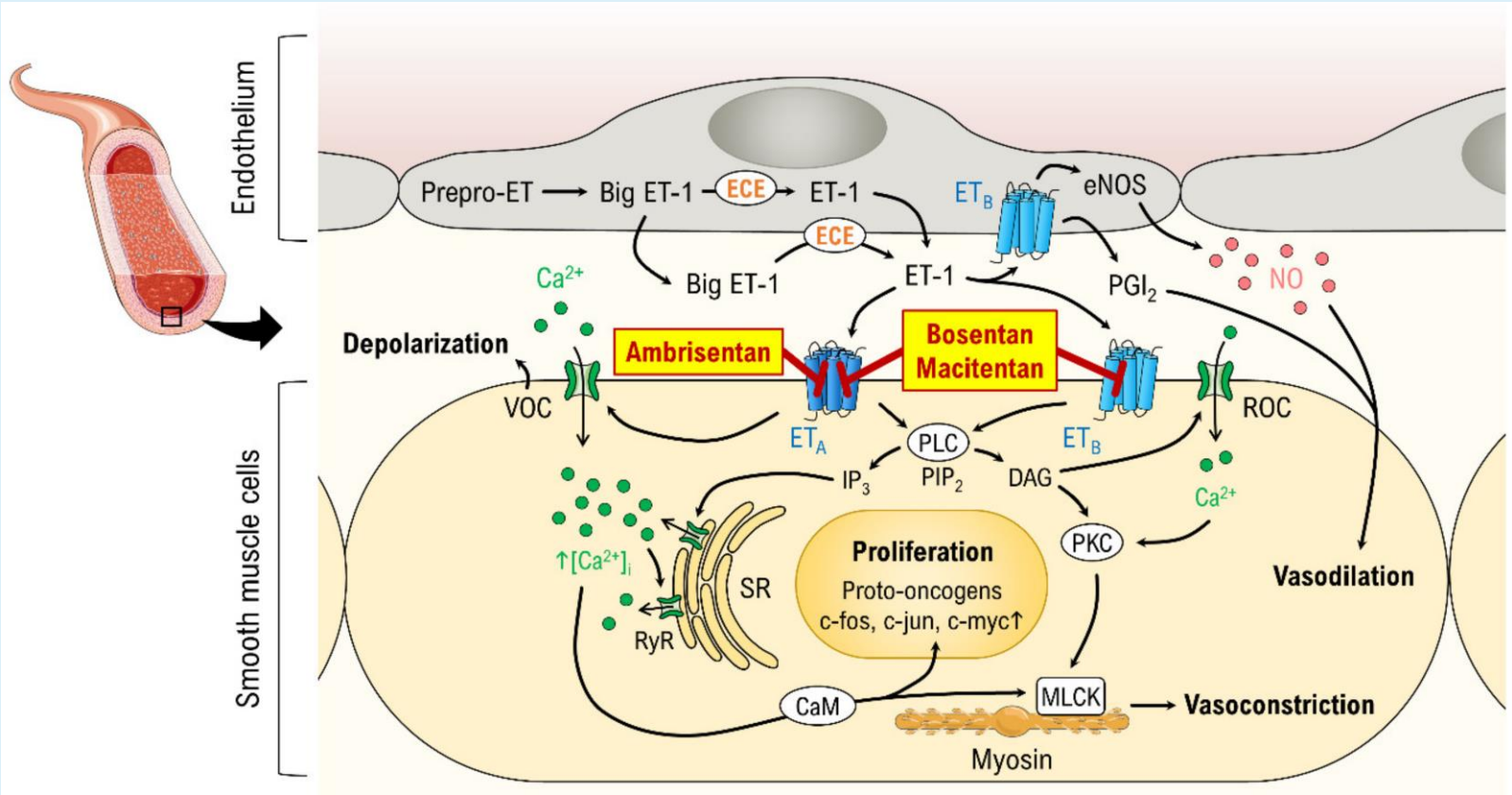
ЛАГ-специфическая терапия

- Препараты действуют на разные звенья патогенеза ЛАГ, вызывая вазодилатацию (расширение сосудов), снижая лёгочное сосудистое сопротивление и уменьшая нагрузку на правый желудочек сердца. К основным классам препаратов относятся:

1. **Антагонисты рецепторов эндотелина** (бозентан, амбризентан, мацитентан). Блокируют рецепторы, через которые действует мощный вазоконстриктор — эндотелин-1.
2. **Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5)** (силденафил, тадалафил). Усиливают действие оксида азота, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов.
3. **Аналоги простациклина** (илопрост)
4. **Агонисты рецепторов простациклина** (селексипаг). Обладают мощным вазодилатирующим, антипролиферативным и противовоспалительным действием.
5. **Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы** (риоцигуат). Усиливают синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса.

Антагонист ЭТА-рецепторов

- Селективный АЭР **АМБРИЗЕНТАН**, неселективные **БОЗЕНТАН И МАЦИТЕНТАН**
- Рекомендуется ежемесячное определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови на фоне приема АЭР. Рекомендуется исследование уровня общего гемоглобина в крови у пациентов с ЛАГ, получающих АЭР.



АМБРИЗЕНТАН БОЗЕНТАН МАЦИТЕНТАН

Антагонисты рецепторов эндотелина (C02KX Антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии)		
Амбризентан**	5 мг х 1 раз/сут.	10 мг
Бозентан**	62,5 мг х 2 раза/сут.	250 мг
Мацитентан**	10 мг х 1 раз/сут.	10 мг













ИФДЭ-5

- В патогенезе ЛАГ доказана роль сигнального пути NO-рГЦ-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ): эффекты оксида азота реализуются путем активации рГЦ и увеличения синтеза цГМФ, регулирующего релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, проницаемость эндотелия, процессы пролиферации и воспаления, агрегацию тромбоцитов
- **Силденафил** — первый ИФДЭ-5, одобренный для лечения пациентов с ЛАГ.
- **Тадалафил**
- Совместное применение **силденафила**, молсидомина, органических нитратов и **риоцигуата** противопоказано из-за риска гипотензии и синкопальных состояний

ИФДЭ-5

Ингибиторы ФДЭ-5 (G04BE Препараты для лечения эректильной дисфункции)		
Силденафил	5-10 мг х 2-3 раза/сут.	60 мг
Тадалафил	20 мг х 1 раз/сут.	40 мг







Стимулятор рГЦ

- **РИОЦИГУАТ** первый стимулятор рГЦ, имеет двойной механизм действия: сенсибилизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации их связи, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO
- Титрация риоцигуата с дозы **1 мг 3 раза/сут**. осуществляется каждые 2 нед. на 0,5 мг 3 раза/сут. под контролем переносимости и уровня систолического артериального давления (в положении сидя в покое ≥95 мм рт.ст.) до максимальной суточной дозы **7,5 мг**.
- Следует информировать пациентов о необходимости **отказа от курения** с учетом существенного снижения концентрация риоцигуата в крови.
- Риоцигуат **противопоказан при беременности**, поскольку обладает тератогенным эффектом.
- Рекомендовано назначение риоцигуата для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования ЛАГ.

Стимулятор рГЦ (C02KX Антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии)		
Риоцигуат**	1 мг х 3 раза/сут.	7,5 мг

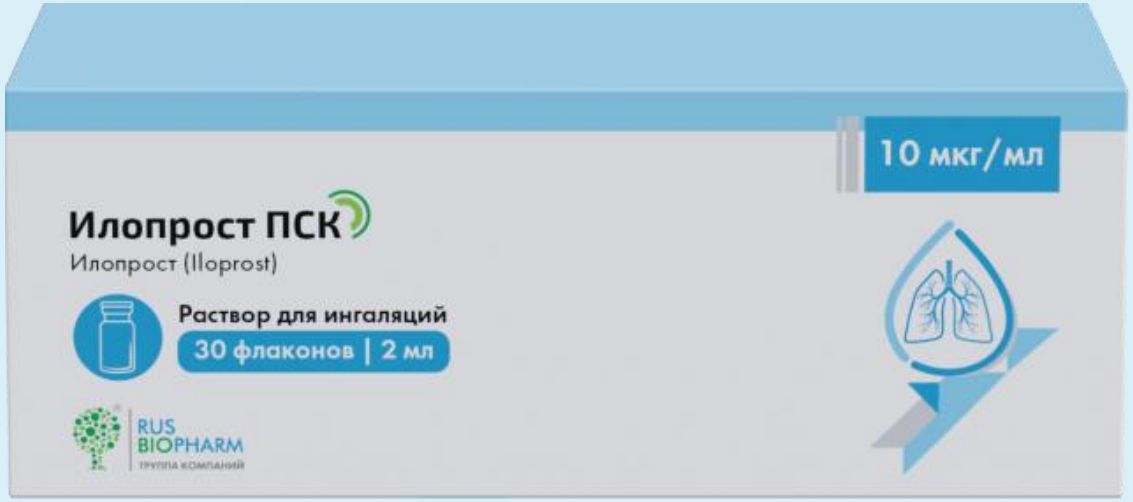


Аналоги ПЦ (простаноиды)

Аналоги простациклина — простаноиды (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина)		
Ингаляционный илопрост	2,5 мкг 6 раз	5 мкг 6-9 раз

- Анатлоги ПЦ — мощного вазодилататора с цитопротекторным, антипролиферативным, противовоспалительным и дезагрегантным эффектом.
- **ИЛОПРОСТ** (**Раствор для ингаляций 10 мкг/1 мл: амп. 2 мл 6, 30 или 90 шт.**) — единственный стабильный аналог ПЦ в аэрозольной форме, зарегистрированный в Российской Федерации, применяется 6-9 раз/сут. с помощью mesh небулайзера в дозе, эквивалентной содержанию 2,5-5 мкг препарата на уровне альвеол.





Агонист рецепторов ПЦ

- **СЕЛЕКСИПАГ**
- Терапия селексипагом начинается с дозы **200 мкг 2 раза/сут**. с **еженедельной титрацией разовой дозы на 200 мкг**
- до максимально переносимой дозы **1600 мкг 2 раза.**
- Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, диарея, тошнота и боль в челюсти.

Агонисты рецепторов ПЦ — агонист рецепторов простациклина (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина)		
Селексипаг**	200 мкг 2 раза	3200 мкг





ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ЛАГ

- **риоцигуатом ИЛИ ИФДЭ-5 + АЭР** (бозентан, амбризентан, мацитентан)
- без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия **селексипагом ИЛИ илопростом + АЭР**
- **селексипаг + ИФДЭ-5 и/или АЭР**
- **АЭР** (бозентану, амбризентану или мацитентану)+ингаляционный **илопрост**
- **АЭР** (Амбризентан) + ИФДЭ-5 **ИЛИ** риоцигуату
- **АЭР** (Мацитентан) + риоцигуат
- **АЭР** (Мацитентан) **+ ИФДЭ-5 или ингаляционного илопроста**
- **АЭР** (Бозентан) + **ИФДЭ-5** (Тадалафил)

Таблица А3.9. Рекомендации по эффективности стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии (ЛАГ-Группа I)

Терапия	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ	
	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УРР УДД
АЭР в сочетании с силденафилом + **ИФДЭ-5 или риоцигуатом**	–	–	IIaC	**B3**	IIbC	B3
Риоцигуат или **ИФДЭ-5** в сочетании с **АЭР или** селексипагом	–	–	IIbC	**C3**	–	–
ИФДЭ-5/риоцигуат в сочетании с **АЭР** и ингаляционным илопростом	–	–	IIaC	B3	IIaC	B3

Сокращения: АЭР — антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФК — функциональный класс.

NB!

- Добавление **бозентана к силденафилу** не рекомендуется для снижения риска заболеваемости/ смертности
- Добавление **риоцигуата к ИФДЭ- 5 (силденафилу/тадалафилу)** не рекомендуется в связи с риском нежелательных явлений
- **СТРАТЕГИЯ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ** ИФДЭ-5 + АЭР, следует рассмотреть замену ИФДЭ-5 на риоцигуат

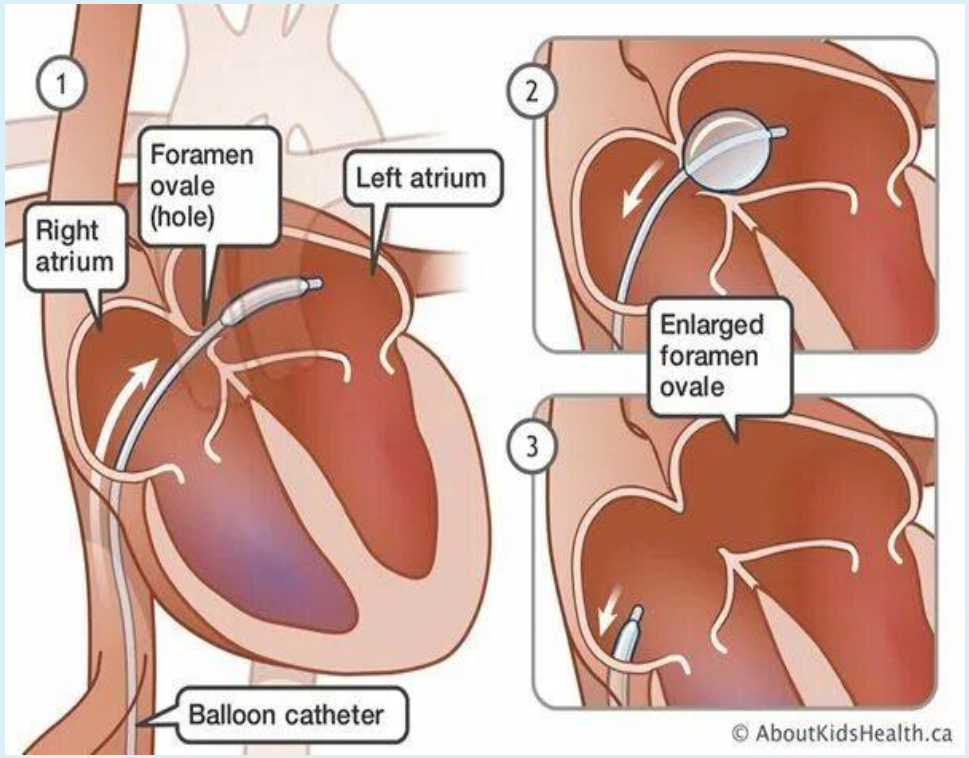
NB!

- У пациентов с ЛАГ, сохраняющих высокий риск на фоне тройной терапии, включающей ИФДЭ-5 или риоцигуат, АЭР и селексипаг, целесообразно рассмотреть **возможность замены селексипага на ингаляционный илопрост**.
- **Переключение с одного препарата на другой** в рамках одного класса ЛАГ-специфической терапии или на лекарственный препарат другого класса возможно рассмотреть **при развитии клинически значимого нежелательного эффекта и невозможности продолжения терапии.**

NB!

Хирургическое лечение

- Предсердная септостомия
- Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие



Патология левых отделов сердца

- представляет собой одну из **наиболее частых причин ЛГ**: на долю группы II приходится **65-80%** всех случаев повышения ДЛА.
- Гемодинамический тип посткапиллярной ЛГ ассоциируется с высокой смертностью.
- Эта форма ЛГ отмечается при нарушениях функции ЛЖ — СН с низкой ФВ (СНнФВ) и СНсФВ, митральных и аортальный клапанных пороках, врожденных/приобретенных сердечно-сосудистых заболеваниях
- У пациентов с клапанными пороками сердца ЛГ выявляется у 65% пациентов с **аортальным стенозом** по данным ЭхоКГ и практически у всех пациентов с **митральным стенозом**, а также у большинства пациентов со **значительной митральной регургитацией.**

ВПС

- Терапия ЛАГ-специфическими препаратами-АЭР, аналогами ПЦ, агонистами рецепторов ПЦ, ИФДЭ-5, стимуляторами рГЦ показана пациентам с прекапиллярными формами ЛГ: ЛАГ при ВПС и прекапиллярной ЛГ при сложных ВПС
- Показания при ЛГ при ВПС обозначены для трех препаратов (**бозентан, мацитентан и селексипаг**) из восьми зарегистрированных в Российской Федерации специфических легочных вазодилататоров.
- Рекомендуются **амбризентан, мацитентан, силденафил, риоцигуат, ингаляционный илопрост и селексипаг** пациентам с прекапиллярной ЛГ при ВПС.

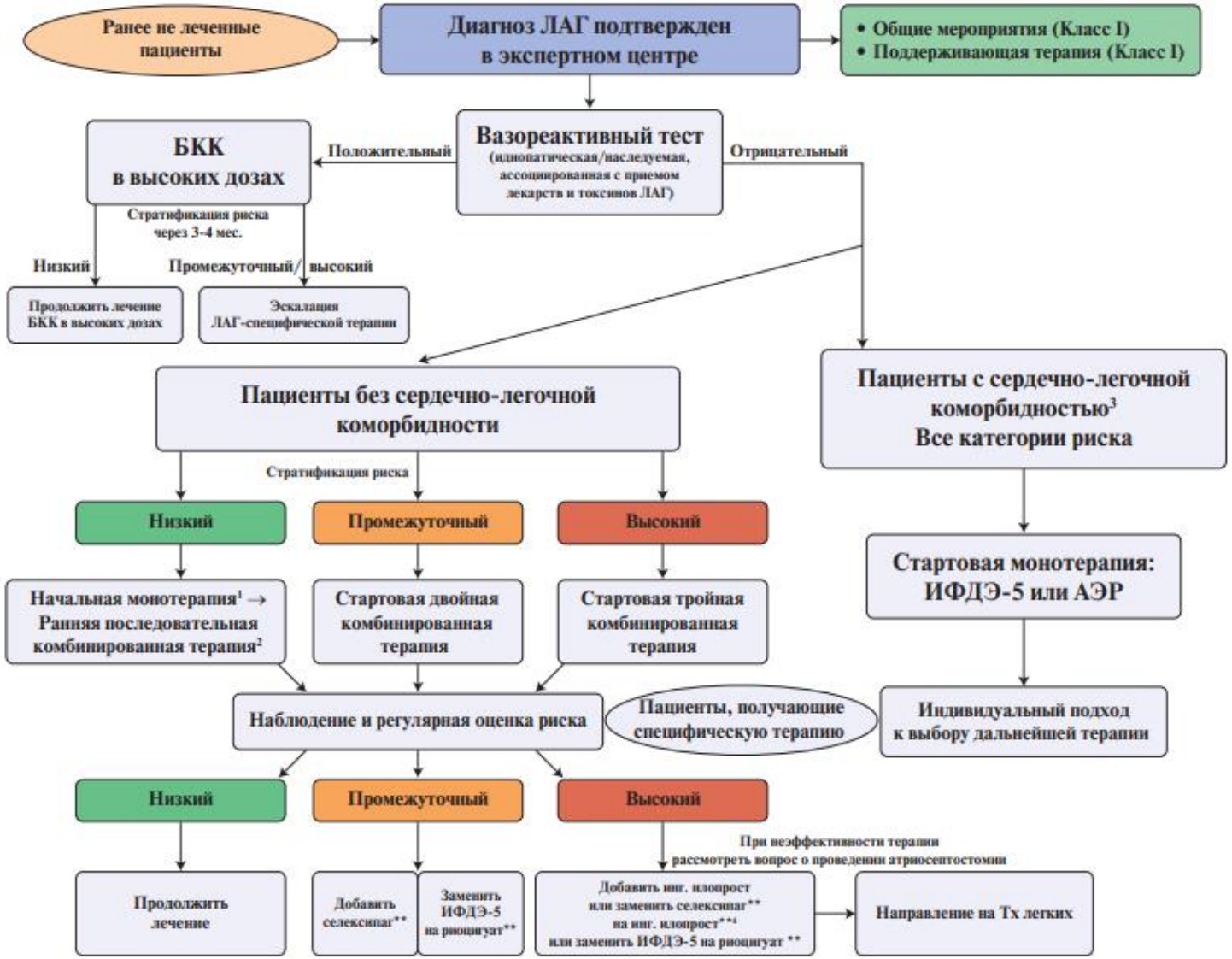


Рис. 2. Алгоритм лечения ЛАГ (ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, резидуальная ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ.

Примечания: [1] — пероральная ЛАГ-специфическая терапия (АЭР, ИФДЭ-5, риоцигуат, селексипаг), [2] — решение вопроса об эскалации терапии через 3-4 мес. для оценки результатов лечения, [3] — наличие трех и более факторов риска патологии левых отделов сердца (артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, ожирение, фибрилляция предсердий) или наличие патологии легких в сочетании с DLCO <45%, [4] — в случае выраженных нежелательных явления возможна замена илопроста на селексипаг**.

Сокращения: АЭР — антагонисты рецепторов эндотелина, ККК — блокаторы кальциевых каналов, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!