

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1104>

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОБЛЕМЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ «ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ И ВОЗМОЖНОСТИ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ»

Рабочая группа Беларусь: Митьковская Н. П. (модератор) д. м. н., проф.;

Островский Ю. П. академик НАН Беларуси, д. м. н., проф.; Спиридонов С. В. д. м. н.;

Губкин С. В. д. м. н., проф.; Адзериho И. Э. д. м. н., проф.; Шестакова Л. Г. д. м. н., проф.;

Григоренко Е. А. к. м. н., проф.; Статкевич Т. В. к. м. н., доц.; Лазарева И. В. к. м. н.; Борис А. М. к. м. н., доц.;

Гавриленко Л. Н. к. м. н., доц.; Рузанов Д. Ю. к. м. н., доц.; Давидовская Е. И. к. м. н., доц.

Рабочая группа Россия: Чазова И. Е. академик РАН, д. м. н., проф.; Мартынюк Т. В. д. м. н.; Шмальц А. А. д. м. н.

19 мая 2021 г. в г. Минск состоялся Совет экспертов по проблеме легочной гипертензии (ЛГ), в состав которого вошли эксперты в области диагностики и лечения ЛГ в Республике Беларусь, а также представители ведущих российских научно-исследовательских медицинских учреждений, которые смогли присутствовать на заседании онлайн.

Заседание было посвящено обсуждению диагностики, лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), направленному на реализацию стратегии по улучшению отдаленных исходов заболевания. В рамках обсуждения докладов каждый из участников Совета смог поделиться своим клиническим и научным опытом.

Легочная гипертензия – группа заболеваний, характеризующихся патологическим хроническим повышением давления в легочных артериях [1–2]. Согласно классификации, различают 5 групп ЛГ:

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

2. ЛГ, ассоциированная с поражением левых отделов сердца.

3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией.

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и другие виды обструкции легочной артерии.

5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами.

ЛГ достаточно быстро прогрессирует, и в отсутствие патогенетической терапии средняя продолжительность жизни при идиопатической ЛАГ при отсутствии лечения и высоком риске составляет всего 2,8 года, при ХТЭЛГ – 6,8 года [3–5].

Клинические симптомы ЛГ неспецифические: в первую очередь это одышка при

физической нагрузке, быстрая утомляемость, боль в грудной клетке, слабость, синкопальные состояния, кровохаркание, отеки нижних конечностей и другие проявления правожелудочковой сердечной недостаточности. При некоторых формах заболевания, например при ХТЭЛГ на ранних стадиях, симптомы могут отсутствовать. Поэтому диагноз большинства форм ЛГ установить сложно, и в среднем у пациента на диагностический поиск уходит от 2 до 6-7 лет при ЛАГ [6–8] и более года при ХТЭЛГ [9], хотя именно ранняя диагностика и назначение специфической терапии позволяют замедлить прогрессирование болезни и продлить жизнь пациента.

Малая распространённость данного заболевания объясняет недостаточную настойчивость врачей, не полное применение рекомендуемого диагностического алгоритма (достаточно сложного, включающего методы инвазивной диагностики), что зачастую приводит к отсутствию возможности дифференциальной диагностики между различными формами ЛГ. Кроме того, ЛАГ – прогрессирующее заболевание, требующее постоянного мониторинга и эскалации лекарственной терапии, поэтому пациенты, выписанные из стационара, должны находиться под наблюдением специалиста, обладающего должными знаниями по особенностям их ведения [10].

На сегодняшний день существует разрыв между врачами – терапевтами, пульмонологами и кардиологами в осведомленности о ЛАГ, что ведет к продолжительному диагностическому поиску (в среднем по РБ 2–6 лет) и определяет необходимость смены парадигмы диагностики и лечения ЛАГ в Беларуси. Прицельное внимание к проблеме и построение четкой маршрутизации пациентов при высокой вероятности ЛАГ при-

ведет к улучшению выявляемости данной патологии у пациентов.

Вышеперечисленные проблемы стали предпосылкой для создания в Республике Беларусь на базе РНПЦ «Кардиология» **Республиканского центра ЛГ**. Организация специализированных (экспертных) центров ЛГ является общепринятой мировой практикой оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Основные задачи центра – это оказание консультативной, лечебно-диагностической помощи пациентам с различными формами ЛГ, выделение фенотипов с идиопатической ЛАГ, проведение организационно-методической работы, диспансерное наблюдение пациентов с ЛАГ.

В 2023 году в Республике Беларусь работает центральная медицинская платформа электронного здравоохранения, однако несмотря на это, белорусские эксперты сходятся во мнении о необходимости **создания регистра пациентов с ЛАГ (ХТЛГ)** в связи с важностью и значимостью проблемы своевременной диагностики и адекватной терапии каждого пациента с ЛАГ и расширения возможностей контроля ЛАГ и ХТЭЛГ в Республике Беларусь.

ЛАГ в США и в Европе относится к орфанным (редким) заболеваниям. В 2020 году вступила в силу новая редакция Закона Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств», где впервые дано определение «орфанное заболевание», определение «орфанный лекарственный препарат» приводилось в Законе ранее [25].

Несмотря на отсутствие ЛАГ в перечне орфанных (редких) заболеваний, утвержденных приказом Министерства здравоохранения РБ от 19.11.2020 № 1222 «О перечне орфанных (редких) заболеваний», **государство осуществляет поддержку пациентов, страдающих ЛАГ** в плане льготного (бесплатного) обеспечения лекарственным препаратом не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях. В соответствии с постановлением Совета Министров от 11 марта 2019 г. № 152 «Об изменении постановления Совета Министров Республики Беларусь от 30 ноября 2007 г. № 1650» Легочная гипертензия (по классификации МКБ-10 I 27.0 – I 27.2) включена в перечень заболеваний, дающих право гражданам на **бесплатное обеспечение лекарственными средствами**, выдаваемыми по рецептам врачей в пределах перечня основных лекарственных средств при амбулаторном лечении [26]. В перечень основных лекарственных средств, который дает право бесплатного лекарственного обеспечения пациентам с ЛАГ, включены силденафил и бозентан.

При лечении пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в Республике Беларусь руководствуются национальными клиническими рекомендациями (2016), Евразийскими рекомендациями

по лечению и диагностике ЛАГ и ХТЭЛГ (2019, 2020), в разработке которых участвовали специалисты нашей страны. Однако эксперты сходятся во мнении о **необходимости разработки белорусских клинических протоколов по лечению ЛАГ и ХТЭЛГ**.

В настоящее время в России, Республике Беларусь и Европе используется шкала стратификации риска, предложенная в 2015 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества. Стратегия лечения пациентов с ЛАГ ориентирована на достижение целей терапии, указывающих на низкий риск летального исхода.

Патогенетическая терапия направлена на улучшение и/или стабилизацию клинического состояния, улучшение гемодинамических показателей и качества жизни больных, повышение переносимости физических нагрузок, замедление темпов прогрессирования заболевания, а также улучшение прогноза больных.

К 2020 году из всего спектра специфических средств, применяемых у взрослых пациентов с ЛАГ, в Беларуси были доступны лишь два генерических препарата: бозентан, который относится к группе антагонистов эндотелиновых рецепторов, и силденафил – представитель группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). В **2021 году в Республике Беларусь зарегистрирован единственный представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), одобренного для лечения ЛАГ – риоцигуат в дозировках 0,5; 1; 1,5; 2,0 и 2,5 мг**. Риоцигуат рекомендуется применять при идиопатической, наследственных формах ЛАГ, ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани, кроме того, это в настоящее время единственная опция, одобренная МЗ РБ для консервативной терапии пациентов с ХТЭЛГ, согласно инструкции по медицинскому применению [11].

Большинство пациентов в Республике Беларусь с ЛАГ получают монотерапию (генерические формы силденафила и бозентана). Несмотря на то, что ЛАГ является хроническим жизнеугрожающим заболеванием, эскалация ЛАГ-специфической терапии проводится в подавляющем большинстве случаев только при клиническом ухудшении состояния пациентов. Комбинированная терапия ЛАГ-специфическими препаратами должна назначаться на более ранних стадиях заболевания [1].

Риоцигуат имеет двойной механизм действия, с одной стороны, он напрямую, независимо от уровня эндогенного оксида азота (NO), стимулирует растворимую гуанилатциклазу (рГЦ), а с другой – повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO [12, 13]. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO – рГЦ – цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную

роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление. Наличие двойного механизма действия является залогом **более выраженного эффекта риоцигуата** по сравнению с ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5).

Благоприятный профиль эффективности и безопасности риоцигуата был продемонстрирован в исследованиях PATENT-1,2. На фоне терапии у пациентов наблюдалось улучшение переносимости физической нагрузки, функционального класса, а также ряда других показателей [14, 15].

Появляется все большее количество работ, в которых изучается совершенно новая стратегия лечения – замена одного ЛАГ-специфического препарата на другой. В ходе выступления российских экспертов были рассмотрены исследования, которые свидетельствуют о целесообразности применения смены терапии в клинической практике. В частности, Мартынюк Т. В. проведен детальный разбор исследования REPLACE. Оно продемонстрировало значительно большую вероятность достижения клинического улучшения и значительное снижение темпов развития клинического ухудшения при **переключении пациентов с ЛАГ с ИФДЭ-5 на риоцигуат**. Данная терапия хорошо переносилась, и может быть рассмотрена как стратегия ведения пациентов промежуточного риска при недостаточном ответе пациента на ингибиторы ФДЭ-5 [16].

Пациенты с ХТЭЛГ являются особой категорией больных с ЛГ, исходя как из патогенеза заболевания, так и с точки зрения терапевтических возможностей. Это единственная форма ЛАГ, при которой существует потенциально излечивающая операция – тромбэндартеректомия из легочных артерий (ЛТЭЭ) [17].

Но около трети пациентов неоперабельны по разным причинам [18]. Последствия хирургического лечения являются обычно благоприятными, у большей части пациентов качество жизни значительно улучшается. Несмотря на техническую сложность проведения **тромбэндартеректомии при ХТЭЛГ**, в Республике Беларусь такие операции проводятся отдельным пациентам, в частности **на базе РНПЦ «Кардиология» проведено более 10 таких операций**.

У примерно каждого третьего пациента после оперативного вмешательства улучшения не наблюдается или со временем возникает рецидив ХТЭЛГ [19].

Аналогичная ЛАГ микроваскулопатия развивается и при ХТЭЛГ, что делает возможным назначение ЛАГ-специфической терапии [20, 21]. Медикаментозная терапия показана пациентам с технически неоперабельной формой заболевания. Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после выполненной операции ЛТЭЭ могут также яв-

ляться кандидатами для медикаментозного лечения [22]. В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается **единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов рГЦ риоцигуат**, что основано на доказательной базе рандомизированного клинического исследования CHEST-1 и длительного исследования CHEST-2 [11, 23, 24]. Риоцигуат имеет данное показание в США, Европе, России и Республике Беларусь [11].

Вышеперечисленное показывает, что риоцигуат показан для долгосрочной терапии ЛАГ у взрослых пациентов II-III функциональных классов в качестве моно- либо комбинированной терапии пациентам при недостаточной эффективности антагониста рецепторов эндотелина и/или ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа, либо в монотерапии пациентам, не являющимся кандидатами для вышеуказанной терапии при ХТЭЛГ.

Алгоритм титрации риоцигуата заключается в приеме первоначальной дозы 1 мг 3 раза в сутки с дальнейшим увеличением дозы на 0,5 мг 3 раза в сутки каждые 2 недели до максимальной 2,5 мг 3 раза в сутки при систолическом артериальном давлении (АД) более 95 мм рт. ст. и при отсутствии симптомов артериальной гипотонии [11].

За последние годы достигнут значительный успех в диагностике и лечении ЛАГ. Своевременное назначение больным с верифицированным диагнозом эффективных лекарственных препаратов позволит решать клинические задачи наилучшим образом. Однако, несмотря на наличие всех потенциальных возможностей медикаментозной терапии, ЛАГ по-прежнему остается актуальной проблемой для государственного здравоохранения, т. к. необходима пожизненная патогенетическая дорожающая терапия.

По итогам дискуссии эксперты пришли к следующим выводам:

1. Существует необходимость смены парадигмы диагностики и лечения ЛАГ в Республике Беларусь. В первую очередь важна оптимизация диагностики данной патологии. Создание регистра пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ на территории Республики Беларусь в связи с важностью и значимостью проблемы своевременной диагностики и адекватной терапии каждого пациента с ЛАГ и расширения возможностей контроля ЛАГ и ХТЭЛГ.

2. Создание на базе РНПЦ «Кардиология» Республиканского центра ЛГ, позволит обеспечить своевременную дифференциальную диагностику и адекватную терапию каждого пациента с ЛАГ, расширить возможности контроля ЛАГ и ХТЭЛГ.

3. Стратегия, направленная на краткосрочные результаты лечения, не эффективна. Пациентов с сохраняющимся промежуточ-

ным и высоким риском необходимо направлять в экспертный Республиканский центр по легочной гипертензии для решения вопроса об эскалации либо переключении терапии.

4. Назначение риоцигуата стоит рассматривать в первую очередь у пациентов с ЛАГ, у которых наблюдается неадекватный клинический ответ на иФДЭ-5, пациентов III ФК и промежуточного риска. Результаты международных клинических исследований и присутствие данного лекарственного средства в национальных клинических рекомендациях, международных руководствах (ESC/ERS Guidelines for PAH 2015, Евразийские рекомендации по лечению ЛАГ 2019, ХТЭЛГ 2020) позволяют включить риоцигуат в проект клинического протокола диагностики и лечения легочной гипертензии в качестве специфической моно- и комбинированной терапии ЛАГ, а также рекомендовать его использование при стратегии переключения.

5. Необходимо внести нозологию идиопатической ЛАГ в Список орфанных (ред-

ких) заболеваний – включив к первичной (идиопатическая) ЛАГ – ЛАГ на фоне врожденного порока сердца; ЛАГ на фоне заболевания соединительной ткани, ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции, ХТЭЛГ. Также существует необходимость расширить Перечень орфанных препаратов в рамках нозологии ЛАГ в части включения лекарственного средства риоцигуат с целью обеспечения раннего доступа к его назначению; рассмотреть вопрос о необходимости включения вышеуказанного средства в Республиканский формуляр лекарственных средств в рамках гарантированного объема медицинской помощи и в системе лекарственного обеспечения пациентов с легочной артериальной гипертензией.

6. С целью актуализации проблемы ЛАГ и ХТЭЛГ для дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи данной категории пациентов и внедрения методов стратификации риска в реальную клиническую практику рекомендовано проведение обучающих мероприятий (конференций, круглых столов, вебинаров и т.д.) для врачей-кардиологов, пульмонологов и терапевтов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galiè N., Humbert M., Vachiery JL 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. Heart J.* - 2016 Jan 1. - 37 (1). - P. 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2013. - 62, Suppl. 25. - P.34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival inpatients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry // *Ann. Intern. Med.* - 1991, Sep 1 - 115 (5). - P. 343-9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez Spanish registry // *Eur. Respir. J.* - 2012. - 40 (3). - P. 596-603. doi: 10.1183/09031936.00101211.
- Rådegran G, Kjellström B, Ekmebag B. et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014 // *Scand. Cardiovasc. J.* - 2016 Aug. - 50 (4). - P. 243-50. doi: 10.1080/14017431.2016.1185532.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийская ассоциация кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019) [цитировано 09.09.2020]. Доступно на: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG et al. Pulmonaryarterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry // *Chest.* - 2010 Feb. - 137 (2). - P. 376-87. doi: 10.1378/chest.09-1140.
- Strange G., Gabbay E., Kermeen F. et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study // *Pulm. Circ.* - 2013 Jan. - 3 (1). - P. 89-94. doi: 10.4103/2045-8932.109919.
- Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // *Circ.* - 2011, Nov 1 - 124 (18). - C. 1973-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. Системные гипертензии. 2013; 10(2): 57-69.
- Инструкции по применению лекарственного препарата Адемпас® (приказ МЗ РБ №135 от 12.02.2021 г.). Пер. уд. ЛС МЗ РБ № 10909/21 от 12.02.2021
- Schermler RT, Stasch J-P, Pullamsetti SS, Middendorff R, Müller D, Schlüter K-D et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):881-91. DOI: 10.1183/09031936.00114407
- Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Arteriovascular Disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738
- Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655.
- Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. DOI:10.1183/09031936.00090614.
- Hoepfer M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H., et al. Switching from phosphodiesterase type 5 inhibitors to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension: The REPLACE study. E-POSTER (Nr 3802) presented on the ERS 2020 International Conference Virtual Platform [cited by 09.09.2020] Available from: <https://ers.conference2web.com/#resources/late-breaking-abstract-switching-from-pde5i-to-riociguat-in-patients-with-pah-the-replace-study-158fd49b-b44a-495f-929d-3d5212141655>.
- D'Armini AM. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: review. *Eur Respir Rev*, 2015; 24: 253-262. DOI: 10.1183/16000617.00000915
- Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // *Circ.* - 2011, Nov 1 - 124 (18). - C. 1973-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Condliffe R., Kiely DG, Gibbs JS et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2008, May 15 - 177 (10). - P. 1122-7. doi: 10.1164/rccm.200712-1841OC.
- Pietra G.G., Capron F., Stewart S., Leone O., Humbert M., Robbins I.M., Reid L.M., Tudor R.M. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:255-325. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.033
- Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*, 2011; 364(4):351-360. DOI: 10.1056/NEJMr0910203
- Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Азизов В. А., Барбараш О. Л., Веселова Т. Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1(30):78-122. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
- Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal*. 2010;36(4):792-9. DOI: 10.1183/09031936.00182909
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1293-302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
- ЗАКОН РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 13 мая 2020 г. № 13-306 изменения Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах» Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь, 19.05.2020, 2/2732 https://www.pravo.by/upload/docs/op/H12000013_1589835600.pdf
- ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 19 ноября 2020 г. N 12220 ПЕРЕЧНЕ ОРФАННЫХ (РЕДКИХ) ЗАБОЛЕВАНИЙ <http://gospfarmadzor.by>

МА-М-РИО-BY-0001-1_06_21