

Резолюция совета экспертов по проблеме легочной гипертензии «Инновационные подходы и возможности к ведению пациентов с легочной гипертензией»

Рабочая группа Республики Беларусь: Митьковская Н.П. (модератор), д. м. н., проф.; Островский Ю.П., акад. 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 Российской Федерации: Чазова И.Е., акад. РАН, д. м. н., проф.; Мартынюк Т.В., д. м. н.; Шмальц А.А., д. м. н.

19 мая 2021 г. в Минске 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), а также реализации стратегии по улучшению отдаленных исходов заболевания. В рамках обсуждения докладов каждый из участников смог поделиться своим клиническим и научным опытом.

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

1. ЛАГ.
2. ЛГ, ассоциированная с поражением левых отделов сердца.
3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией.
4. ХТЭЛГ и другие виды обструкции легочной артерии.
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами.

ЛГ достаточно быстро прогрессирует, и в отсутствие патогенетической терапии и при высоком риске средняя продолжительность жизни при идиопатической ЛАГ 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 1 года при ХТЭЛГ [9], хотя именно ранняя диагностика и назначение специфической терапии позволяют замедлить прогрессирование болезни и продлить жизнь пациента.

Малая распространенность данного заболевания объясняет недостаточную настороженность врачей, неполное 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].

Сегодня существует разрыв между врачами – терапевтами, пульмонологами и кардиологами в осведомленности о ЛАГ, что ведет к продолжительному диагностическому поиску (в среднем по Республике Беларусь 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 приведут 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 г. в Республике Беларусь заработает центральная медицинская платформа электронного здравоохранения, однако, несмотря на это, белорусские эксперты сходятся во мнении о необходимости **создания регистра пациентов с ЛАГ (ХТЭЛГ)** в связи с важностью и значимостью проблемы своевременной диагностики, адекватной терапии каждого пациента с ЛАГ и расширения возможностей контроля ЛАГ и ХТЭЛГ в Республике Беларусь.

ЛАГ в США и Европе относится к орфанным (редким) заболеваниям. В 2020 г. вступила в силу новая редакция Закона Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств», где впервые дано определение орфанного заболевания (определение орфанного лекарственного препарата приводилось в Законе ранее) [25].

Несмотря на отсутствие ЛАГ в перечне орфанных (редких) заболеваний, утвержденном 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 лекарственными препаратами 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» ЛГ (по классификации МКБ-10 I27.0–I27.2) 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 г. из всего спектра специфических средств, применяемых у взрослых пациентов с ЛАГ, в Беларуси были доступны лишь 2 генерических препарата: бозентан, который относится к группе антагонистов эндотелиновых рецепторов, и силденафил – представитель группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). **В 2021 г. в Республике Беларусь зарегистрирован единственный представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), одобренный 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, а также ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани. Кроме того, в настоящее время это 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 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 ФДЭ-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 смены терапии в клинической практике. В частности, Мартынюк Т.В. проведен детальный разбор исследования REPLACE, которое продемонстрировало большую вероятность достижения клинического улучшения и значительное снижение темпов развития клинического ухудшения при **переключении пациентов с ЛАГ с ингибиторов ФДЭ-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 из терапевтических возможностей. Это единственная форма ЛАГ, при которой существует потенциально излечивающая операция – тромбэндартерэктомия из легочных артерий (ЛТЭЭ) [17].

Но около 1/3 пациентов являются неоперабельными по разным причинам [18]. Последствия хирургического лечения обычно благоприятные, у большей части пациентов качество жизни значительно улучшается. Несмотря на техническую сложность проведения

тромбэндартерэктомии при ХТЭЛГ, в Республике Беларусь такие операции проводятся отдельным пациентам, в частности **на базе РНПЦ «Кардиология» выполнено более 10 таких операций.**

Примерно у каждого 3-го пациента после оперативного вмешательства улучшения не наблюдаются 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 являться 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].

Согласно вышеперечисленному, риоцигуат показан для долгосрочной терапии ЛАГ у взрослых пациентов II, III функциональных классов в качестве моно- либо комбинированной терапии при недостаточной эффективности антагониста рецепторов эндотелина и/или ингибитора ФДЭ-5 либо в монотерапии у пациентов, не являющихся 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 более 95 мм рт. ст. и 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, так как необходима пожизненная патогенетическая дорогостоящая 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 является необходимым в связи с важностью и значимостью проблемы своевременной диагностики, 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 каждому пациенту с ЛАГ, расширить возможности контроля ЛАГ и ХТЭЛГ.
3. Стратегия, направленная на краткосрочные результаты лечения, неэффективна. Пациентов с сохраняющимся промежуточным 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 ингибиторы ФДЭ-5, пациентов III функционального класса 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 (редких) заболеваний, включив к первичной (идиопатической) 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 в целях 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 (конференции, круглые столы, вебинары и т. д.) для врачей-кардиологов, пульмонологов и терапевтов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J.L. (2016) 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 (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.*, no 37 (1), pp. 67–119. doi: 10.1093 / eurheartj / ehv317
2. Simonneau G, Gatzoulis M.A., Adatia I. (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62, suppl. 25, pp. 34–41. doi: 10.1016 / j. jacc.2013.10.029
3. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.*, no 115 (5), pp. 343–9. doi: 10.7326 / 0003-4819-115-5-343
4. Escribano-Subias P, Blanco I., Lopez M. (2012). Spanish registry. *Eur. Resp. J.*, no 40 (3), pp. 596–603. doi: 10.1183 / 09031936.00101211
5. Rådegran G., Kjellström B., Ekmeahag B. (2016) Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand. Cardiovasc. J.*, no 50 (4), pp. 243–50. doi: 10.1080 / 14017431.2016.1185532
6. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. (2019) Evrazijskaya asociaciya kardiologov. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu legochnoj gipertenzii [Eurasian Association of Cardiology. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. Available at: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf (accessed 09.09.2020).
7. Badesch D.B., Raskob G.E., Elliott C.G. (2010) Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, no 137 (2), pp. 376–87. doi: 10.1378 / chest.09-1140
8. Strange G., Gabbay E., Kermee F. (2013) Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm. Circ.*, no 3 (1), pp. 89–94. doi: 10.4103 / 2045-8932.109919
9. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circ.*, no 124 (18), pp. 1973–81. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.110.015008
10. Chazova I.E., Martynyuk T.V. (2013) Legochnaya arterial'naya gipertenziya: na puti ot racional'noj diagnostiki k vyboru effektivnoj lekarstvennoj terapii. Sistemnye gipertenzii [Pulmonary arterial hypertension: on the way from rational diagnosis to the choice of effective drug therapy. Systemic hypertension], 10 (2):57–69. (in Russian)
11. (2021) *Instrukcii po primeneniyu lekarstvennogo preparata Adempas® (prikaz MZ RB no 135 ot 12.02.2021)*. Reg. ud. LS MZ RB № 10909/21 ot 12.02.2021 [Instructions for the use of the Adempas® (order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 135 of 12.02.2021)].
12. Schermuly R.T., Stasch J.P., Pullamsetti S.S., Middendorff R., Muller D., Schluter K.D. (2008) Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 32 (4):881–91. doi: 10.1183 / 09031936.00114407
13. Stasch J.P., Pachter P., Evgenov O.V. (2011) Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Arteriovascular Disease. *Circulation*, 123 (20):2263–73. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.110.981738
14. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. (2013) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.*, 369 (4):330–40. doi:10.1056/NEJMoa1209655
15. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F. (2015) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.*, 45 (5):1303–13. doi:10.1183/09031936.00090614
16. Hoepfer M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H. (2020) Switching from phosphodiesterase type 5 inhibitors to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension: The REPLACE study. E-POSTER (no 3802) presented at the ERS 2020 International Conference Virtual Platform. Available at: <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> (accessed 09.09.2020).

-
17. D'Armini A.M. (2015) Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: review. *Eur Respir Rev.*, 24:253–262. doi: 10.1183/16000617.00000915
 18. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circ.*, no 124 (18), pp. 1973–81. doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.110.015008
 19. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. (2008) Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, no 177 (10), pp. 1122–7. doi: 10.1164 / rccm.200712-1841OC
 20. Pietra G.G., Capron F., Stewart S., Leone O., Humbert M., Robbins I.M., Reid L.M., Tuder R.M. (2004) Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, no 43, pp. 25–32. doi:10.1016/j. jacc.2004.02.033
 21. Piazza G., Goldhaber S.Z. (2011) Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *NEngl J Med*, 364 (4):351–360. doi: 10.1056/ NEJMr0910203
 22. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. (2020) Evrazijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu legochnoj gipertenzii [Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evrasijskij kardiologicheskij zhurnal*, 1 (30):78–122. doi: 10.24411 / 2076-4766-2020-10002
 23. Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Halank M., Meyer F.J., Staehler G., Behr J. (2010) Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *European Respiratory Journal*, 36 (4):792–9. doi: 10.1183 / 09031936.00182909
 24. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A., Grimminger F., Hoeper M.M., Jansa P. (2015) Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *European Respiratory Journal*, 45 (5):1293–302. doi: 10.1183 / 09031936.00087114
 25. (2020) Zakon Respubliki Belarus' 13 maya 2020 g. No 13-Z Ob izmenenii Zakona Respubliki Belarus' «O lekarstvennyh sredstvakh» [On amendments to the Law of the Republic of Belarus "On Medicines"]. *Nacional'nyj pravovoj Internet-portal Respubliki Belarus'*, 2/2732. Available at: https://www.pravo.by/upload/docs/op/H12000013_1589835600.pdf.
 26. (2020) Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Respubliki Belarus' 19 noyabrya 2020 g. no 1222 o perechne orfannyh (redkih) zabolevanij [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on November 19, 2020 No. 1222 on the list of orphan (rare) diseases]. Available at: <http://gospharmnadzor.by>.