

Методы стратификации рисков и их значение при легочной артериальной гипертензии

С.Н. Авдеев^{1,2}, Н.А. Царева^{1,2}¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на значительные достижения в области терапии, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), по-прежнему, остается прогрессирующим заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Сразу после установления диагноза ЛАГ требуется безотлагательное назначение ЛАГ-специфической терапии. В связи с прогрессирующим характером заболевания, все пациенты должны находиться под пристальным наблюдением, и их режим лечения должен своевременно меняться в соответствии с клинической необходимостью. Стратификация рисков ЛАГ является важным методом для информирования клинициста и пациента о прогнозе, выборе методов терапии. Шкала REVEAL и таблица оценки рисков ESC/ERS 2015 г. являются важными мультифакторными инструментами для принятия решений о назначении и коррекции терапии ЛАГ, а также для оценки ответа пациентов на терапию. Наиболее важной задачей терапии ЛАГ является достижение статуса низкого риска, что нашло отражение в современных рекомендациях по ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, стратификация рисков, ЛАГ-специфическая терапия, комбинированная терапия.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Царева Н.А. Методы стратификации рисков и их значение при легочной артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2019; 91 (9): 150–157. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000192

Risk stratification methods and their significance in pulmonary arterial hypertension

S.N. Avdeev^{1,2}, N.A. Tsareva^{1,2}¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

Despite significant advances in therapy, pulmonary arterial hypertension (PAH) remains a progressive disease with a poor prognosis. Immediately after establishing the diagnosis of PAH, urgent treatment with PAH-specific therapy is required. Due to the progressive nature of the disease, all patients should be closely monitored and their treatment regimen should be promptly changed according to clinical need. Risk stratification is an important method for informing the clinician and the patient about the prognosis of disease and the choice of therapy methods. The REVEAL scale and the ESC/ERS 2015 risk assessment table are important multifactorial tools for making decisions about the prescription and correction of PAH therapy, as well as for assessment of patients' response to therapy. Current guidelines for PAH indicate that the most important task of treatment of PAH is to achieve the low-risk status.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, risk stratification, PAH-specific therapy, combination therapy.

For citation: Avdeev S.N., Tsareva N.A. Risk stratification methods and their significance in pulmonary arterial hypertension. Therapeutic Archive. 2019; 91 (9): 150–157. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000192

АРЭ – антагонисты эндотелиновых рецепторов
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДПП – давление в правом предсердии
ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
КПНТ – кардиопульмональный нагрузочный тест
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
СИ – сердечный индекс
ССД – системная склеродермия
ФК – функциональный класс
ЭхоКГ – эхокардиография
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
BNP – мозговой натрий-уретический пептид (brain natriuretic peptide)
NO – оксид азота
NT-pro-BNP – предшественник BNP (N-terminal pro-BNP)
VO₂ – пиковое потребление кислорода
VE/VCO₂ – вентилиционная эффективность

Несмотря на значительные достижения в области терапии, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), по-прежнему, остается прогрессирующим заболеванием с неблагоприятным прогнозом [1, 2].

Усилия, направленные на замедление прогрессирования болезни, имеют большое значение, поэтому сейчас ведутся исследования по разработке медикаментозной терапии с новыми механизмами действия лекарственных препаратов [3]. Однако, исходя из реальной ситуации, регистрации новых препаратов не ожидается в ближайшее время. Поэтому

крайне важно, чтобы имеющиеся на сегодня варианты лечения использовались бы в полном объеме и для каждого пациента была бы подобрана индивидуальная, а следовательно, и более эффективная тактика лечения [1].

Благодаря данным, полученным в проспективных исследованиях и регистрах, мы имеем информацию о прогностических факторах ЛАГ, что дает возможность оценивать риск неблагоприятного прогноза у пациента с ЛАГ [4].

В настоящей статье мы обсуждаем прогностические факторы ЛАГ, валидизированные инструменты оценки рис-

ков ЛАГ, а также их использование в клинической практике ведения пациентов с ЛАГ.

Прогностические факторы ЛАГ

Демографические (немодифицируемые) факторы ЛАГ. Возраст, пол пациентов, а также причины ЛАГ являются немодифицируемыми факторами риска, однако, имеют первостепенное значение для прогноза пациентов, поэтому их необходимо принимать во внимание при оценке глобальных рисков заболевания [5]. По данным Французского регистра, мужской пол пациентов ассоциирован с более высоким риском (в 2,6 раза) летального исхода у пациентов с идиопатической, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом анорексигенных препаратов [6]. В регистре REVEAL худший прогноз при заболевании ЛАГ отмечен у пациентов мужского пола старше 60 лет [7]. У пациентов с ЛАГ на фоне системной склеродермии (ССД) прогноз значительно хуже по сравнению с пациентами с идиопатической ЛАГ или ЛАГ на фоне других системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [8–10]. В регистре REVEAL портолегочная гипертензия характеризовалась наиболее неблагоприятным прогнозом среди всех форм ассоциированных ЛАГ [7]. Пациенты с наследственной ЛАГ и мутацией в гене *BMPR2*, несмотря на более ранний возраст на момент диагностики, имели более выраженные изменения легочной гемодинамики и худший прогноз по сравнению с пациентами без данной мутации [11].

Симптомы и физическая выносливость. Несмотря на достаточную субъективность, оценка функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) обеспечивает важную информацию о выраженности симптомов и физической выносливости и связана с прогнозом пациентов [12]. Объективное исследование физической выносливости чаще всего проводится во время теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ), а в некоторых центрах – во время кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ). Дистанция в Т6МХ более 380–440 м ассоциирована с более благоприятным прогнозом у пациентов с ЛАГ, однако мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что изменения в Т6МХ во время терапии ЛАГ не позволяют предсказать клинически важные события [7, 13, 14]. Некоторые показатели КПНТ, такие как пиковое потребление кислорода (VO_2), кислородный пульс (VO_2 /частота сердечных сокращений), вентилиционная эффективность (VE/VCO_2) и VE/VCO_2 во время анаэробного порога являются независимыми предикторами прогноза пациентов с ЛАГ [15–19].

Биомаркеры BNP и NT-pro-BNP. Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide – BNP) и его предшественник – N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) отражают функцию правого желудочка (ПЖ) и являются ценными биомаркерами для оценки рисков у пациентов с ЛАГ [1, 2, 20]. Более важное прогностическое значение имеют не отдельные измерения концентрации данных биомаркеров, а их изменения с течением времени [21–23]. R.P. Frantz и соавт. показали, что пациенты с концентрацией BNP <340 нг/л при исходном измерении и во время наблюдения

имеют более высокую выживаемость по сравнению с пациентами с концентрацией BNP >340 нг/л при исходном измерении и во время наблюдения [22]. Пациенты с исходными показателями BNP >340 нг/л, но с более низкими концентрациями в дальнейшем занимали промежуточное место по прогнозу. В исследованиях с измерением NT-pro-BNP также показано, что снижение концентрации NT-pro-BNP в ходе терапии является прогностически благоприятным фактором [21, 23]. У больных ЛАГ, ассоциированной с ССД, NT-pro-BNP является более сильным предиктором выживаемости по сравнению с BNP [24].

Функция ПЖ. Структура и функция ПЖ являются важнейшими предикторами выживаемости пациентов с ЛАГ [25]. По данным проспективных регистров, показатели функции ПЖ, полученные во время инвазивного исследования, такие как сердечный индекс (СИ) и давление в правом предсердии (ДПП), являлись независимыми прогностическими факторами ЛАГ. Параметры гемодинамики, полученные после инициации ЛАГ-специфической терапии, имеют большее значение по сравнению с начальными данными, так как отражают ответ ПЖ на терапию [26]. Более того, индекс ударного объема сердца является лучшим гемодинамическим маркером функции ПЖ, так как он имеет более сильные ассоциации с прогнозом по сравнению с СИ, поскольку сердечный выброс может поддерживаться за счет повышения частоты сердечных сокращений [26, 27]. Структура и функция ПЖ могут быть также оценены неинвазивно при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или радионуклидных методов [25]. Размеры правого предсердия (ПП) и ПЖ, а также выпот в полости перикарда являются факторами прогноза при заболевании ЛАГ, что было показано как при ЭхоКГ, так и при МРТ или применении радионуклидных методов [28–34].

Оценка рисков у пациентов с ЛАГ

Сразу после установления диагноза пациентам с ЛАГ требуется назначение соответствующей ЛАГ-специфической терапии. Более того, постоянно должна происходить тщательная оценка эффективности лечения, направленного на достижение определенных целей. Концепция патогенетической терапии ЛАГ существует уже несколько лет. В последнее время особый интерес представляет тактика, основанная на риске годичной летальности [1].

Стратификация рисков является важным методом для информирования клинициста и пациента о прогнозе, выборе методов терапии и объективного мониторинга ответа на терапию и прогрессирование заболевания, а также для выбора оптимального времени для подготовки пациента к сложным вмешательствам, например, к трансплантации легких [4].

Функциональный класс (ФК) по классификации ВОЗ является мощным предиктором прогноза ЛАГ, и достижение ФК I–II по классификации ВОЗ является важной задачей терапии ЛАГ [1, 2, 6].

Несмотря на это, хорошо известно, что у многих пациентов I и II ФК по классификации ВОЗ наблюдается про-

Сведения об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель клинического отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; ORCID: 0000-0002-5999-2150

Контактная информация:

Царева Наталья Анатольевна – к.м.н., доцент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); зав. лаб. интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел./факс: 8(495)708-35-76; e-mail: n_tsareva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9357-4924

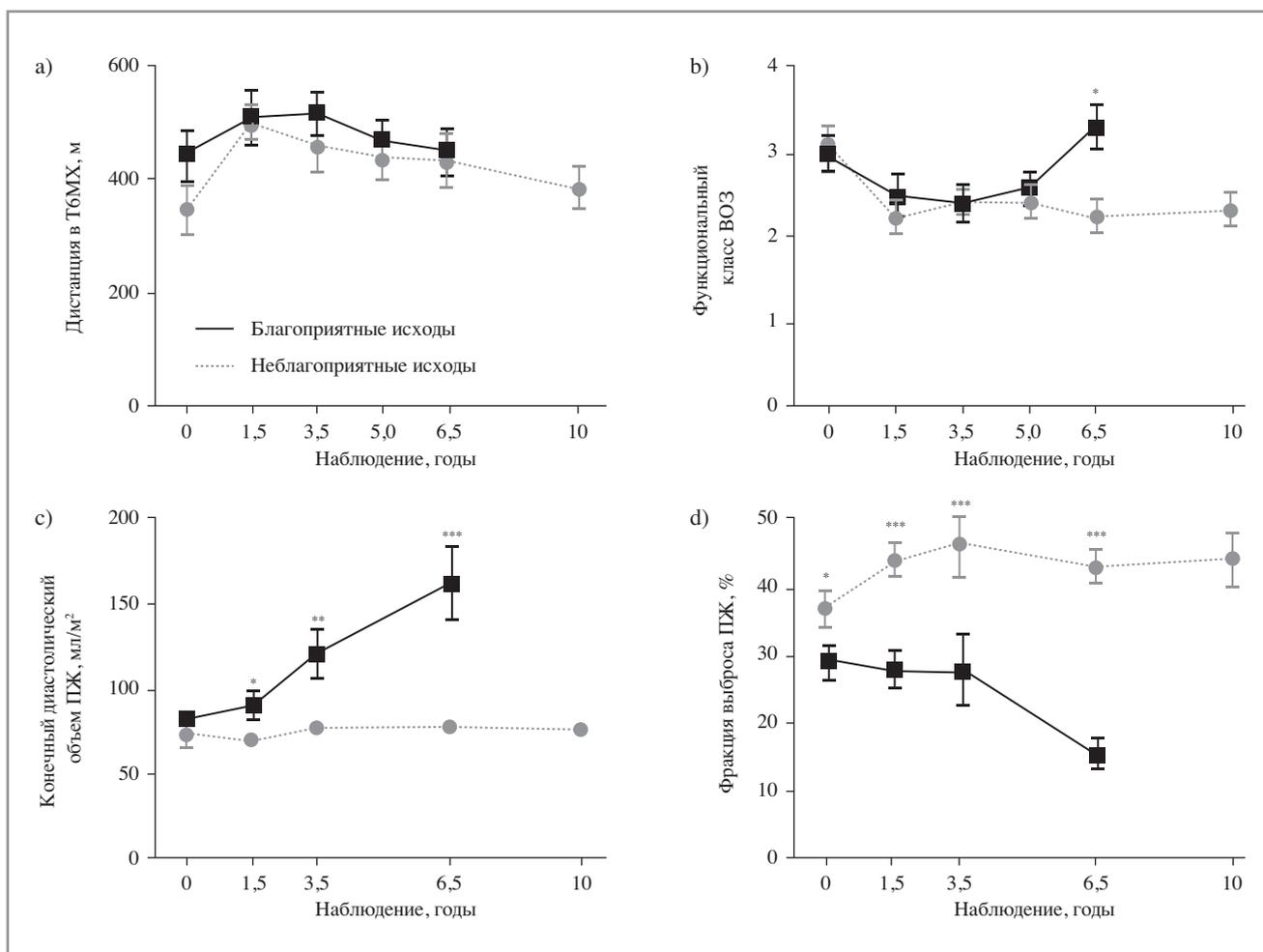


Рис. 1. Прогрессирование заболевания на основании ПЖ-недостаточности, при отсутствии изменений клинических параметров. Изменения в: а) дистанции в 6МХ, б) ФК по ВОЗ, в) конечный диастолический объем ПЖ, г) фракция выброса ПЖ.

Оценка проведена за 10-летний период для пациентов, которые были живы и/или которым была произведена трансплантация легких после включения в исследование (благоприятный исход, $n=12$), и для пациентов, умерших или требующим пересадки легких от 5 до 10 лет после включения в исследование (неблагоприятный исход, $n=10$). Данные представлены в виде $\text{mean} \pm \text{sem}$. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ между группами [35].

Таблица 1. Прогностические формулы для предсказания прогноза пациентов с ЛАГ

Формула NIH [1]	Формула Французского регистра [2]	Формула Pulmonary hypertension connection [36]
$P(t) = [H(t)]^{A(x,y,z)}$ $H(t) = [0,88 - 0,14t + 0,01t^2]$ $A(x,y,z) = e^{(0,007325x + 0,0526y - 0,03275z)}$, где x – среднее давление в легочной артерии, y – среднее давление в ПП, z – СИ	$P(t) = [H(t)]^{A(x,y,z)}$ $H(t) = e^{(-0,02 - 0,28t)}$ $A(x,y,z) = e^{(-0,004x + 0,98y + 0,28z)}$, где x – дистанция в 6МХ, $y=1$, если женщина, $y=0$, если мужчина, z – сердечный выброс	$P(t) = e^{-A(x,y,z)t}$ $A(x,y,z) = e^{(-1,270 - 0,0148x + 0,0402y - 0,361z)}$ у «неответчиков» на антагонисты кальция $A(x,y,z) = e^{(-3,012 - 0,0148x + 0,0402y - 0,361z)}$ у «ответчиков» на антагонисты кальция, где x – среднее давление в легочной артерии, y – среднее давление в ПП, z – СИ

грессирование заболевания и отмечены случаи ранней летальности пациентов с ЛАГ.

Это хорошо проиллюстрировано в работе М.С. Van de Veerdonk и соавт., где оценивались параметры клинического статуса, гемодинамики и функции ПЖ в когорте пациентов, у которых прогрессирование заболевания приводило к смерти или трансплантации легких в течение 5 лет наблюдения [35]. Показано, что прогрессирование заболевания связано с предшествующим изменением структуры и функции ПЖ, а не с показателями ФК или физической выносливостью пациентов (рис. 1). На основании полученных данных высказано предположение, что внешне «ста-

бильный» клинический профиль пациентов может маскировать развитие недостаточности ПЖ [35].

Вместо использования отдельных показателей прогноза, таких как ФК по классификации ВОЗ, сегодня признано, что риск клинического ухудшения ЛАГ или смерти пациента лучше оценивать с помощью многофакторных инструментов.

В настоящее время существует несколько методов стратификации рисков ЛАГ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки и обычно опирается на клинико-функциональные характеристики пациентов с ЛАГ. К таким методам можно отнести формулу оценки риска ре-

К статье С.Н. Авдеева и соавт. «Методы стратификации рисков и их значение при легочной артериальной гипертензии»

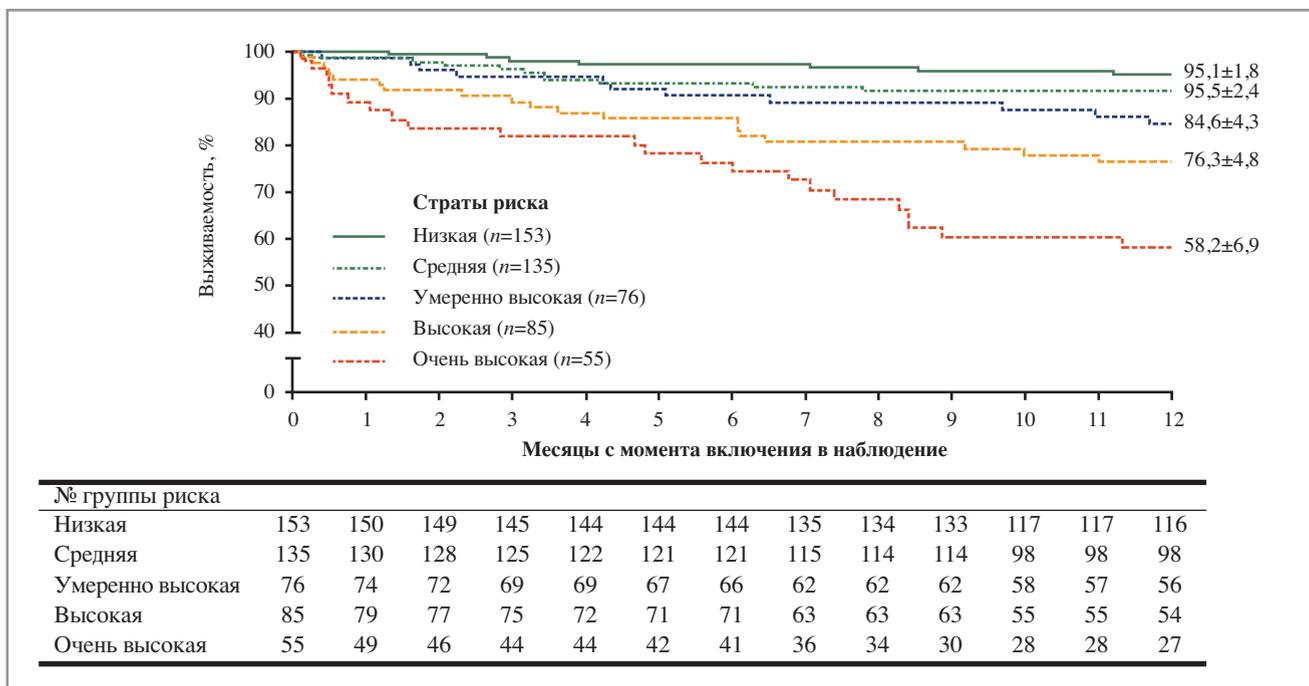


Рис. 2. Выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от категории шкалы REVEAL [20].

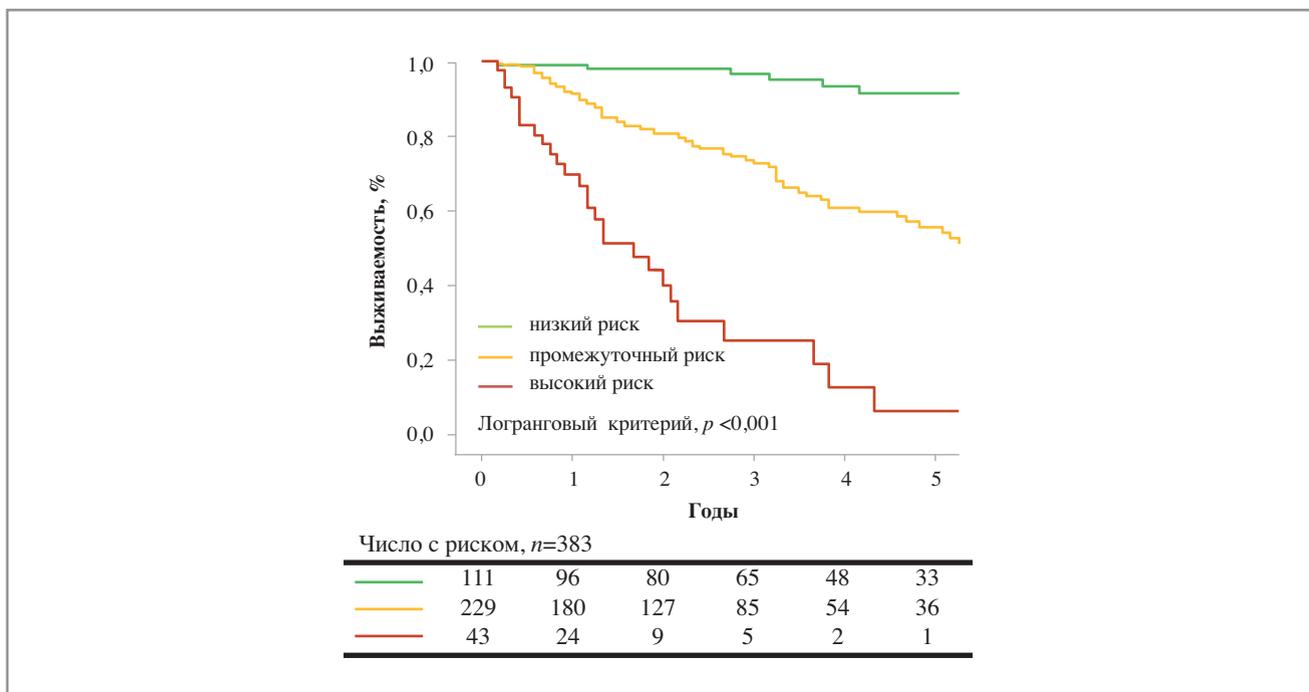


Рис. 3. Выживаемость пациентов с ЛАГ на основании группы риска при последующем наблюдении [46].

К статье С.Н. Авдеева и соавт. «Методы стратификации рисков и их значение при легочной артериальной гипертензии»

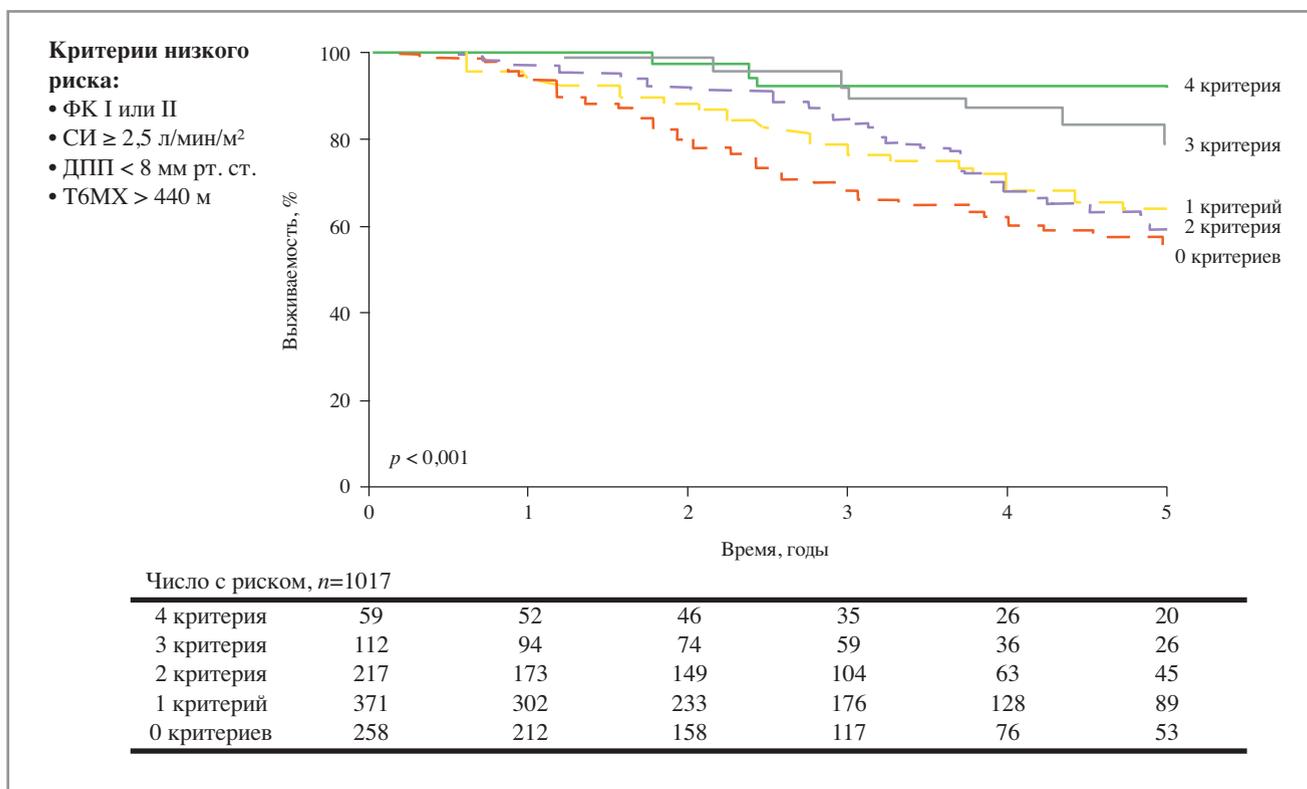


Рис. 4. Выживаемость пациентов с ЛАГ на основании достижения числа критериев низкого риска при последующем наблюдении [48].

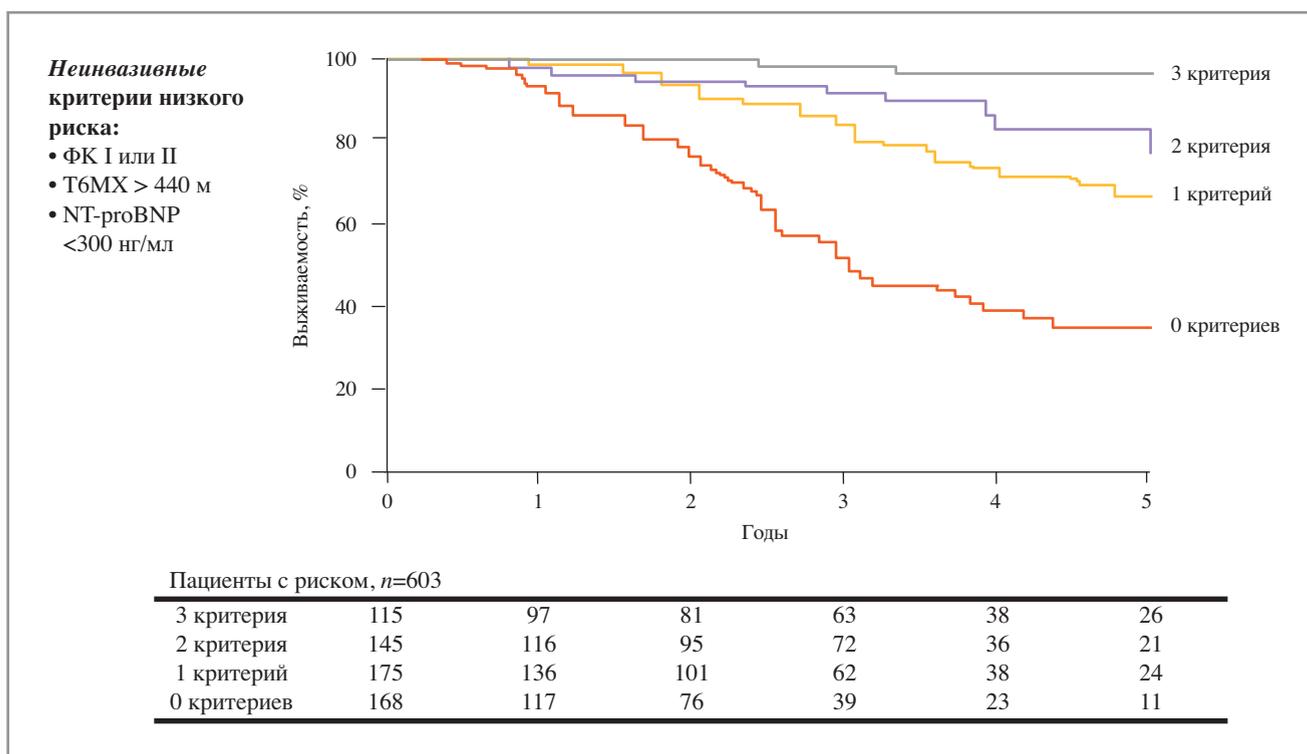


Рис. 5. Выживаемость пациентов с ЛАГ на основании достижения числа неинвазивных критериев низкого риска при последующем наблюдении [48].

Таблица 2. Шкала REVEAL

Группа ЛАГ I	ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ +1	ЛАГ, ассоциированная с портолегочной гипертензией +2	Наследственная ЛАГ +2
Демографические показатели	Мужчины старше 60 лет +2		
Сопутствующие заболевания	Почечная недостаточность +1		
ФК по классификации ВОЗ	I -2	III +1	IV +2
Витальные признаки	САД <110 мм рт. ст. +1	ЧСС > 92/мин +1	
Дистанция в Т6МХ, м	> 440 -1	< 165 +1	
BNP, нг/л	< 50 -2	> 180 +1	
ЭхоКГ	Выпот в перикарде +1		
Функция внешнего дыхания	DLCO \geq 80% от должного -1	DLCO \leq 32% от должного +1	
Катетеризация правых отделов сердца	ДПП > 20 мм рт. ст. в течение 1 года +1	ЛСС >32 ед. Вуда +2	

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

гистра Primary Pulmonary Hypertension Национального института здоровья США, формулу оценки риска Французского регистра, шкалу REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management), а также таблицу оценки рисков European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory Society (ERS) [1, 7, 36, 37]. Наиболее важными принципами оценки рисков являются одновременная оценка нескольких параметров и динамическое наблюдение, т.е. серийная оценка рисков с течением времени [1].

Формулы оценки риска. Регистр Национального института здоровья США инициирован в 1980-х годах и проводил проспективное изучение выживаемости пациентов с ЛАГ, в результате чего создана формула, позволяющая предсказать вероятность выживаемости пациентов с ЛАГ в течение определенного времени $[P(t)]$ на основе исходных показателей гемодинамики [36]. В начале 2000-х годов на основе наблюдения пациентов с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом анорексигенных препаратов, во Французском регистре создана другая формула оценки рисков [37]. В 2010 г. на основе Pulmonary Hypertension Connection формула Национального института здоровья США подверглась модификации [38, 39] (табл. 1).

Мультифакторный подход к стратификации риска. Шкала REVEAL и таблица оценки рисков ESC/ERS 2015 г. являются важными инструментами для принятия решений о назначении и коррекции терапии ЛАГ, а также для оценки ответа пациентов на терапию (табл. 2). В данных инструментах включены многие совпадающие параметры, так как в обоих методах используются множественные показатели, отражающие тяжесть симптомов, физическую выносливость, изменения гемодинамики и другие маркеры функции правых отделов сердца [40]. Использование подобных мультифакторных инструментов имеет преимущество перед оценкой лишь одного параметра, например ФК, для стратификации рисков и принятия решений о терапии [41]. Задачей терапии ЛАГ является достижение статуса низкого риска, что нашло отражение в современных международных рекомендациях по ЛАГ [1].

Шкала REVEAL. Шкала REVEAL создана на основе анализа данных когорты 2716 пациентов с ЛАГ из 54 центров США (из них 47% с идиопатической ЛАГ) [42]. Шкала основана на 12 переменных, включая немодифицируемые демографические параметры и модифицируемые показатели, такие как физическая выносливость, эхокардиографические, биохимические, гемодинамические параметры (см. табл. 2). На основе количества баллов шкалы REVEAL пациенты могут быть разделены на пять категорий риска (1–7 баллов – низкая, 8 баллов – средняя, 9 баллов – относительно высокая, 10–11 баллов – высокая и \geq 12 баллов – очень высокая), при этом, чем выше число набранных баллов, тем хуже прогноз пациентов с ЛАГ (рис. 2 см. на цветной вклейке) [42]. Шкала REVEAL создана на основе сложного статического анализа с использованием «взвешивания» каждого параметра в соответствии с его прогностическим значением, независимо от других параметров шкалы. Шкала REVEAL прошла этап внешней валидации в когортах пациентов с ЛАГ, у которых диагноз установлен до включения в регистр, и у пациентов с впервые диагностированной ЛАГ [7, 42, 43]. Серийная оценка и изменения шкалы REVEAL с течением времени очень важны, так как они имеют более сильную связь с прогнозом пациентов с ЛАГ по сравнению с оценкой исходных данных [43]. Пациенты, у которых на фоне назначенной или измененной терапии ЛАГ наблюдалось снижение числа баллов по шкале REVEAL, имели лучший прогноз по сравнению с пациентами, у которых общее число баллов не менялось или увеличивалось. Важно подчеркнуть, что это предполагает, что ответ на терапию имеет большее значение для будущего прогноза по сравнению с исходными показателями [42].

Несмотря на доказанную эффективность шкалы REVEAL в стратификации рисков у пациентов с ЛАГ, данная шкала достаточно медленно внедряется в реальную практику, возможно, в связи с достаточно большим числом параметров или в связи с тем, что некоторые показатели этой шкалы [например, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >32 ед. Вуда] редко встречаются в клинической практике. Однако предпринимаются попытки упростить шкалу

Таблица 3. Таблица оценки рисков ESC/ERS 2015

Определяющие факторы прогноза	Расчетная 1-годичная смертность		
	Низкий риск < 5%	Промежуточный риск 5–10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Имеются
Прогрессирование симптомов	Отсутствует	Медленное	Быстрое
Обморок	Нет	Эпизодические обмороки	Повторяющиеся обмороки
ФК	I, II	III	IV
Т6МХ, м	> 440	165–440	< 165
Кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой (СПЕТ)	Пиковый VO ₂ >15 мл/мин/кг (>65% от должного) Угол наклона VE/VCO ₂ <36	Peak VO ₂ 11–15 мл/мин/кг (35–65% от должного) Угол наклона VE/VCO ₂ 36–44,9	Peak VO ₂ <11 мл/мин/кг (<35% от должного) Угол наклона VE/VCO ₂ ≥45
Уровни BNP и NT-proBNP в плазме, нг/л	BNP <50 NT-proBNP <300	BNP 50–300 NT-proBNP 300–1400	BNP >300 NT-proBNP >1400
Визуализирующие исследования (ЭхоКГ, МРТ сердца)	Площадь ПП <18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь ПП 18–26 см ² Перикардиальный выпот отсутствует или минимальный	Площадь ПП >26 см ² Имеется перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП <8 мм рт. ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

REVEAL для того, чтобы сделать ее более доступной для клиницистов. R. Cogswell и соавт. показали, что модифицированная шкала REVEAL с использованием только неинвазивных показателей, таких как причины ЛАГ, ФК, почечная функция (расчетная скорость клубочковой фильтрации) и расчетное давление в ПП (на основе ЭхоКГ), по своей эффективности не уступает полной версии шкалы REVEAL [44]. В ближайшее время ожидается появление новой версии шкалы REVEAL, в которой будет сокращено число параметров и будут представлены их новые пороговые значения [45].

Таблица оценки рисков ESC/ERS 2015. В руководстве ESC/ERS 2015 г. рекомендована регулярная оценка рисков у пациентов с ЛАГ с помощью таблицы с несколькими параметрами, и достижение статуса низкого риска заявлено как цель терапии ЛАГ [1]. Расчетная летальность в течение 1 года у пациентов с ЛАГ низкого риска составляет менее 5%, промежуточного риска – 5–10%, высокого риска – более 10% (табл. 3). В таблице ESC/ERS 2015 представлены только модифицируемые параметры, т.е. не включены такие прогностические факторы, как причины ЛАГ, возраст, пол, сопутствующие заболевания, которые также необходимо учитывать в условиях реальной клинической практики [5]. Оптимальный путь внедрения данного инструмента в клиническую практику зависит от доступности оценки параметров таблицы, и в недавно опубликованных независимых исследованиях из Швеции, Германии и Франции предложены две стратегии использования таблицы оценки рисков ESC/ERS 2015 [46–48].

Таблицу оценки рисков ESC/ERS 2015 D. Kylhammar и соавт. использовали для пациентов с ЛАГ из Шведского регистра [46]. Для каждого пациента подсчитывали общее количество баллов на основе суммы всех переменных таблицы (показатель низкого риска считали равным 1, промежуточного риска – 2, высокого риска – 3). На исходном этапе оценка рисков проведена у 530 пациентов, через 1 год наблюдения – у 382 пациентов. Наиболее важной находкой исследования шведской группы авторов явилось то, что если па-

циент в ходе назначенной терапии достигает статуса низкого риска, то его прогноз такой же благоприятный, как и у пациента с исходно низким риском (рис. 3, см. на цветной вклейке) [46]. Пациенты, которые «были стабильными», т.е. остались в статусе промежуточного риска, имели худший прогноз, что означает, что клиническая «стабильность» пациента не может приниматься как приемлемый результат для пациентов в статусе промежуточного или высокого риска.

М.М. Ноерг и соавт. использовали тот же самый подход для стратификации рисков, что и D. Kylhammar и соавт., для 1588 пациентов с ЛАГ из регистра COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) [47]. На основе таблицы оценки рисков ESC/ERS 2015 пациентов с ЛАГ разделили на три группы со значительными различиями по своему прогнозу: однолетняя летальность в группе пациентов низкого риска составила 2,8%, в группе промежуточного риска – 9,9%, в группе высокого риска – 21,2%. Данное исследование вновь подтвердило, что «стабильные» пациенты со статусом промежуточного риска имеют худший прогноз по сравнению с больными, которые перешли в группу низкого риска, а «стабильные» пациенты высокого риска имеют самый неблагоприятный прогноз.

A. Voucly и соавт. в свое исследование включили большую когорту пациентов (n=1017) с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов, из Французского регистра, всем пациентам в течение 1 года наблюдения выполнена как минимум одна катетеризация правых отделов сердца [48]. В данном исследовании авторы использовали другой подход к стратификации рисков на основе таблицы ESC/ERS 2015: выбрано 4 модифицируемых критерия, которые отражали симптомы заболевания, физическую выносливость и функцию ПЖ, а затем оценивали выживаемость пациентов, свободную от трансплантации легких (transplant-free survival), в соответствии с числом критериев низкого риска (ФК I или II, дистанция в Т6МХ >440 м, ДПП <8 мм рт. ст., СИ ≤2,5 л/мин/м²) исходно и в ходе наблюдения. Пациенты,

имевшие 3 или 4 критерия низкого риска, в течение 1 года наблюдения имели летальность 0–1% и выживаемость, свободную от трансплантации легких, в течение 5 лет – 81–94%, в то время как пациенты без критериев низкого риска в течение 1 года имели летальность 14%, а выживаемость, свободную от трансплантации, в течение 5 лет – 34% (рис. 4, см. на цветной вклейке) [48]. В подгруппе 603 пациентов, которым проводили регулярные измерения концентраций NT-pro-BNP и BNP, число неинвазивных критериев низкого риска (ФК I или II, дистанция в Т6МХ >440 м, NT-pro-BNP <300 нг/л или BNP <50 нг/л) также ассоциировано с краткосрочной и долгосрочной выживаемостью пациентов (рис. 5, см. на цветной вклейке) [48]. У пациентов, имевших все три неинвазивных критерия низкого риска, выживаемость, свободная от трансплантации, в течение 5 лет составила 97%, что означает, что таким больным не обязательно проходить через инвазивные процедуры для оценки риска в ходе долгосрочного наблюдения.

М.М. Ноерг и соавт. также проанализировали возможность использования тех же трех неинвазивных критериев риска (ФК, дистанция в Т6МХ, NT-pro-BNP или BNP) у 579 пациентов с идиопатической ЛАГ из регистра COMPERA и подтвердили, что пациенты с тремя критериями низкого риска имеют благоприятный прогноз: выживаемость пациентов, свободная от трансплантации, в течение 5 лет составляет 95–97% [49].

В недавно выполненном швейцарском исследовании показано, что трех критериев низкого риска достигали лишь меньшинство пациентов с ЛАГ (33%), причем 54% из них принимали комбинированную терапию [50].

Внедрение инструментов оценки рисков в клиническую практику

Необходимо отметить несколько ограничений инструментов оценки рисков в реальной клинической практике. Несмотря на то, что инструменты рисков являются эффективными методами предсказания прогноза, пока нет доказательств, что стратегия терапии, основанная на оценке рисков и достижении статуса низкого риска, имеет преимущества перед стандартным алгоритмом терапии, рекомендованным в руководстве ESC/ERS 2015 г., где основной задачей терапии являлось достижение низкого ФК [1].

Учитывая тот факт, что патоморфологические изменения, вероятно, будут прогрессировать у всех пациентов с ЛАГ, поэтому термин «стабильный» может не подходить даже для пациентов из категории низкого риска. А зная о том, что все пациенты с ЛАГ имеют крайне плохой прогноз в острых клинических ситуациях, таких, например, как хирургическое вмешательство или инфекции, то их нельзя рассматривать как истинно «стабильных». Врачи должны знать, что состояние пациента может ухудшиться в любой момент, следовательно, режим наблюдения пациентов должен быть более жестким, чтобы по возможности не допускать критических ситуаций [51].

Для всех пациентов, включая и тех, кто относится к категории низкого риска, очень важно проводить регулярные и частые оценки рисков для обеспечения как можно раннего выявления любых неблагоприятных изменений. Любые показатели, выходящие за рамки низкого риска у пациентов с ЛАГ, должны вызывать настороженность и побуждать специалистов к эскалации терапии [51].

Методы, применяемые в европейских валидизационных исследованиях, достаточно простые, воспроизводимые и практичные и могут быть использованы для быстрого скрининга пациентов в клинике, особенно у пациентов низ-

кого риска [1, 2]. Если во время наблюдения методы оценки гемодинамики с помощью катетеризации не доступны, но возможно использование неинвазивных критериев оценки рисков – например, пациенты с ФК I или II, дистанцией в Т6МХ >440 м, NT-pro-BNP <300 нг/мл или BNP <50 нг/л, могут расцениваться как пациенты со статусом низкого риска [48, 50].

По мнению ряда экспертов, при использовании любой из мультифакторных версий оценки рисков необходимо включать в такую оценку хотя бы один из показателей, отражающих функцию ПЖ (ДПП, СИ, BNP или NT-pro-BNP) [46–48].

Если у пациента, принимавшего ЛАГ-специфическую терапию (монотерапию или комбинации), общий статус соответствует низкому риску, то терапия может быть продолжена без изменений. Если же у больного статус соответствует промежуточному или высокому риску, то необходима эскалация объема терапии, вплоть до тройных комбинаций, включая антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) и простаноиды, или даже рассмотреть показания к трансплантации легких [51].

Комбинированная терапия для оптимизации терапии ЛАГ

Стратегия лечения каждого пациента с ЛАГ должна определяться индивидуальным уровнем риска, поэтому очевидно, что для воздействия на различные пути патогенеза болезни выбор стоит за комбинированной терапией [52]. Имеются несомненные доказательства эффективности комбинированной терапии при заболевании ЛАГ, и эта стратегия в настоящее время является неотъемлемой частью алгоритма лечения в европейском руководстве ESC/ERS 2015 [53–55]. Для того чтобы обеспечить наилучший результат для пациентов, важно рассмотреть, как комбинированная терапия может быть оптимизирована в клинической практике.

В многочисленных клинических рандомизированных исследованиях показано, что двойная комбинированная терапия с антагонистами эндотелиновых рецепторов (АРЭ) и ИФДЭ-5 улучшает отдаленные результаты у пациентов с ЛАГ [53, 55]. В исследовании AMBITION риск развития клинического ухудшения течения заболевания снизился на 50% у «наивных» пациентов с ЛАГ, получавших стартовую комбинированную терапию амбризентаном и тадалафилом по сравнению с группой монотерапии [55]. А исследование SERAPHIN в свою очередь продемонстрировало преимущества комбинированной терапии при длительном наблюдении [53]. Так, 64% пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию исходно, а 96% из них получали ИФДЭ-5. В этой группе пациентов добавление мацитантана достоверно снизило риск прогрессирования заболевания/смерти на 38% по сравнению с плацебо [53].

Эти данные иллюстрируют преимущества двойной комбинированной терапии, направленной на патогенетические пути эндотелина и оксида азота (NO), и ставят вопрос о целесообразности монотерапии для пациента с ЛАГ. Однако клинический опыт показывает, что некоторые пациенты с ЛАГ могут быть кандидатами на лечение одним препаратом, что обосновано их клиническим статусом (например, сопутствующие заболевания). Кроме того, монотерапия также может быть показана пациентам с низким риском, если использование АРЭ или ИФДЭ-5/стимулятора растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) противопоказано. Но необходимо помнить, что даже если такой пациент демонстрирует эффективность стартовой монотерапии, его необходимо тщательно мониторить и подключать

режим комбинированной терапии в случае первой необходимости [51].

Учитывая очевидные преимущества двойной комбинированной терапии, общепризнано, что подавляющее большинство пациентов с ЛАГ, имеющие низкий или промежуточный риск, должны получать двойную комбинированную терапию АРЭ и ИФДЭ-5/стимуляторы рГЦ либо в режиме стартовой комбинированной терапии, либо в режиме последовательной комбинации.

В течение более чем двух десятилетий широко изучается простаглицлиновый путь патогенеза ЛАГ [56]. Следует отметить, что синтетический аналог простаглицлина I₂ эпостеннол стал первым лекарственным веществом, рекомендованным для терапии ЛАГ, который до сих пор считается золотым стандартом лечения [56]. В настоящее время доступны и пероральные формы аналогов простаглицлина, которые рекомендованы для лечения пациентов с ЛАГ со II и III ФК по классификации ВОЗ [1, 2].

Селексипаг, селективный агонист простаглицлиновых рецепторов, – единственный пероральный препарат, влияющий на путь простаглицлина, для которого показано улучшение долгосрочного прогноза у пациентов с ЛАГ [54]. В исследовании GRIPHON селексипаг снизил риск прогрессирования заболевания/смерти на 40% по сравнению с плацебо [54]. Этот результат отмечен у всех пациентов, независимо от исходного уровня ФК по ВОЗ [54]. Результаты этого исследования показали, что селексипаг замедляет прогрессирование заболевания как у пациентов с II ФК, т.е. у получавших только изучаемый препарат, так и у тех, кто получал селексипаг в комбинации с АРЭ и/или ИФДЭ-5.

Причем GRIPHON – одно из первых исследований, продемонстрировавших преимущества тройной комбинированной терапии ЛАГ.

Таким образом, с появлением селексипага в реальной клинической практике расширяются возможности для комбинированной терапии с применением АРЭ, ИФДЭ-5/ стимулятора рГЦ и пероральными агонистами простаглицлиновых рецепторов у пациентов, не достигших уровня низкого или промежуточного риска. Заключение о том, какая комбинация препаратов является наиболее предпочтительной, должно приниматься на индивидуальной основе с учетом мнения специалистов по ЛАГ.

Заключение

Несомненно, что всем пациентам с ЛАГ необходима разработка индивидуальной тактики лечения, которая адаптирована к статусу риска и обязательно включает комбинированные схемы. Мультидисциплинарный подход должен в обязательном порядке реализовываться при принятии решений о выборе стартовой или смены предшествующей терапии. В связи с прогрессирующим характером заболевания все пациенты должны находиться под пристальным наблюдением и их режим лечения должен своевременно меняться в соответствии с клинической необходимостью. Внедряя такие подходы, преследуется цель оптимизации лечения пациентов с ЛАГ для обеспечения наилучшего результата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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). *Eur Respir J*. 2015;46:903-75.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2014;86(9):4-23 (In Russ.)].
- Simonneau G, Hoeper MM, McLaughlin V, et al. Future perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016;25:381-9.
- Weatherald J, Boucly A, Sitbon O. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:407-15.
- Weatherald J, Sitbon O, Humbert M. Validation of a risk assessment instrument for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:4182-5.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164-72.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:151-7.
- Chung L, Farber HW, Benza R, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest*. 2014;146:1494-504.
- Rubinfeld M, Huffman MD, Krishnan S, et al. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*. 2013;144:1282-90.
- Evans JDW, Girerd B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:129-37.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:73-81.
- 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;40:780-8.
- Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-min walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1192-201.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319-24.
- Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;167:1193-8.
- Badagliacca R, Papa S, Valli G, et al. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2016;150:1313-22.
- Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, et al. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:1725-32.
- Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, Berghaus TM. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2012;12:23.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141:354-62.
- Mauritz G-J, Rizopoulos D, Groepenhoff H, et al. Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining

- prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2011;108:1645-50.
22. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, et al. Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL registry. *Chest.* 2018;154:126-35.
 23. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;39:589-96.
 24. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2010;35:95-104.
 25. Bourji KI, Hassoun PM. Right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension: mechanisms and modes of detection. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:446-53.
 26. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2018;137:693-704.
 27. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007;28:1250-7.
 28. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:711-21.
 29. Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, et al. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7:361-71.
 30. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-41.
 31. Austin C, Alassas K, Burger C, et al. Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2015;147:198-208.
 32. Swift AJ, Capener D, Johns C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:228-39.
 33. Baggen VJM, Leiner T, Post MC, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2016;26:3771-80.
 34. Courand P-Y, Pina Jomir G, Khouatra C, et al. Prognostic value of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;45:139-49.
 35. Van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2015;147:1063-71.
 36. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
 37. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36:549-55.
 38. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J.* 2010;35:1079-87.
 39. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141:642-50.
 40. Weatherald J, Boucly A, Sahay S, et al. The low-risk profile in pulmonary arterial hypertension. Time for a paradigm shift to goal-oriented clinical trial endpoints? *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:860-8.
 41. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, et al. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011;139:1285-93.
 42. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:356-61.
 43. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46:152-64.
 44. Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using noninvasive and routinely measured parameters. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:382-7.
 45. Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. Updated risk score calculator for pulmonary arterial hypertension patients. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:S19.
 46. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:4175-81.
 47. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50:1700740.
 48. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50:1700889.
 49. Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51:1702606.
 50. Bartenstein P, Saxer S, Appenzeller P, et al. Risk factor profiles achieved with medical therapy in prevalent patients with pulmonary arterial and distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2018;96:127-37.
 51. Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. *Eur Respir Rev.* 2017;26:170095.
 52. Sitbon O, Gaine S. Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25:408-17.
 53. Pulido T, Adzerikho I, Channick R, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809-18.
 54. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522-33.
 55. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:834-44.
 56. Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160055.

Поступила 10.01.2019