

Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST-2019 по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых

А.А. Шмальц^{1,2}, С.В. Горбачевский^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обновленной, четвертой, версии рекомендаций CHEST представлены доказательная база и алгоритм лечения легочной артериальной гипертензии у взрослых. Подход CHEST к созданию клинических рекомендаций отличается от европейского (ESC/ERS) и, по сути, заключается в систематическом обзоре клинических исследований и суммировании их постулатов.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия, рекомендации.

Для цитирования: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST-2019 по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (12): 105–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000468

A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults

A.A. Shmalts^{1,2}, S.V. Gorbachevsky^{1,2}

¹Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

²Russian State Medical Postgraduate Academy, Moscow, Russia

The updated fourth version of the CHEST guideline presents the evidence base and treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension in adults. The CHEST approach to creating clinical guidelines differs from the European one (ESC/ERS) and, in fact, consists in a systematic review of clinical trials and a summary of their postulates.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, specific therapy, guideline.

For citation: Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (12): 105–114. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000468

БМХ – 6-минутная ходьба

АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина

в/в – внутривенно

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

иФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия

п/к – подкожно

рГЦ – растворимая гуанилатциклаза

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

ФК – функциональный класс

Учение о легочной гипертензии (ЛГ) выделилось в самостоятельный раздел клинической медицины во многом благодаря успехам современной терапии. Бурное развитие фармакологии специфических легочных вазодилататоров отражается в том числе и в постоянно обновляющихся рекомендациях по лечению ЛГ. В европейских странах и в России руководства сегодня обычно служат рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) 2015 г. [1, 2], согласованные материалы 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (2018 [3]) и национальные рекомендации [4].

В марте 2019 г. также опубликованы рекомендации Американского торакального общества (ACCP, CHEST) по терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых [5]. Последняя, уже четвертая, версия рекомендаций CHEST обновлена на основе полученных позже ноября 2013 г. данных.

Подход CHEST к созданию рекомендации отличается от европейского (ESC/ERS) и, по сути, заключается в система-

тическом обзоре существующих клинических исследований и суммировании их постулатов. При разработке документа 2019 г. эксперты CHEST следовали стандартам Национальной академии медицины США [6].

Для сохранения полноты рекомендаций CHEST в настоящем обзоре мы рассмотрим все 14 лекарственных форм десяти зарегистрированных в США ЛАГ-специфических препаратов для взрослых (табл. 1; в РФ на сегодняшний день для взрослых зарегистрировано 7 лекарственных форм препаратов). При этом мы остановимся главным образом на обновлениях, внесенных в рекомендации CHEST после регистрации новых ЛАГ-специфических препаратов и публикации новых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) позже ноября 2013 г. Предыдущая версия рекомендаций CHEST [7] подробно освещена в российской литературе [8].

С целью унификации данных всех РКИ ЛАГ-специфических препаратов при подготовке предыдущей версии рекомендаций CHEST эксперты выбрали в качестве стандартизирующих показателей изменение на фоне терапии

Таблица 1. Одобренные в настоящее время в США ЛАГ-специфические препараты [5]

| Класс | Препарат | Способ введения | Доза |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------|--|
| Аналоги простациклина | Эпопростенол | В/в инфузия | 2 нг/кг/мин – до максимальной переносимой дозы |
| | Илопрост | Ингаляционно* | 6–9 ингаляций в день по 2,5 или 5,0 мкг |
| | Трепростинил | Перорально | 0,25 мг дважды в день или 0,125 мг трижды в день Увеличение на 0,125 мг дважды в день каждые 3–4 дня |
| АРЭ | Бозентан | Перорально* | 125 мг дважды в день |
| | Амбризентан | Перорально* | 5 или 10 мг однократно в день |
| | Мацитентан | Перорально* | 10 мг однократно в день |
| иФДЭ5 | Силденафил | Перорально* | 20 мг каждые 8 ч |
| | Тадалафил | В/в инъекции | |
| Стимуляторы рГЦ | Риоцигуат | Перорально | 40 мг однократно в день |
| | | Перорально* | 1,0 мг каждые 8 ч (увеличение на 0,5 мг каждые 2 нед до максимальной переносимой дозы или 2,5 мг каждые 8 ч) |
| Агонисты рецепторов простациклина | Селексипаг | Перорально* | 200 мкг дважды в день Увеличение по переносимости до максимальной дозы 1600 мкг дважды в день |

Примечание. В/в – внутривенно, п/к – подкожно, АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина, иФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5, рГЦ – растворимая гуанилатциклаза. **Жирным шрифтом** и звездочкой (*) выделены одобренные в РФ препараты.

дистанции 6-минутной ходьбы (6МХ), улучшение функционального класса (ФК) ЛАГ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и увеличение времени до клинического ухудшения (комбинированная конечная точка ряда РКИ).

В то же время при определении уровня рекомендаций для вновь зарегистрированных препаратов (селексипага и перорального трепростинила), а также для комбинированной терапии по данным завершенных с ноября 2013 г. РКИ (AMBITION, COMPASS-2, FREEDOM-C2 и исследование Y. Zhuang и соавт.) эксперты обновленной версии CHEST не учитывали достижение комбинированных первичных конечных точек исследований. Такое решение принято из-за различий в составных показателях комбинированных конечных точек (включающих смертность и различные показатели прогрессирования ЛАГ) в каждом из упомянутых исследований, а также из-за небольшого числа самих исследований. Для «извлечения» данных из исследований AMBITION и GRIPHON рабочая группа CHEST в качестве стандартизирующего показателя использовала дистанцию 6МХ, причем минимально клинически значимым ее увеличением считали 33 м [5, 6]. Оценку уровня и доказательности рекомендаций осуществляли по

обновленной шкале CHEST, основанной на шкале GRADE (табл. 2) [5, 9, 10].

Кроме того, эксперты CHEST признали, что при назначении дорогостоящей ЛАГ-специфической терапии вопросы ее доступности для каждого конкретного пациента должны учитываться в не меньшей степени (и даже могут иметь решающее значение), чем эффективность и безопасность [5].

Фармакотерапия ЛАГ у взрослых

Вновь одобренные ЛАГ-специфические препараты

Селексипаг. РКИ второй фазы при достижении первичной конечной точки [снижение легочного сосудистого сопротивления на 30,3%; 95% доверительный интервал (ДИ) от –44,7 до –12,2; $p=0,0045$] продемонстрировало недостоверное (на 24,2 м; 95% ДИ от –23,7 до –72,2 м) увеличение дистанции 6МХ при терапии селексипагом у взрослых с ЛАГ [11]. РКИ селексипага третьей фазы у 1156 пациентов с ЛАГ (GRIPHON) при убедительном достижении комбинированной первичной конечной точки (снижение риска прогрессирования ЛАГ на 40% по сравнению с группой плацебо, 99% ДИ 0,46–0,78; $p<0,001$) продемонстрировало

Сведения об авторах:

Горбачевский Сергей Валерьевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Контактная информация:

Шмальц Антон Алексеевич – д.м.н., в.н.с. отд-ния хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; тел.: +7(495)414-79-33; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

Таблица 2. Оценка уровня и доказательности рекомендаций (CHEST Grading System [5, 9, 10])

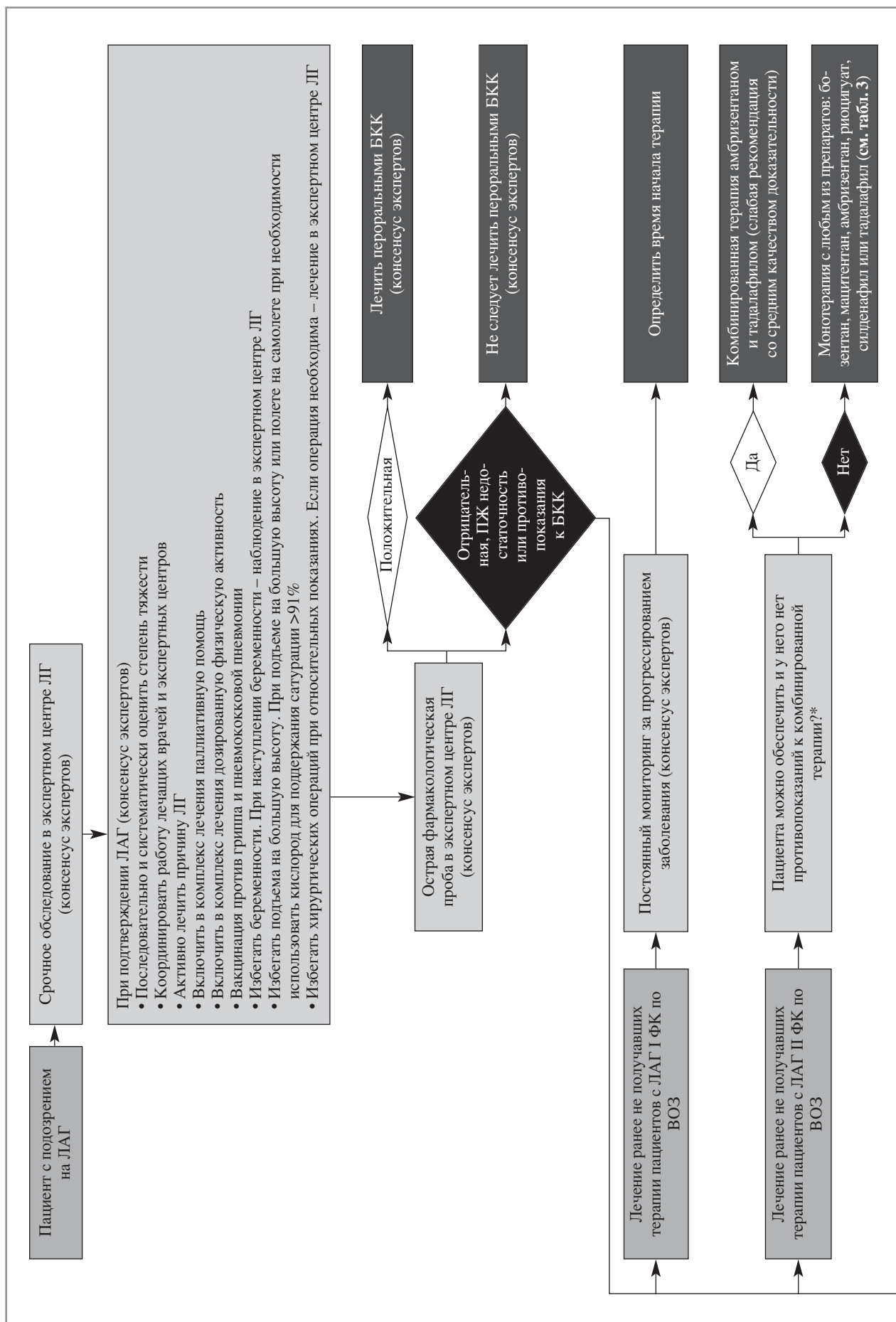
| Уровень рекомендаций | Соотношение риска, бремени и пользы | Методологическая убедительность данных | Следствие |
|---|---|--|--|
| Сильная рекомендация, высокое качество доказательности | Польза очевидно перевешивает риск и бремя (или наоборот) | Абсолютная уверенность, что истинная эффективность близка к оценочной | Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве ситуаций. Будущие исследования вряд ли изменят существующий подход |
| Сильная рекомендация, среднее качество доказательности | Польза очевидно перевешивает риск и бремя (или наоборот) | Умеренная уверенность в эффективности: истинная эффективность с высокой вероятностью близка к оценочной, но может и отличаться | Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве ситуаций. Будущие высококачественные исследования могут изменить существующий подход |
| Сильная рекомендация, низкое качество доказательности | Польза очевидно перевешивает риск и бремя (или наоборот) | Уверенность в эффективности ограничена: истинная эффективность может отличаться от оценочной | Рекомендация может применяться для большинства пациентов во многих ситуациях. Будущие высококачественные исследования, скорее всего, изменят существующий подход |
| Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательности | Польза очевидно перевешивает риск и бремя (или наоборот) | Нет уверенности относительно эффективности: истинная эффективность, скорее всего, отличается от оценочной | Рекомендация может применяться для большинства пациентов во многих ситуациях. Будущие высококачественные исследования, скорее всего, изменят существующий подход |
| Слабая рекомендация, высокое качество доказательности | Польза уравновешена риском и бременем | Абсолютная уверенность, что истинная эффективность близка к оценочной | Наилучший выбор может отличаться в зависимости от обстоятельств. Будущие исследования вряд ли изменят существующий подход |
| Слабая рекомендация, среднее качество доказательности | Польза уравновешена риском и бременем | Умеренная уверенность в эффективности: истинная эффективность с высокой вероятностью близка к оценочной, но может и отличаться | Наилучший выбор может отличаться в зависимости от обстоятельств. Будущие высококачественные исследования могут изменить существующий подход |
| Слабая рекомендация, низкое качество доказательности | Неопределенность в оценках пользы, риска и бремени; польза, риск, бремя могут быть уравновешены | Уверенность в эффективности ограничена: истинная эффективность может отличаться от оценочной | Другие альтернативы могут быть в равной степени обоснованы. Будущие высококачественные исследования, скорее всего, изменят существующий подход |
| Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательности | Неопределенность в оценках пользы, риска и бремени; польза, риск, бремя могут быть уравновешены | Нет уверенности относительно эффективности: истинная эффективность, скорее всего, отличается от оценочной | Другие альтернативы могут быть в равной степени обоснованы. Будущие высококачественные исследования, скорее всего, изменят существующий подход |
| Консенсус экспертов (не градуируемый уровень) | Неопределенность из-за отсутствия доказательств; экспертное мнение, что польза перевешивает риск и бремя (или наоборот) | Недостаточно данных для определения уровня рекомендаций | Будущие исследования могут в значительной степени изменить существующий подход |

среднее увеличение дистанции 6МХ лишь на 12 м (99% ДИ 1–24; $p=0,0027$) [12]. Вследствие использования комбинированной первичной конечной точки и прироста дистанции 6МХ менее чем на 33 м рабочая группа CHEST пришла к выводу о недостатке доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать селекспаг в настоящее время.

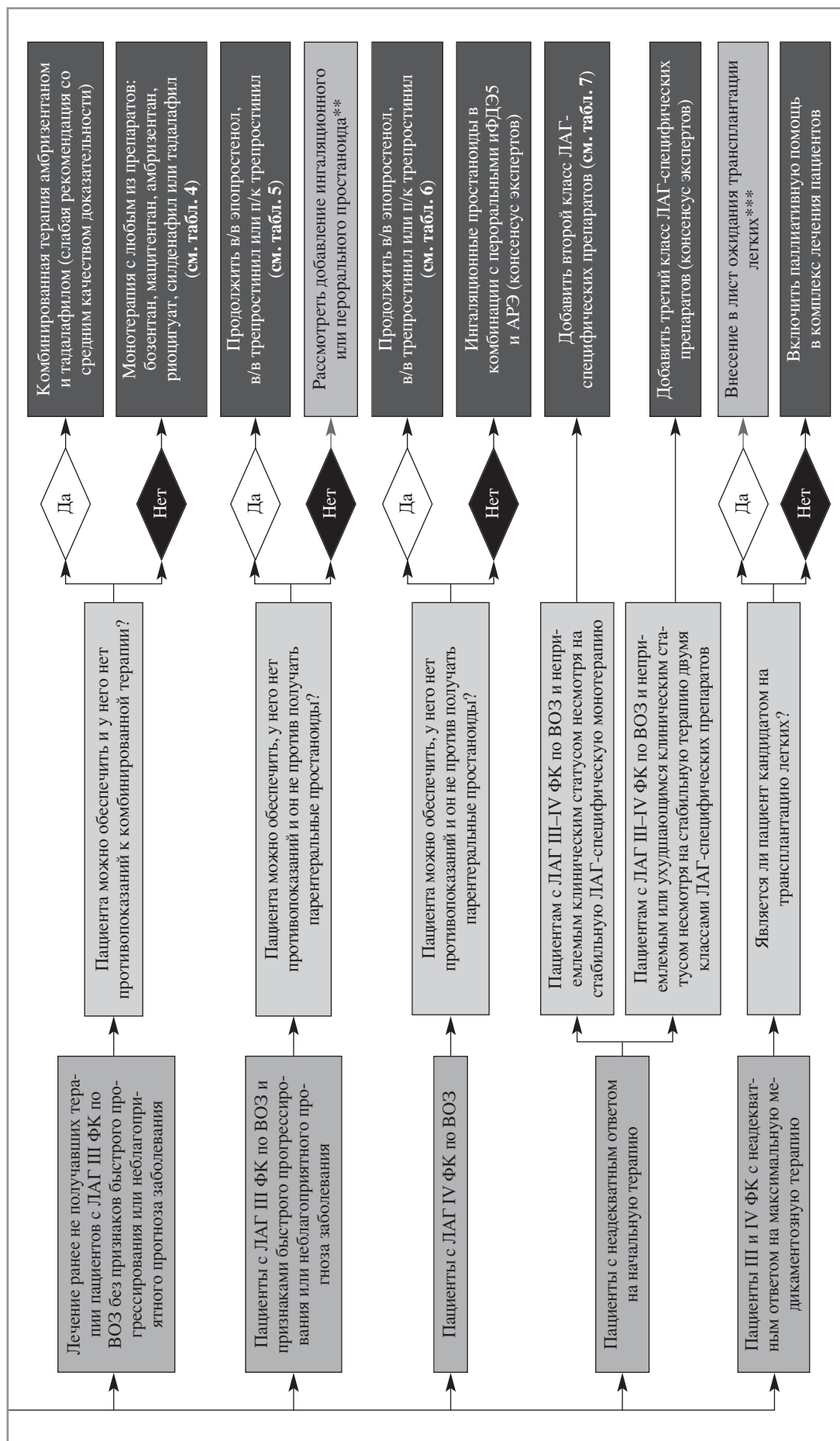
Трепростинил в пероральной форме одобрен в США, в РФ не зарегистрирован. РКИ FREEDOM-M показало прирост дистанции 6МХ на 17 м (95% ДИ 1–33 м; $p=0,0307$) и 23 м (95% ДИ 4–41 м; $p=0,0125$) через 8 и 12 нед монотерапии пероральным трепростинилом [13]. Рабочая группа

CHEST пришла к выводу о недостатке доказательств (в том числе из-за включения в исследование FREEDOM-M детей старше 12 лет), чтобы рекомендовать или не рекомендовать пероральный трепростинил в качестве монотерапии. Также в настоящее время нет данных о целесообразности назначения перорального трепростинила в комбинации с АРЭ и иФДЭ5.

Доказательная база ЛАГ-специфической терапии [5] с учетом постулатов предыдущей версии рекомендаций CHEST [7, 8] и алгоритм лечения ЛАГ у взрослых представлены на **рисунке** и в **табл. 3–7**.



Алгоритм фармакотерапии ЛАГ у взрослых [5].



Алгоритм фармакотерапии ЛАГ у взрослых [5]. Продолжение.

При наличии нескольких вариантов лечения данные об их сравнительной эффективности отсутствуют. В этой ситуации на принятие решения могут влиять такие факторы, как предпочтения пациента, стоимость и страховое покрытие. ПЖ – правожелудочковая, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

*Комбинированная терапия дорогостояща и потенциально увеличивает риск побочных эффектов. В ситуации, когда пациента невозможно обеспечить или у него есть противопоказания к комбинированной терапии, рабочая группа рекомендует монотерапию.

**Нет данных о применении пероральных или ингаляционных простанаидов у пациентов, которым парентеральные простанаиды показаны, но их применение невозможно. Поэтому мы не имеем точных рекомендаций для этих пациентов.

***Трансплантация легких выходит за рамки этих рекомендаций. Доказательные данные по трансплантации легких у больных с ЛАГ не приведены.

Таблица 3. Доказательная база специфической терапии у ранее не получавших лечения пациентов с ЛАГ II ФК по ВОЗ [5]

| Эффективность | Амбризентан | Бозентан | Мацитентан | Силденафил | Тадалафил | Риоцигуат |
|--|--|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Сильная рекомендация, низкое качество доказательности | – | – | ✓ Сильная рекомендация, низкое качество доказательности | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | – | – | – | – | – | ✓ Консенсус экспертов |
| Увеличение времени до клинического ухудшения | – | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов | – | – | ✓ Консенсус экспертов |

Примечание. Парентеральные или ингаляционные простанаиды не следует назначать в качестве первого или второго препарата (консенсус экспертов).

Таблица 4. Доказательная база специфической терапии у ранее не получавших лечения пациентов с ЛАГ III ФК по ВОЗ [5]

| Эффективность | Амбризентан | Бозентан | Мацитентан | Силденафил | Тадалафил | Риоцигуат |
|--|--|---|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Сильная рекомендация, низкое качество доказательности | ✓ Сильная рекомендация, среднее качество доказательности | – | ✓ Сильная рекомендация, низкое качество доказательности | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | – | – | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов |
| Увеличение времени до клинического ухудшения | – | – | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов | – | ✓ Консенсус экспертов |
| Уменьшение связанных с ЛАГ госпитализаций в краткосрочный период | – | ✓ Слабая рекомендация, низкое качество доказательности | – | – | – | – |

Таблица 5. Доказательная база специфической терапии у пациентов с ЛАГ III ФК по ВОЗ и признаками быстрого прогрессирования или неблагоприятного прогноза заболевания [5]

| Эффективность | Постоянная терапия в/в эпопростенолом | Постоянная терапия в/в трепростинилом | Постоянная терапия п/к трепростинилом |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | ✓ Консенсус экспертов | – | – |

Пациентам с продолжающимся прогрессированием заболевания и/или маркерами неблагоприятного клинического прогноза несмотря на терапию одним или двумя пероральными препаратами рекомендуется дополнительная терапия парентеральными простанаидами:

| Эффективность | Постоянная терапия в/в эпопростенолом | Постоянная терапия в/в трепростинилом |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | ✓ Консенсус экспертов | – |

Пациентам, у которых сохраняется симптоматика на стабильных и адекватных дозах АРЭ или иФДЭ5, предлагается добавить:

| Эффективность | Ингаляционный илопрост | Ингаляционный трепростинил |
|--|--------------------------|---|
| Улучшение дистанции 6МХ | – | ✓ Слабая рекомендация, низкое качество доказательности |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | ✓ Консенсус экспертов | – |
| Увеличение времени до клинического ухудшения | ✓ Консенсус экспертов | – |

Таблица 6. Доказательная база специфической терапии у пациентов с ЛАГ IV ФК по ВОЗ [5]

| Эффективность | Постоянная терапия в/в эпопростенолом | Постоянная терапия в/в трепростинилом | Постоянная терапия п/к трепростинилом |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | ✓ Консенсус экспертов | – | – |

Таблица 7. Доказательная база специфической терапии у пациентов с неадекватным ответом на начальную терапию [5]

| <i>Пациентам, у которых сохраняется симптоматика на стабильных дозах АРЭ или иФДЭ5, предлагается добавить:</i> | | | |
|--|--------------------------|--|--|
| Эффективность | Ингаляционный илопрост | Ингаляционный трепростинил | |
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Сильная рекомендация, низкое качество доказательности | |
| <i>Пациентам, у которых сохраняется симптоматика на стабильных дозах в/в эпопростенола, предлагается:</i> | | | |
| Эффективность | Добавить силденафил | Дальнейшая титрация эпопростенола | |
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | ✓ Консенсус экспертов | |
| <i>Пациентам, у которых сохраняется симптоматика на стабильных дозах бозентана, амбризентана или ингаляционного простанаоида, предлагается добавить:</i> | | | |
| Эффективность | Риоцигуат | | |
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | | |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | ✓ Консенсус экспертов | | |
| Увеличение времени до клинического ухудшения | ✓ Консенсус экспертов | | |
| <i>Пациентам, у которых сохраняется симптоматика на стабильных дозах иФДЭ5 или ингаляционного илопроста, предлагается добавить:</i> | | | |
| Эффективность | Мацитентан | | |
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | | |
| Улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ | ✓ Консенсус экспертов | | |
| Увеличение времени до клинического ухудшения | ✓ Консенсус экспертов | | |
| <i>Для стабильных или симптоматичных пациентов, получающих амбризентан, предлагается:</i> | | | |
| Эффективность | Добавить тадалафил | | |
| Улучшение дистанции 6МХ | ✓ Консенсус экспертов | | |

Комбинированная терапия ЛАГ*Комбинация АРЭ с иФДЭ5*

Последовательная комбинированная терапия силденафилом и бозентаном. В РКИ COMPASS-2 при добавлении бозентана больным ЛАГ, получающим в качестве фоновой терапии силденафил, комбинированная первичная конечная точка (время до первого события заболеваемости или смертности) не достигнута, а дистанция 6МХ увеличилась в среднем на 21,8 м (95% ДИ 5,9–37,8; $p=0,0106$) [14]. Вследствие прироста дистанции 6МХ менее чем на 33 м рабочая группа CHEST пришла к выводу о недостатке доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать добавление бозентана к силденафилу в качестве последовательной комбинированной специфической терапии.

Начальная комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом. В РКИ AMBITION при убедительном достижении комбинированной первичной конечной точки (отношение рисков первого события клинического ухудшения 0,50; 95% ДИ 0,35–0,72; $p<0,001$) средняя дистанция

6МХ в получавшей комбинацию амбризентана и тадалафила группе увеличилась на 49 м против 24 м в объединенной группе, получавшей амбризентан или тадалафил в качестве монотерапии ($p<0,001$) [15]. Из-за наличия только одного исследования с пограничным приростом дистанции 6МХ рабочая группа CHEST «предлагает для ранее не получавших лечение больных ЛАГ II и III ФК по ВОЗ начальную комбинированную терапию амбризентаном и тадалафилом для улучшения дистанции 6МХ (слабая рекомендация со средним качеством доказательности)».

Последовательная комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом. В РКИ Y. Zhuang и соавт. при добавлении тадалафила к терапии амбризентаном средняя дистанция 6МХ увеличилась на 54,4 м (95% ДИ 30,2–80,1; $p<0,05$) при недостоверном (на 18,3 м; 95% ДИ 4,3–34,8) увеличении дистанции 6МХ в группе плацебо; прирост дистанции 6МХ в основной группе был достоверно больше, чем в контрольной ($p=0,042$), однако авторы не представили данные о ДИ [16]. Из-за наличия только одного

исследования с пограничным приростом дистанции 6МХ рабочая группа CHEST «предлагает для стабильных или симптоматичных пациентов с ЛАГ, получающих терапию амбризентаном, добавить тадалафил для улучшения дистанции 6МХ (слабая рекомендация с низким качеством доказательности)».

Комбинация АРЭ и иФДЭ5 с аналогами простаглицлина В РКИ FREEDOM-C2 при добавлении перорального трепростинила к базовой терапии АРЭ и/или иФДЭ5 дистанция 6 МХ достоверно не изменилась (увеличение на 10 м; 95% ДИ от -2 до -22 м; $p=0,089$) [17]. В настоящее время нет доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать последовательную комбинацию перорального трепростинила с АРЭ и/или иФДЭ5.

Дополнительная информация по комбинированной терапии

Добавление терапии к уже существующей и назначение начальной комбинированной терапии остается сложной проблемой. Чтобы понять, насколько начальная терапия была эффективна, необходимо учитывать ее продолжительность, соотношение ожидаемого и реального ответа на терапию, а также темпы прогрессирования заболевания. При всем субъективизме клинической оценки более объективным показателем остается переносимость физической нагрузки.

Как уже упомянуто в предыдущей версии рекомендаций CHEST [7], в имеющихся исследованиях по комбинированной терапии второй ЛАГ-специфический препарат добавлялся к фоновому с обязательным сохранением самого фонового препарата. При этом информация об эффективности фоновой терапии ни в одном из исследований не содержалась, обычно указывалось лишь, что «состояние пациентов было стабильным». Отсутствие улучшения или ухудшение состояния больных на фоне терапии может крыться не только в прогрессировании заболевания, но и в отсутствии клинической эффективности препарата или даже в его отрицательном воздействии, а также в комбинации этих факторов. Поэтому для обоснованного утверждения, что терапию действительно следует продолжать с сохранением фонового препарата, данных в настоящее время недостаточно. Возможно, целесообразно вообще заменить фоновый препарат на новый, как в недавно опубликованном открытом исследовании RESPITE [18]. Поскольку все ЛАГ-специфические препараты имеют потенциальные побочные эффекты и дорогостоящи, вопрос комбинированной терапии до сих пор остается пробелом научных знаний и клинической практики.

Согласно алгоритму CHEST-2019 (см. рисунок), у ранее не получавших лечения пациентов с ЛАГ II–III ФК в качестве стартовой должна рассматриваться комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом, если больного можно обеспечить и он не имеет противопоказаний к такой комбинации. Если пациента невозможно обеспечить (в РФ тадалафил не зарегистрирован) или имеются противопоказания к комбинации амбризентана и тадалафила, следует рассмотреть стартовую монотерапию любым из пероральных препаратов. Препаратом, влияющим на большинство клинических и функциональных исходов у ранее не получавших терапию пациентов с ЛАГ II–III ФК, является риоцигуат (см. табл. 3 и 4).

У пациентов с ЛАГ III ФК при наличии быстрого прогрессирования или неблагоприятного прогноза заболевания, а также у пациентов с ЛАГ IV ФК необходима комбинированная терапия с включением парентеральных простаноидов, если пациента можно обеспечить, у него нет противопоказаний и он не против получать парентеральные простаноиды (см. рисунок, табл. 5 и 6). Если пациента не-

возможно обеспечить (в РФ простаноиды для внутривенного и подкожного введения не зарегистрированы), пациент имеет противопоказания или не желает получать парентеральные простаноиды, следует рассмотреть комбинированную терапию с включением ингаляционных или пероральных простаноидов.

В связи с этим одобренный в РФ ингаляционный илопрост предлагается применять для комбинированной терапии пациентам с ЛАГ III ФК и признаками быстрого прогрессирования или неблагоприятного прогноза заболевания, у которых сохраняется симптоматика на стабильных и адекватных дозах АРЭ или иФДЭ5 (см. табл. 5).

У больных с неприемлемым клиническим статусом на терапии одним или двумя препаратами предлагается добавить второй или третий препарат (см. рисунок). При этом симптоматичным больным, находящимся на терапии АРЭ или иФДЭ5, предлагается добавить ингаляционный илопрост или трепростинил; симптоматичным больным, находящимся на терапии эпопростенолом, – добавить сиденафил или продолжить титрацию эпопростенола; симптоматичным больным, находящимся на терапии бозентаном, амбризентаном или ингаляционными простаноидами, – добавить риоцигуат, а симптоматичным больным, находящимся на терапии иФДЭ5 или ингаляционными простаноидами, – добавить мацитентан. Симптоматичным больным, находящимся на терапии амбризентаном, предлагается добавить тадалафил (см. табл. 7).

Пациентов с ЛАГ III–IV ФК и неадекватным ответом на максимальную медикаментозную терапию предлагается рассматривать в качестве кандидатов на трансплантацию легких (см. рисунок).

Паллиативная помощь и поддерживающая терапия

Паллиативная помощь

Эффективность паллиативной медицины становится все более очевидной. Несмотря на отсутствие клинических исследований по паллиативной помощи у пациентов с ЛАГ, рабочая группа CHEST «предлагает включить паллиативную помощь в комплекс терапии ЛАГ (консенсус экспертов, не градулируемый уровень)».

Реабилитация

Раздел реабилитации представлен в рекомендациях ESC/ERS [1, 2] на основе некоторых исследований [19–22]. Однако эксперты CHEST не нашли исследований, посвященных непосредственно реабилитации у взрослых с ЛАГ.

Физические тренировки

Два исследования по физическим тренировкам у больных с ЛГ [23, 24] включены в систематический обзор [25]. При этом данные о 36 пациентах с ЛГ 1-й группы (ЛАГ) были низкого качества.

Тренировка дыхательной мускулатуры

В РКИ M. Saglam и соавт. [26] показано достоверное увеличение дистанции 6МХ в группе с тренировкой дыхательной мускулатуры (с 426,9±97,8 до 476,4±90,1 м; $p=0,001$) при отсутствии изменений в контрольной группе (с 357,2±137,2 до 334,0±12,6 м; $p=0,109$). Различия между группами было достоверным ($p<0,001$), однако не было исключено влияние на результат исходного различия между группами. Рабочая группа CHEST «предлагает включать пациентов с ЛАГ в программы контролируемой физической активности как часть комплексной терапии (консенсус экспертов, не градулируемый уровень)».

Антикоагулянтная терапия

Рассмотрев четыре различных исследования антикоагулянтов у больных ЛАГ [27–30], рабочая группа CHEST в настоящее время не может дать рекомендаций относительно их применения.

Дезагрегантная терапия

Рассмотрев одно РКИ по применению аспирина и симвастина у получающих фоновую терапию больных с ЛАГ [31], комитет CHEST пришел к выводу о недостатке доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать дезагрегантную терапию в настоящее время.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Рассмотрев одно ретроспективное исследование по применению селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у больных ЛАГ [32], рабочая группа CHEST пришла к выводу о том, что доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать или не рекомендовать эту группу препаратов.

Дополнительная информация

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозной терапии ЛАГ, все еще существует значительное число больных, которые не адекватно отвечают или не переносят максимальное медикаментозное лечение. Для этих пациентов методом выбора остается трансплантация легких, или комплекса сердце–легкие.

Согласно действующим рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких, для улучшения результатов трансплантации целесообразна ранняя консультация и постановка в лист ожидания.

Обсуждение

В обновленной, четвертой, версии рекомендаций CHEST [5] данные о новых ЛАГ-специфических препаратах и новых РКИ добавлены к третьей версии документа [7]. При этом оценка уровня рекомендаций проводилась по обновленной шкале CHEST, основанной на шкале GRADE [5, 9, 10].

Согласно материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018) [3], к настоящему времени опубликовано 41 РКИ ЛАГ-специфических препаратов. При этом в 21 исследовании монотерапия сравнивалась с плацебо, в 18 – последовательная комбинированная терапия (второй препарат добавлялся к фоновому) сравнивалась с монотерапией (плацебо и фоновый препарат) и в двух – начальная двойная комбинированная терапия сравнивалась с начальной монотерапией.

В материалах 6-го Всемирного симпозиума подчеркивается, что важной эволюционной вехой дизайна РКИ в последние годы стала замена первичных конечных точек исследований с традиционной дистанции 6МХ, отражающей краткосрочный эффект терапии, на комбинированные первичные конечные точки, отражающие прогрессирование ЛАГ и долгосрочный терапевтический эффект [3, 33]. Необходимость использовать в РКИ отражающие долгосрочные результаты первичные конечные точки отмечена еще 4-м Всемирным симпозиумом по ЛГ (Дана Поинт, 2008) «для повышения качества доказательности эффективности ЛАГ-специфических препаратов» [34].

С целью унификации данных всех РКИ при подготовке предыдущей версии рекомендаций CHEST [7] рабочая группа выбрала в качестве стандартизирующих показателей изменение на фоне терапии дистанции 6МХ, улучшение ФК ЛАГ по ВОЗ и увеличение времени до клинического ухудшения (комбинированная конечная точка ряда клинических исследований). Однако при определении уровня рекомендаций для вновь зарегистрированных препаратов (селексипага и перорального трепростинила), а также для комбинированной терапии по данным исследований (AMBITION, COMPASS-2, FREEDOM-C2 и Y. Zhuang и соавт.) эксперты обновленной версии реко-

мендаций CHEST не учитывали достижение комбинированных первичных конечных точек исследований. Это решение принято из-за различий в составных показателях комбинированных конечных точек (включающих смертность и различные показатели прогрессирования ЛАГ) в каждом из упомянутых исследований, а также из-за небольшого числа самих исследований. Для «извлечения» данных из исследований AMBITION и GRIPHON рабочая группа CHEST в качестве стандартизирующего показателя использовала дистанцию 6МХ, причем минимально значимым ее увеличением считали 33 м [5, 6]. Это решение привело к тому, что стартовая комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом в сравнении со стартовой монотерапией каждым из этих препаратов у ранее не получавших терапии пациентов с ЛАГ II–III ФК приобрела уровень «слабой рекомендации со средним качеством доказательности». Кроме того, оказалось недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать или не рекомендовать в настоящее время селексипаг.

В материалах 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ указывается, что отсутствие прямой корреляции между отражающими прогрессирование ЛАГ комбинированными первичными конечными точками и дистанцией 6МХ подтверждает невозможность оценки с помощью дистанции 6МХ долгосрочных результатов лечения [33]. Среди других перспективных первичных конечных точек будущих РКИ на 6-м Всемирном симпозиуме предложено даже «время до достижения клинического улучшения».

Представляется, что использование дистанции 6МХ экспертами CHEST для «извлечения» данных из исследований AMBITION и GRIPHON, позволив в известной степени унифицировать эти исследования, одновременно стало и шагом назад. Также этот подход вступил в диссонанс с использованием «времени до клинического ухудшения» в предыдущих версиях рекомендаций CHEST.

С другой стороны, по-своему уникальный, основанный на систематическом обзоре подход CHEST позволил обратить внимание на некоторые аспекты комбинированной терапии, которые ранее не служили предметом дискуссии. В частности, был сделан вывод о недостатке в настоящее время научных данных для обоснованного продолжения последовательной комбинированной терапии с сохранением фонового препарата. Кроме того, обсуждена возможность замены фонового препарата на новый, как в недавно опубликованном открытом исследовании RESPITE [18].

В исследовании RESPITE впервые показана клиническая возможность, а также благоприятный профиль безопасности и эффективности (повышение дистанции 6МХ в среднем на 31±63 м; 95% ДИ 13–49 м; $p=0,0010$, достоверное улучшение ФК ЛАГ, некоторых биохимических и гемодинамических показателей) замены иФДЭ5 на риоцигуат у больных ЛАГ [18, 35, 36]. Целесообразность замены иФДЭ5 на риоцигуат продолжает оцениваться в РКИ REPLACE [37].

В целом, как подчеркивается в документе CHEST, все ЛАГ-специфические препараты имеют потенциальные побочные эффекты и дорогостоящи, а вопрос комбинированной терапии до сих пор остается пробелом в научных знаниях и клинической практике.

Безусловным достижением рекомендаций CHEST-2019 является появление алгоритма лечения и удобное суммирование всех постулатов в таблицах.

Конфликт интересов:
статья написана при поддержке компании «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie 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;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
- Galie 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 Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
- Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018
- Легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2016. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text> [Pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text> (In Russ.)].
- Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565-86. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030
- McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013.
- Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(2):449-75. doi: 10.1378/chest.14-0793
- Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):46-64 [Martyniuk TV, Chazova IE. Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):46-64 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082x_13.2.46-64
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
- Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
- Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874-80. doi: 10.1183/09031936.00137511
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33. doi: 10.1056/nejmoa1503184
- Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(5):624-33. doi: 10.1161/circulationaha.112.124388
- McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):405-13. doi: 10.1183/13993003.02044-2014
- Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/nejmoa1413687
- Zhuang Y, Jiang B, Gao H, Zhao W. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(6):507-12. doi: 10.1038/hr.2014.28
- Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2013;144(3):952-8. doi: 10.1378/chest.12-2875
- Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016
- Chia KS, Wong PK, Faux SG, et al. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Intern Med J*. 2017;47(4):361-9. doi: 10.1111/imj.13159
- Inagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. *Respir Investig*. 2014;52(6):357-64. doi: 10.1016/j.resinv.2014.07.002
- Zafir B. Exercise training and rehabilitation in pulmonary arterial hypertension: rationale and current data evaluation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2013;33(5):263-73. doi: 10.1097/hcr.0b013e3182a0299a
- Ganderton L, Jenkins S, Gain K, et al. Short term effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2011;11:25. doi: 10.1186/1471-2466-11-25
- Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2013;107(5):778-84. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.006
- Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37(1):35-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehv337
- Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011285. doi: 10.1002/14651858.cd011285.pub2
- Saglam M, Arıkan H, Vardar-Yagli N, et al. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(3):198-206. doi: 10.1097/hcr.000000000000117
- Ezedunukwe IR, Enuh H, Nfonoyim J, Enuh Collins U. Anticoagulation therapy versus placebo for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD010695. doi: 10.1002/14651858.cd010695.pub2
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPEN). *Circulation*. 2014;129(1):57-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526
- Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132(25):2403-11. doi: 10.1161/circulationaha.115.018435
- Kang BJ, Oh Y-M, Lee S-D, Lee JS. Survival benefits of warfarin in Korean patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med*. 2015;30(6):837-45. doi: 10.3904/kjim.2015.30.6.837
- Kawut SM, Bagiella E, Lederer DJ, et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASASTAT. *Circulation*. 2011;123(25):2985-93. doi: 10.1161/circulationaha.110.015693
- Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(5):370-4. doi: 10.1016/j.pupt.2006.01.001
- Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). pii: 1801908. doi: 10.1183/13993003.01908-2018
- McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S97-S107. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.007
- Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. *Системные гипертензии*. 2018;15(2):72-6 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):72-6 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-082x_2018.2.72-76
- Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и сildenaфил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология*. 2016;26(1):85-91 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Riociguat and sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension: similarities and differences. *Pulmonology*. 2016;26(1):85-91 (In Russ.)].
- REPLACE. Riociguat replacing PDE-5i therapy evaluated against continued PDE-5i therapy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02891850.

Поступила 20.08.2019