

## Белодробна хипертония (част 2)

Д-р Борислав Георгиев,<sup>1</sup> г-р Елена Костова,<sup>1</sup> г-р Атанас Златев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национална кардиологична болница, <sup>2</sup>СБАЛБ „Света София“

### Терапевтичен алгоритъм, базиран на медицината на доказателствата

Терапията на БАХ претърпя значително развитие през последните десет години, отчасти поради разкриването на патофизиологичните механизми на заболяването и появата на медикаменти, повлияващи ключови звена в патофизиологичните пътища. Терапевтичният алгоритъм е разработен от АССР, European Society of Cardiology и експерти от третия световен симпозиум на Pulmonary Hypertension, проведен във Венеция, Италия, през 2003 г.<sup>1, 2, 3</sup> Тези препоръки са базирани на данни, получени предимно от проучвания с пациенти с идиопатична БАХ и БАХ, асоциирана със съединително-тъканно заболявания и анорексигени. Тези данни не могат да бъдат директно екстраполирани към белодробната хипертония, включително формите, свързани с левостранно сърдечно заболяване и хипоксемична белодробна болест, както и другите форми на БАХ от група I на СЗО.

Терапевтични цели при БАХ са подобрене на симптоматиката (обичайно преобладава диспнеята), повишение на функционалния капацитет (оценен обективно чрез 6-минутния тест с ходене – 6MW-тест), понижние на белодробното артериално налягане, нормализиране на сърдечния дебит, превенцията на прогресията и обратното развитие на болестта, понижние на необходимостта от терапия, честотата на хоспитализациите и белодробната трансплантация и не на последно място удължение на продължителността на живота.

### Общи мероприятия

По отношение на физическото натоварване съществуват противоречиви мнения, но се препоръчва аеробна активност с ниска степен, като ходене. В проучване, включващи 30 пациенти на оптимална терапия, програмата за физическо натоварване с продължителност 15 седмици води до подобрене на резултатите от 6MW-теста, повишение на качеството на

живот, подобрене на функционалния клас и пиковата кислородна консумация.

Препоръчва се пациентите да избягват тежките физически натоварвания, тъй като могат да доведат до хипоксемична белодробна вазоконстрикция и синкоп. При някои пациенти може да е необходима и допълнителна добавка на кислород. Тъй като не се разполага с данни от клинични проучвания, се препоръчва добавка на кислород при пациентите с кислородна сатурация <90%.

Препоръчва се диетата с ограничение на приема на натрий (<2400 mg дневно), която е особено важна за поддържане на плазменния обем при пациенти с деснокамерна недостатъчност. Препоръчват се и рутинните имунизации – напр. срещу грип, пневмококова пневмония и др.

Хемодинамичните флукуации при бременност, раждане и в следродилния период имат потенциално негативен ефект при пациентите с БАХ. Някои проучвания показват честота на майчината смъртност, възлизаща на 30-50%. Според настоящите препоръки бременността трябва да бъде избягвана или финализирана на по-ранен етап при жени с БАХ. Естроген-съдържащите контрацептивни средства повишават риска от венозен тромбемболем, поради което се препоръчват ниско-дозовите препарати в комбинирана терапия с варфарин. Методи на избор са и бариерните методи за контрацепция и хирургичната стерилизация.

### Основна терапия

Няколко медикамента се използват обичайно в терапията на БАХ, въпреки относително малкото налични данни от контролирани проучвания. Приложението на антикоагуланти е изследвано в 3 неконтролирани наблюдателни проучвания при пациенти с първична идиопатична БАХ, 1 проспективно и 2 ретроспективни проучвания.<sup>4, 5, 6</sup> Наблюдавано е подобрене на преживяемостта при терапия с варфарин. Препоръчва се антикоагулация с варфарин, титриран до INR 1.5-2.5, при пациенти с идиопатична БАХ. Малко данни съществуват като

препоръки за медикаментозно лечение на асоцираните форми на БАХ. Препоръчва се приложение на антикоагуланти при пациенти с по-напреднал стадий на болестта, както и при пациентите на продължителна интравенозна терапия, при липсата на други контраиндикации. Приложението на диуретик е индицирано при деснокамерно свръхобременяване, което обикновено се проявява с повишено югуларно венозно налягане, отоци по голните крайници и подуване на корема. В някои случаи е необходимо венозно приложение на диуретици. Необходимо е стриктно мониториране на серумните електролити и бъбречната функция. Тъй като хипоксемията е мощен механизъм за белодробна вазоконстрикция, повечето експерти препоръчват добавяне на кислород за поддържане на нивото на сатурация >90%. Резултати от едно проучване демонстрират, че интравенозното приложение на дигоксин води до умерено повишение на сърдечния дебит и понижение на плазменото ниво на норадреналина при пациенти с идиопатична БАХ.<sup>7</sup> Дигоксин понякога се прилага при пациентите с десностранна сърдечна недостатъчност и нисък сърдечен дебит и при пациенти с предсърдни аритмии.

### Калциеви антагонисти

Проучване с калциеви антагонисти при пациенти с идиопатична БАХ с позитивен отговор към вазодилатативния тест показва 95% 5-годишна смъртност. Настоящата дефиниция на острия отговор включва понижение на средното белодробно артериално налягане с  $\geq 10$  mmHg или до абсолютна стойност  $\leq 40$  mmHg без понижение на сърдечния дебит. Процентът на пациентите, отговарящи позитивно на този тест, е много нисък; те могат да бъдат лекувани с калциеви антагонисти и трябва да бъдат стриктно мониторираны по отношение на ефектите на терапията. Ако терапията с калциеви антагонисти не води до подобрене на функционалния клас – до I или II, не може да се приеме, че пациентът отговаря на терапията в дългосрочен план и трябва да бъде назначена допълнителна или алтернативна терапия. Най-често използваните калциеви антагонисти са дългодействащите – нифедипин, дилтиазем, амлодипин. Поради негативния си инотропен ефект верапамил трябва да бъде избягван.

### Простаноиди

Простациклиновата продукция е редуцирана при пациенти с БАХ, което води до понижение на нивото на простациклин  $I_2$  – вазодилататор с антипролиферативни свойства. Простаноидите са класически медикаменти за терапия на

БАХ. Основните представители на групата са енопростенол, трепростинил и илопрост.

#### *Енопростенол*

Интравенозното приложение на енопростенол подобрява функционалния клас, физическия капацитет, хемодинамиката и преживяемостта при идиопатична БАХ. Едно отворено, рандомизирано проучване, включващо 81 пациенти с идиопатична БАХ и функционален клас III и IV, демонстрира сигнификантно подобрене на физическата активност (оценена чрез 6MWT-тест) – повишение на резултата с 32 метра в групата на енопростенол спрямо повишение с 15 метра в групата на конвенционална терапия, а така също и подобрене на хемодинамичните параметри и качеството на живота.<sup>8</sup> Дългосрочни наблюдационни проучвания са потвърдили дълготрайните ефекти на интравенозната терапия с енопростенол при пациенти с идиопатична БАХ. В проучване, включващо 178 пациенти с идиопатична БАХ и функционален клас III-IV, Sitbon et al.<sup>9</sup> съобщават за повишена преживяемост при интравенозна терапия с енопростенол на 1, 2, 3 и 5 година – съответно 85%, 70%, 63% и 55%, в сравнение с контроли. Изследователите установяват подобрене на функционалния клас, повишение на физическия капацитет и хемодинамичните параметри.

Интравенозната терапия с енопростенол е изследвана и при пациенти с БАХ при болни със склеродермия. Резултатите от мултицентрово, отворено, рандомизирано проучване показваха изразено повишение на физическата издръжливост с 46 метра в групата на енопростенол в сравнение с понижено с 48 метра при конвенционална терапия) и подобрене на хемодинамичните параметри, но без промяна върху смъртността след 12-седмична терапия.<sup>10</sup> Много проучвания съобщават благоприятни резултати от терапията с енопростенол при пациенти с БАХ, асоцирана с други заболявания.

Енопростенол се прилага под формата на непрекъсната интравенозна инфузия. Всеки пациент трябва да научи техниката на стерилна подготовка на медикамента, техниката за работа с амбулаторна инфузионна помпа и поддръжка на централния венозен катетър. Интравенозната терапия обикновено се започва в болница при доза 2 ng/kg/min и дозата се ажустира в зависимост от влиянието ѝ върху симптомите на БАХ и страничните ефекти на медикамента. Дозата силно се влияе от индивидуални фактори, но повечето експерти смятат, че дозата трябва да бъде в терапевтичния интервал 25–40 ng/kg/min при моно-

терапия. Хроничното свръхдозироване понякога води до намален сърдечен дебит и може да има негативни ефекти. Най-честите странични ефекти включват главоболие, челюстни болки, еритем, гадене, кожни обриви, мускуло-скелетни болки. Преустановяването на инфузията и инфекциозните заболявания могат да бъдат живота-застрашаващи. Терапията с епопростенол трябва да бъде ограничена до центрове със специалисти, подготвени за приложението на медикамента и интерпретацията на резултатите от терапията.

#### *Трепростинил*

Трепростинил е стабилен простаноид с полуживот около 4.5 часа – първият изследван медикамент с подкожно приложение в 12-седмично, плацебо-контролирано, мултицентрово, рандомизирано проучване, включващо 470 пациенти с БАХ функционален клас II, III или IV. Терапията с трепростинил, приложен подкожно, води до умерено, но сигнификантно повишение с 16 метра при 6MW-тест в групата на трепростинил в сравнение с плацебо, като ефектът е дозо-зависим. Странични ефекти от приложението на медикамента са еритем на мястото на подкожно приложение при 85% от пациентите, главоболие, диария, кожни обриви и гадене. Food and Drug Administration (FDA) одобри трепростинил през 2002 г. за терапия на БАХ функционален клас II, III и IV.

Интравенозната терапия с трепростинил е изследвана в отворено, неконтролирано проучване. Tarson et al.<sup>11</sup> съобщават за подобрене с 82 метра (от 319±22 метра до 400±26 метра,  $p=0.001$ ) на 6MW-теста при 16 пациенти с БАХ функционален клас III или IV на монотерапия с трепростинил.

През 2004 г. FDA одобри интравенозното приложение на трепростинил при пациенти с БАХ функционален клас II, III и IV, които имат непоносимост към подкожното приложение на медикамента. Интравенозното приложение на трепростинил има странични ефекти, подобни на тези на епопростенол. Наскоро се появиха съобщения, че интравенозната терапия с трепростинил повишава риска за възникване на кръвни инфекции, предимно с Грам-негативни микроорганизми. Инфектирането на катетъра може да бъде живота-застрашаващо. Общата честота на развитие на инфекции при терапия с трепростинил е сигнификантно по-висока от тази при терапия с епопростенол (честотно отношение 2.57, 95% доверителен интервал: 1.81-3.64), с повишена честота на Грам-негативната бактериемия. От клинично значение е

емпиричният избор на антибиотици при пациентите със суспектна бактериемия. Приложението на медикамента трябва да бъде ограничено до центрове, разполагащи с квалифицирани специалисти.

#### *Илопрост*

Илопрост е простаноид, който може да бъде прилаган в аерозолна форма. Терапията с медикамента е изследвана в 12-седмично, мултицентрово, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване, включващо 207 пациенти с идиопатична БАХ функционален клас III и IV, БАХ, асоциирана със склеродермия или медикаменти, потискащи апетита, или белодробна хипертония, свързана с иноперабилна хронична тромбемболична болест.<sup>12</sup> Това проучване изследва композитен критерий, включващ подобрене на функционалния клас с поне 1 степен и подобрене на 6MW-теста в покой с поне 10% при липса на влошаване на клиничната симптоматика. 16.8% от пациентите на терапия с илопрост достигнаха композитния критерий в сравнение с 4.9% от пациентите на плацебо ( $p=0.007$ ). Наблюдава се подобрене с 36 метра при 6MW-тест ( $p=0.004$ ). Това се дължи както на подобрене в групата на активна терапия, така и на влошаване в плацебо-групата. По отношение на дългосрочния изход от монотерапията с илопрост съществуват противоречиви данни. В проучване, включващо 24 пациенти с идиопатична БАХ на терапия с илопрост, Ноерер et al.<sup>13</sup> съобщават за подобрене на физическата издръжливост и хемодинамичните параметри на 1 година. Opitz et al.<sup>14</sup> съобщават за честота на преживяемост без инциденти при пациенти с идиопатична БАХ на 1, 2 и 3 година съответно 53%, 29% и 20%. Обичайни странични ефекти на инхалационната терапия с илопрост са кашлица, главоболие, еритем и челюстна болка. Илопрост е одобрен от FDA през 2004 г. при БАХ функционален клас III и IV.

#### **Ендотел-рецепторни антагонисти**

Ендотелин-1 е вазоконстриктор и гладкомускулен митоген, който може да доведе до развитието на БАХ. Терапията на БАХ чрез ендотелин-рецепторна блокада е обещаващ подход, чиято ефективност е потвърдена от доказателства за патогенетичната роля на ендотелин-1 при БАХ.

#### *Босентан*

Ефектите на терапията с босентан при БАХ са изследвани в относително малко, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано

проучване, изследващо 32 пациенти с БАХ функционален клас III и IV или асоциирана със склеродермия, рандомизирани към терапия с босентан спрямо плацебо (отношение 2:1).<sup>15</sup> След 12-седмичен период се установява подобрене със 70 метра при 6MW-теста (от  $360 \pm 19$  метра в началото до  $430 \pm 14$  метра на 12 седмици;  $p < 0.05$ ). Средната промяна спрямо изходната стойност е с 51 метра с босентан в сравнение с 6 метра при плацебо. Средната разлика между терапевтичните рамена при 6MW-теста е  $76 \pm 31$  метра в полза на босентан (95% доверителен интервал: 12-139;  $p = 0.021$ ). Терапията с босентан подобрява сърдечния индекс и редуцира средното белодробно артериално налягане и белодробната съдова резистентност, а така също и подобрява функционалния клас. Второ двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване оценява терапията с босентан при 213 пациенти с БАХ функционален клас III или IV по СЗО (идиопатична или асоциирана със съединително-канна болест), рандомизирани към терапия с плацебо или босентан 125 или 250 mg два пъти дневно за минимален период от 16-седмици ( $62.5$  mg два пъти дневно за 4 седмици).<sup>16</sup> Първичен критерий на проучването е промяната на физическия капацитет (оценена чрез 6MW-тест), а вторични критерии – промяната на индекса на Борг за оценка на диспнеята, функционален клас по СЗО и периода от рандомизацията до клиничното влошаване на симптоматиката. След 16-седмична терапия с босентан се установява подобрене с 36 метра при 6MW-тест, докато в групата на плацебо се наблюдава влошаване (с 8 метра), а разликата между двете групи възлиза на 44 метра в полза на босентан (95% доверителен интервал: 21-67 m,  $p = 0.0002$ ). Плацебо-коригираното подобрене на физическия капацитет за одобрената от FDA доза от 125 mg двукратно дневно е 35 метра. Това е първото проучване, оценяващо времето до влошаване на клиничната симптоматика. То се дефинира като времето до настъпване на смърт, белодробна трансплантация, хоспитализация по повод на белодробна хипертония, липса на подобрене на клиничните симптоми или влошаване, водещо до преустановяване на терапията с епопростенол, или предсърдна септостомия. Рискът от влошаване на клиничната симптоматика при терапия с босентан се понижава в сравнение с плацебо ( $p = 0.0015$ ). В групата на босентан е повишена честотата на чернодробна дисфункция (дефинирана като повишение на нивото на аланин-аминотрансферазата и/или аспартат-аминотрансферазата), синкоп и еритем. Чернодробната дисфункция

е дозо-зависима, по-често наблюдавана като страничен ефект при терапията с висока доза босентан (250 mg двукратно дневно) в сравнение с ниско-дозова терапия (125 mg двукратно дневно) – съответно 14% спрямо 5%.

Наскоро са публикувани данни за дългосрочната терапия с босентан. McLaughlin et al.<sup>17</sup> съобщават, че терапията с босентан, с добавка на груг медукамент при необходимост, е асоциирана с преживяемост 96% към 1 година и 89% към 2 година. Към края на 1 и 2 година съответно 85% и 70% от пациентите на монотерапия с босентан са били живи. Подобни стойности за преживяемостта - 90% и 87% съответно за 1 и 2 година, съобщава ретроспективен анализ; 44% от пациентите обаче са се нуждаели от терапия с простаноид въз основа на предефинирани клинични критерии. Sitbon et al. сравняват преживяемостта при пациенти с идиопатична БАХ функционален клас III, лекувани с босентан, с предходни данни за подобна група пациенти на терапия с епопростенол. Основните характеристики за 139 пациенти на терапия с босентан и 346 пациенти на терапия с епопростенол показват, че кохортата на епопростенол има по-тежка степен на изява на заболяването. Каплан-Майеровата крива на преживяемостта към 1 и 2 година показва стойности 97% и 91% за босентан и 91% и 84% за епопростенол.

Терапията с босентан е оценена и от Galie et al.<sup>18</sup> при 56 пациенти с БАХ функционален клас III и синдром на Айзенменгер в мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано и плацебо-контролирано проучване – BREATHE-5 (Tacleer [Bosentan] in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Related to Eisenmenger Physiology). Пациентите са рандомизирани към босентан и плацебо в отношение 2:1 за 16-седмичен период. Босентан не влошава кислородната сатурация и, в сравнение с плацебо, редуцира индекса на белодробната съдова резистентност, понижава средното белодробно артериално налягане и повишава физическия капацитет. Четирима пациенти са преустановили терапията си поради странични ефекти - 2 (5%) в групата на босентан и 2 (12%) в плацебо-групата. Има данни, че босентан подобрява клиничния статус на пациенти с БАХ и HIV-инфекция, а предварителни данни показват благоприятни ефекти на терапията с босентан при пациенти с неоперабилна хронична тромбемболична белодробна болест в ранен стадий. Наскоро терапията с босентан бе изследвана и при пациенти с БАХ с леко изразена симптоматика или функционален клас II. В това проучване 168 пациенти (с идиопатична БАХ, фамилна белодробна артериална

хипертония, БАХ, асоциирана със съединително-тъканна болест или употреба на анорексигени, HIV, вродено сърдечно заболяване) са рандомизирани към терапия с босентан и плацебо за 26-седмичен период. Наблюдава се сигнификантно подобрене по отношение на единия първичен критерий на проучването – промяна в белодробната съдова резистентност, но не и за другия – резултатите от 6MW-теста. Установява се и подобрене на вторичния критерий – времето до настъпване на клинично влошаване на състоянието. Профилът на страничните ефекти на босентан е подобен на този от предходни проучвания.

Босентан понастоящем се прилага широко при пациенти с БАХ. FDA изисква ежемесечен контрол на чернодробните функционални тестове и 3-месечен контрол на хематокрита. Освен възможна хепатотоксичност, други странични ефекти на терапията могат да бъдат анемия и развитие на отоци. Терапията с босентан повлиява хормоналната контрацепция и се препоръчва използването на бариерни контрацептивни методи. От особено значение е фактът, че босентан има потенциален тератогенен ефект. Има данни, че ендотелиновите антагонисти могат да предизвикат тесникуларна атрофия и безплодие при мъжете. Младите мъже, нуждаещи се от терапия с тези медикаменти, трябва да бъдат информирани за тези потенциални рискове преди началото на терапията.

#### *Ситаксентан*

Ситаксентан има по-висока селективност към ET<sub>A</sub>-рецепторите. В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване - STRIDE-1 (Sitaxsentan to Relieve Impaired Exercise) - пациенти с функционален клас II, III и IV по NYHA и идиопатична БАХ, БАХ, асоциирана със съединително-тъканно заболяване или БАХ, свързана с вроден системно-пулмонарен шънт, са рандомизирани към терапия със ситаксентан 100 mg веднъж дневно перорално, ситаксентан 300 mg веднъж дневно перорално или плацебо. 12-седмичната терапия със ситаксентан подобрява физическия капацитет, оценен чрез 6MW-тест, и функционалния клас. Честотата на чернодробната дисфункция е по-ниска при доза 100 mg – установява се повишение на нивото на аминотрансферазите (по-високо от 3 пъти над нормата) при 3% от пациентите в плацебо-групата, 0% за групата на ситаксентан 100 mg и 10% за ситаксентан 300 mg.

В по-ранно пилотно проучване терапията

със ситаксентан в по-висока доза показва асоциация с развитие на хепатит с фатален изход.<sup>19</sup> Най-честите странични ефекти по отношение на лабораторните показатели са повишение на INR или протромбиновото време, свързано с инхибиторния ефект на ситаксентан върху CYP2C9 P450 – основният ензим, включен в метаболизма на варфарин.

Употребата на ситаксентан е одобрена в Европейския съюз, Канада и Австралия, но не и в САЩ.

#### *Амбрисентан*

Амбрисентан е относително селективен антагонист на ET<sub>A</sub>-рецепторите. В проучване от фаза 2 е изследвана ефективността и сигурността на терапията с амбрисентан в различна доза при пациенти с БАХ.<sup>20</sup> В това двойно-сляпо проучване 64 пациенти с идиопатична БАХ или БАХ, асоциирана със съединително-тъканна болест, употреба на анорексигени или HIV-инфекция, са рандомизирани към интравенозна терапия с амбрисентан 1, 2.5, 5 или 10 mg веднъж дневно за 12-седмичен период. Резултатите от 6MW-теста се подобряват спрямо изходните стойности (+36.1 метра, p<0.0001) при терапия с амбрисентан, като подобренето е подобно по степен за всяка от терапевтичните групи (от +33.9 до +38.1 метра). Страничните ефекти като правило не са свързани с дозата, включително повишението на серумното ниво на трансаминазите трикратно над нормата (честота 3.1%).

Амбрисентан е одобрен от FDA през 2007 г. за терапия на БАХ функционален клас II и III. Ендотелиновите рецепторни антагонисти притежават класов страничен ефект – хепатотоксичност и тератогенност. Необходим е ежемесечен контрол на чернодробните функционални тестове, ежемесечен тест за бременност при жените и периодично проследяване на хемоглобина. Други странични ефекти на терапията са развитие на отоци по долните крайници, най-чести (29%) и с най-изразена тежест при пациенти над 65-годишна възраст, и назална конгестия. Предупрежденията по отношение на контрацепцията и тесникуларната атрофия са същите, както и при босентан.

#### **Фосфодиестеразни инхибитори**

Вазодилатативният ефект на азотния оксид зависи от способността му да повишава и поддържа високо нивото на цГМФ в съдовата мускулатура. NO активира гуанилат-циклазата, която продуцира цГМФ. цГМФ предизвиква релаксация на мускулатурата, но ефектът е крат-

котраен поради бързото разграждане на цГМФ от фосфодиестеразите. Фосфодиестераза 5 (ФДЕ-5) хидролизира цАМФ и цГМФ, блокирайки техните вътреклетъчни сигнални пътища. Следователно инхибиторите на ФДЕ-5, като силденафил и тадалафил, могат да удължат ефектите на тези вазодилатативни (а вероятно и антипролиферативни) циклични нуклеотиди.

#### *Силденафил*

Силденафил е специфичен инхибитор на ФДЕ-5, който се използва в терапията на еректилна дисфункция. Проучването SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, включващо 278 пациенти с БАХ (идиопатична БАХ или БА, асоциирана със съединителнотъканно заболяване или с вроген системно-пулмонарен шънт), рандомизирани към терапия със силденафил (20, 40 или 80 mg, перорално, 3 пъти дневно) или плацебо за 12-седмичен период.<sup>21</sup> Наблюдавано е повишение на физическата активност (оценена чрез 6MW-тест) спрямо изходните стойности във всички групи на терапия със силденафил, като коригираните спрямо плацебо стойности са 45, 46 и 50 метра съответно за дозите на силденафил 20, 40 и 80 mg ( $p < 0.001$  за всички). Изглежда, че тези ефекти са изцяло свързани с активната терапия, тъй като се наблюдават твърде малки промени при 6MW-теста в плацебо-групата. Силденафил във всички дози редуцира средното белодробно артериално налягане и подобрява функционалния клас. Честотата на влошаване на клиничната симптоматика не се различава сигнификантно между групите на силденафил и плацебо. Дългосрочните данни (налични само за терапия със силденафил в доза 80 mg 3 пъти дневно) при 222 пациенти след 1-годишна монотерапия показват подобрене на физическата активност при оценка с 6MW-тест (с 51 m).

Одобрената от FDA доза на силденафил за терапия на БАХ е 20 mg, перорално, 3 пъти дневно. Странични ефекти на терапията със силденафил са главоболие, еритем, диспепсия и епистаксис.

#### *Тадалафил*

Друг ФДЕ-инхибитор с продължително действие – тадалафил, в момента се изследва в клинични проучвания. Както и силденафил, тадалафил е одобрен от FDA за терапия на еректилна дисфункция. В момента продължават проучвания на медикамента при пациенти с БАХ. След приключването на проучването PHIRST

(Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil) FDA одобри през май 2009 г. регистрацията на тадалафил за лечение на БАХ.

#### **Комбинирана терапия**

Предвид възможността за повлияване на различни патологични процеси, комбинираната терапия е атрактивна потенциална възможност при БАХ. Цел на комбинираната терапия е повишена ефективност при минимизиране на токсичността на медикаментите. Сигурността и ефективността на комбинираната терапия при БАХ е обект на активни проучвания. Днес разполагаме с резултатите от 3 малки, плацебо-контролирани проучвания с комбинирана терапия. Едно от тях изследва интравенозната терапия с енопростенол и добавя към нея рандомизирано босентан или плацебо при пациенти с идиопатична БАХ или БАХ, асоциирана със съединителнотъканно заболяване, функционален клас III-IV.<sup>22</sup> Това малко проучване няма достатъчна статистическа мощност, за да докаже предимствата на комбинираната терапия. Наскоро проведено проучване изследва инхалационната терапия с илопрост при пациенти с функционален клас III-IV по NYHA с персистираща симптоматика въпреки терапията с босентан за 3-месечен период.<sup>23</sup> В това мултицентрово, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване 67 пациенти с БАХ (94% с функционален клас III по NYHA, средна изходна стойност от 6MW-теста 355 метра) са рандомизирани към илопрост (5 mg, 6-9 пъти дневно, инхалационно) или плацебо. След 12 седмици е наблюдавано подобрене на първичния критерий – резултата от постинхалационния 6MW-тест, с 30 метра в групата на илопрост и с 4 m в плацебо-групата; ажустираната спрямо плацебо разлика възлиза на +26 метра ( $p = 0.051$ ). Установява се и подобрене на функционалния клас по NYHA ( $p = 0.002$ ), времето до влошаване на клиничната симптоматика ( $p = 0.022$ ), постинхалационното средно белодробно артериално налягане ( $p < 0.001$ ) и средната белодробна съдова резистентност ( $p < 0.001$ ). Наскоро бе оценено и добавянето на силденафил (таргетна доза 80 mg 3 пъти дневно) или плацебо при 267 пациенти с БАХ, при което симптоматиката персистира по време на 3-месечна интравенозна терапия с енопростенол (резултати от 6MW-теста 100-450 метра). При пациентите на терапия със силденафил е установено плацебо-ажустирано подобрене на резултата от 6MW с 28.8 метра ( $p = 0.0002$ ) след 16 седмици, а така също и подобрене на средното белодроб-

но артериално налягане, сърдечния дебит и времето до влошаване на клиничната симптоматика. Понастоящем се провеждат няколко рандомизирани, контролирани проучвания за оценка на комбинираната терапия по отношение на сигурността и ефективността ѝ.

### Ограничения на клиничните проучвания при белодробна артериална хипертония

Симптоматиката продължава да персистира при много от пациентите с БАХ, със субоптимално качество на живота и влошена хемодинамика въпреки терапията. С изключение на калциевите антагонисти при силен отговор към тях, повечето медикаменти за терапия на БАХ редуцират белодробното артериално налягане с 10-20%. Наскоро проведен мета-анализ<sup>24</sup> на резултатите от 16 рандомизирани проучвания при пациенти с БАХ установи: 1) несигнификантна редукция на общата смъртност (относителен риск 0.70, 95% доверителен интервал: 0.41–1.22); 2) сигнификантно подобрение на физическия капацитет, оценен с помощта на теста 6МВ, възлизащо на 42.6 метра (95% доверителен интервал: 27.8–57.8 метра); 3) подобрение на диспноичната симптоматика с поне 1 функционален клас (относителен риск 1.83, 95% доверителен интервал: 1.26–2.66). Тези проучвания са продължили 8–16 седмици (с едно изключение) и нито едно от тях няма достатъчна статистическа мощност, за да удостовери благоприятния ефект на терапията върху преживяемостта.

Остава недостатъчно проучен и въпросът за ролята на специфичната за БАХ терапия при някои подгрупи пациенти. Мета-анализ на 10 рандомизирани, контролирани клинични проучвания при пациенти със заболявания от групата на склеродермията<sup>25</sup> показва недостатъчна ефективност на пероралната терапия по отношение на подобрението на физическия капацитет. Противоположни са данните от проучване с епопростенол при пациенти със склеродермия, според които при тези пациенти е наблюдавано най-изразеното подобрение на физическия капацитет, наблюдавано изобщо в клинично проучване за БАХ.

### Инвазивна терапия

Въпреки напредъка в медикаментозната терапия на БАХ, функционалната дисфункция напредва прогресивно при много пациенти, което е свързано предимно с влошаване на десностранната сърдечна функция. При тези пациенти трябва да се имат предвид интервенционални

и хирургични стратегии, като предсърдна септостомия, белодробна и комбинирана сърдечно-белодробна трансплантация. При пациенти с белодробна хипертония, дължаща се на хроничен белодробен тромбемболизъм, може да има благоприятен ефект хирургичната тромбоемболизъм.

#### *Предсърдна септостомия*

Тъй като десностранната сърдечна функция се влошава в хода на тежкостепенна БАХ, прогресивно се задълбочава и симптоматиката – диспнея, асцит, отоци, пресинкоп и синкоп. При предсърдната септостомия се създава дясно-ляво междупредсърден шънт, който понижава налягането на пълнене в дясната сърдечна половина и подобрява десностранната сърдечна функция и левостранното пълнене. Тъй като създаденият шънт понижава кислородната сатурация в системната артериална мрежа, очаква се подобреният сърдечен дебит да доведе до общо повишение на системната доставка на кислород. Има съобщения за хемодинамично и клинично подобрение след тази процедура.

Смята се, че основният благоприятен хемодинамичен ефект се дължи на подобрения сърдечен дебит – подобрението варира от 15 до 60%. Има съобщения за подобрение на функционалния клас по NYHA и подобрен физически капацитет (6МВ). Честотата на случаите, при които тази процедура отлага трансплантацията, възлиза на 30–40%. Смъртността, свързана с процедурата, е висока – около 15% (варираща между 5 и 50% за различните центрове). Смъртността е асоциирана с тежестта на БАХ и степента на десностранна сърдечна недостатъчност. В същото време индикации за процедурата има при пациенти в критично тежко състояние. Най-висок е перипроцедурният риск при пациенти с напреднала възраст, бъбречна дисфункция и най-изразени хемодинамични нарушения.

Предсърдната септостомия може да бъде проведена с помощта на балонна дилатационна техника. Има съобщения за използването и на специално изработена за целта апаратура и интракардиална ефокардиографска изобразителна техника, направляваща локализацията и обхвата на септостомията.

Предсърдната септостомия се препоръчва при пациенти с тежка БАХ и неконтролируема десностранна сърдечна недостатъчност, при които медикаментозната терапия не е ефективна. Процедурата има палиативен ефект – възстановяване и поддържане на клинична стабилност до осигуряване на трансплантат.

Предсърдната септостомия се извършва само в специализирани центрове от опитни хирурзи. Може да бъде взета в съображение като терапевтична възможност преди настъпване на хемодинамичен срив и терминални органични увреди.

#### *Белогробна и комбинирана сърдечно-белогробна трансплантация*

Белогробната трансплантация е терапевтична възможност на избор при определени пациенти в терминален стадий на белогробното заболяване през последните 25 години. Около 4% от около 1700 едностранни и двустранни белогробни трансплантации и комбиниранни бъбречно-белогробни трансплантации годишно се извършват при възрастни пациенти с БАХ. При пациентите с БАХ е повишена интраоперативната смъртност, но дългосрочният изход е съпоставим с този за останалите индикации за трансплантация. По данни на регистъра на International Society for Heart and Lung Transplant преживяемостта на пациентите с БАХ, претърпели трансплантация, към 1, 3, 5 и 10 година възлиза съответно на 66%, 57%, 47% и 27% (за сравнение преживяемостта за всички трансплантирани пациенти възлиза съответно на 78%, 61%, 49% и 25%).<sup>26</sup>

Няма единно мнение по отношение на оптималния тип трансплантация при пациентите с БАХ. Едностранната белогробна трансплантация има приемлива успеваемост, но много центрове предпочитат двустранната трансплантация с цел ограничение на реперфузионните нарушения в донорния бял гроб. Решението за сърдечно-белогробна трансплантация зависи от тежестта на сърдечната декомпенсация и обикновено се предприема при пациенти с неконтролируема десностранна сърдечна недостатъчност, особено когато пациентът е зависим от инотропната терапия. Комбинирана трансплантация често е необходима при пациенти с БАХ и комплексно вродено сърдечно заболяване, въпреки че в някои случаи може да бъде извършена едностранна или двустранна белогробна трансплантация със симултанна корекция на сърдечния дефект. За комбинирана трансплантация може да се мисли и при БАХ и напреднали форми на сърдечни заболявания. Когато БАХ не е основна индикация за белогробната трансплантация, наличието на вторична белогробна хипертония определя избора на трансплантация. Изборът зависи от характеристиките на пациента, оптималното използване на донорните органи, трудността на хирургичната процедура и предпочитанията на

съответния център. Кандидати за трансплантация са пациентите, които не отговарят на терапевтичните стратегии за лечение на БАХ. По използваната от United Network for Organ Sharing схема за определяне на приоритета за назначаване на белогробна трансплантация пациентите с БАХ са с по-нисък приоритет в сравнение с пациентите с други белогробни заболявания, като белогробна фиброза. Парадоксално нисък е приоритетът и на пациентите с функционален клас IV поради лошия перипост-трансплантационен изход, наблюдаван при тези пациенти. В момента схемата на приоритизация на United Network for Organ Sharing се ревизира.

#### *Белогробна тромбendarтеректомия*

Пациентите със суспектна БАХ трябва да бъдат изследвани за наличие на белогробна хипертония, дължаща се на хроничен тромбемболизъм чрез сканиране на перфузията. При индикации за хроничен тромбемболизъм е необходимо извършването и на белогробна ангиограма.

Пациентите могат да се смятат за кандидати за белогробна тромбendarтеректомия при наличие на достъпна за интервенция локализация и приемлив хирургичен риск. Целта на процедурата е да отстрани достатъчно количество материал от белогробните артерии, за да подобри значително белогробната съдова резистентност и сърдечния дебит. Тя се провежда само в големи специализирани центрове.

#### *Деснокамерно апаратно подпомагане (assist device)*

Развитието на рефрактерна десностранна сърдечна недостатъчност утежнява прогнозата при пациенти с БАХ. С доказан ефект е приложението на левокамерно и двукамерно апаратно подпомагане при пациенти с тежка левокамерна и двукамерна недостатъчност. Нарастващ брой данни подкрепят използването на деснокамерния апарат при остра постоперативна деснокамерна недостатъчност, често при съпътстваща белогробна хипертония, но все още не е проучено използването му при пациенти с БАХ.

### **Терапевтичен алгоритъм**

Оптималната терапия за даден пациент е индивидуално решение, базиращо се на множество фактори – тежест на заболяването, път на приложение, странични ефекти, съпътстващи заболявания и предпочитания на терапевта. Един алгоритъм за терапия на БАХ е представен на фиг. 2.





Фиг. 2. Терапевтичен алгоритъм за белодробна артериална хипертония

Към фоновата терапия се отнася антикоагулацията с варфарин, която се препоръчва при всички пациенти с идиопатична БАХ при отсъствие на контраиндикации. Контролът на десностранната сърдечна недостатъчност се извършва с помощта на диуретици. Кислородната терапия се препоръчва с цел поддържане на кислородната сатурация >90%.

\* Острият вазодилатативен тест трябва да бъде проведен при всички пациенти с идиопатична БАХ, които могат да бъдат потенциални кандидати за дългосрочна терапия с калциеви антагонисти. Пациентите с други форми на БАХ, различни от идиопатичната, много рядко отговарят на острия вазодилатативен тест с перорални калциеви антагонисти и оценката на отговора към теста при тези пациенти трябва да бъде индивидуализирана. Пациентите с идиопатична БАХ, при които не може да се назначи терапия с калциев антагонист, както и пациентите с десностранна сърдечна недостатъчност или хемодинамична нестабилност, не трябва да се подлагат на остър вазодилатативен тест.

† Терапията с калциеви антагонисти е индицирана само при пациенти с позитивен отговор към остър вазодилатативен тест и ефективността и сигурността на терапията при тези пациенти трябва да бъдат стриктно контролирани.

‡ При пациентите, които не отговарят позитивно на острия вазодилатативен отговор и имат нисък риск въз основа на клиничния преглед, терапия на първи избор е пероралната терапия с ендотелин-рецепторни антагонисти или фосфодиестеразни инхибитори. Ако пероралният терапевтичен режим не е ефективен, трябва да се разгледат другите терапевтични възможности въз основа на клиничния статус на пациента и риска от странични ефекти при всеки терапевтичен режим.

§ При пациентите с висок риск въз основа на данните от клиничното изследване като терапия на първи избор се препоръчва непрекъснатата интравенозна инфузия на простациклин (епопростенол, трепростинил). Ако дългосрочната интравенозна терапия не е подходяща при даден пациент, трябва да бъдат разгледани алтернативни терапевтични възможности в съответствие с индивидуалния клиничен статус на пациента и възможните странични ефекти на терапията. Епопростенол подобрява физическия капацитет, хемодинамиката и преживяемостта при пациенти с идиопатична БАХ и е предпочитан терапевтичен избор при по-голяма част от пациентите в критично състояние. Въпреки че терапията с епопростенол е скъпа и трудна за приложение, епопростенол е единственият медикамент за терапия на БАХ, който доказано удължава преживяемостта при тези пациенти. Трепростинил може да бъде прилаган чрез интравенозна или подкожна инфузия.

Илопрост е простациклинов аналог, който се прилага инхалационно 6 пъти дневно. Ендотелин-рецепторните антагонисти се прилагат перорално и подобряват физическия капацитет при БАХ; изискват ежемесечен контрол на функционалните чернодробни тестове. Фосфодиестеразните инхибитори също подобряват физическия капацитет. Индикации за комбинирана терапия има при пациентите, при които не се наблюдава достатъчен отговор към монотерапия.

|| Белодробната трансплантация и/или предсърдната септостомия са терапевтични алтернативи, резервирани за пациенти, при които заболяването прогресира въпреки оптималната медикаментозна терапия.

## Проследяване на пациентите

### Как да проследяваме пациентите на терапия

Тъй като препоръките за диагноза и начална терапия бяха разработени наскоро, все още липсват препоръки за това как да проследяваме пациентите в хода на времето. Почти всички клинични проучвания, изследващи терапевтичните стратегии за лечение на БАХ, с чиито резултати разполагаме днес, са краткосрочни – продължаващи най-често 12–16 седмици. Дългосрочните данни обикновено отразяват опита на отделни специализирани центрове, без пла-

цебо- и контролни групи, което затруднява екстраполането на резултатите върху общата практика. От важно значение е фактът, че терапията на БАХ е бързо развиващо се поле на научно изследване, бързо допълващо се с нова информация и разработване на нови терапевтични стратегии, което допълнително затруднява създаването на адекватни препоръки за текуща оценка. Комплексността на БАХ и бързата ѝ прогресия изискват разработване на препоръки за дългосрочната терапия и проследяване на пациентите. Въпреки че одобрените към момен-

та терапевтични стратегии са ефективни по отношение на подобренето на качеството на живота и изхода в различна степен, клиничните резултати показваха, че заболяването при някои пациенти прогресира независимо от терапията, а при други се влошава след първоначално подобрене. Дългосрочният опит с епопростенол показва важността на ранното и стриктно проследяване, тъй като пациентите с функционален клас III–IV имат лоша прогноза въпреки терапията и при тях трябва да се има предвид белодробна трансплантация. Важни прогностични индикатори, които изискват внимание в началото и в хода на терапията, са функционалният клас по СЗО, физическият капацитет (оценен чрез 6-минутния тест на ходене или кардио-пулмонарния физически тест), ехокар-

диографските и хемодинамичните параметри. Нараства базата данни за прогностичната стойност на мозъчния натриуретичен пептид. Препоръките за честотата и степента на дългосрочното проследяване на пациентите с БАХ, по които е постигнато съгласие, са представени в табл. 2.

Комбинираната терапия на БАХ, базирана на различни класове медикаменти, индицирана при пациенти с персистираща симптоматика, не достигащи терапевтичните цели, е област на активно проучване. Ограничени данни от рандомизирани, контролирани проучвания показват, че изходът е по-добър при приложение на комбинирана терапия при тези пациенти; в ход са големи, рандомизирани проучвания, изследващи този проблем. Добавката на ендотелин-рецеп-

Клиничен ход	Стабилен – без засилване на симптоматиката и/или декомпенсация	Нестабилна – засилване на симптоматиката и/или декомпенсация
Физикален преглед	Липса на белези за десностранна сърдечна недостатъчност	Наличие на белези за десностранна сърдечна недостатъчност
Функционален клас	I/II	IV <sup>†</sup>
Разстояние при 6-минутен тест с ходене	>400 метра	<300 метра
Ехокардиография	Размер и функция на дясната камера в норма	Дилатация/дисфункция на дясната камера
Хемодинамика	Нормално деснопредсърдно налягане	Повишено деснопредсърдно налягане
Сърдечен индекс	Нормален	Нисък
Мозъчен натриуретичен пептид	Около нормата/ стабилно или понижаващо се	Повишено/ повишаващо се
Терапия	Перорална терапия	Интравенозна терапия с простаглицин и/или комбинирана терапия
Честота на контролните прегледи	На всеки 3–6 месеца <sup>‡</sup>	На всеки 1.3 месеца
Оценка на функционалния клас	При всяко посещение	При всяко посещение
6-минутен тест с ходене	При всяко посещение	При всяко посещение
Ехокардиография <sup>§</sup>	На всеки 12 месеца или в зависимост от центъра	На всеки 6-12 месеца или в зависимост от центъра
Мозъчен натриуретичен пептид <sup>#</sup>	В зависимост от центъра	В зависимост от центъра
Десностранна катетеризация	При влошаване на клиничното състояние или в зависимост от центъра	На всеки 6-12 месеца или при влошаване на клиничното състояние

Табл. 2. Дългосрочно проследяване на пациента с белодробна артериална хипертония\*

\* При пациентите с висок риск да се има предвид пренасочване към специализиран център за белодробна хипертония при необходимост от по-комплексна терапия, включване в клинични проучвания и/или белодробна трансплантация.

<sup>†</sup> Честотата на контролните прегледи за оценка на пациентите с функционален клас III и/или разстояние при 6-минутен тест с ходене между 300 и 400 метра зависи от комплексната оценка на общия клиничен статус.

<sup>‡</sup> При пациентите, поддържащи стабилно клинично състояние при даден терапевтичен режим, контролните прегледи могат да бъдат проведени от специалист по белодробна хипертония или в специализиран център.

<sup>§</sup> Ехокардиографската оценка на белодробното артериално систолно налягане трябва да се използва в комплекс с останалите резултати от изследването при вземане на терапевтично решение.

<sup>#</sup> Приложението на серийни измервания на мозъчния натриуретичен пептид в подкрепа на решението за назначаване на терапия все още не е добре проучено.

Клинична индикация	Честота на телефонните консултации / манипулации
След стартиране на интравенозна терапия с простациклин	1-2 пъти седмично до достигане на стабилна доза и симптоматика
Дългосрочна интравенозна терапия с простациклин	На Всеки 1-2 месеца и при необходимост
След стартиране на комбинирана терапия	На Всеки 2-4 седмици и/или при необходимост
След стартиране на перорална терапия	На Всеки 1-2 месеца или при необходимост
След изписване от болница по повод на декомпенсация на БАХ	Всеки ден през първата седмица и на 1-2 седмици след това

Табл. 3. Роля на медицинската сестра в терапията на пациентите с белодробна артериална хипертония в специализираните центрове

торен антагонист, фосфодиестеразен инхибитор или простаноид може да бъде взета в съображение. Ако клиничният статус на пациента се подобрява при добавянето на допълнителен медикамент, остава неясно дали терапията с първоначалния медикамент трябва да бъде продължена или прекъсната.

### Роля на медицинската сестра в терапията на пациента с белодробна артериална хипертония в специализираните центрове

По мнение на авторите на ръководството медицинската сестра представлява ключовата връзка между лекаря и пациента в специализирания център за терапия на БАХ. Вече е факт създаването на екипи от медицински сестри, рехабилитатори и диетолози, които активно да се включват в лечебния и рехабилитационен процес на болни от сърдечно-съдови заболявания. Тези екипи имат водеща роля в системното проследяване за оценка на лечението и стимулиране на пациента активно да участва в процеса на лечение. Професионалното обучение на сестрата по отношение на заболяването и клиничната му оценка е необходимо в комплексната терапия на пациента с БАХ, не само поради комплексността на заболяването, но и се нуждаят от комплексна терапия, като например интравенозно и подкожно приложение на простаноиди.

Проследяване на пациента чрез чести телефонни обаждания е необходимо в началото на терапията, след епизод на декомпенсация, а така също и периодично в хода на проследяването на пациента. От съществено значение е активното участие на пациентите в терапията на заболяването им, те трябва да бъдат инструктирани да потърсят сестрите си в случай на проблеми. Това се постига чрез предоставяне на специални препоръки на пациента, осигуряване на достъп до сестрата и споделяне на отговорността за терапията на заболяването и терапевтичния план. Сестрата осигурява и емоционална подкрепа на пациента и не-

говото семейство, особено в началния период на терапията, за приемане на заболяването и диагнозата му. Често сестрата е човекът, към който пациентът и неговото семейство ще се обърне за помощ при разрешаване на здравно-осигурителни и финансови проблеми.

Една от характеристиките на специализирания център за терапия на БАХ е наличието на компетентен сестрински персонал, подготвен да посрещне специфичните нужди на пациента с БАХ (табл. 3).

### Следва продължение

#### По материали на

ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension  
A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association  
*Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc. and the Pulmonary Hypertension Association*

#### Литература

- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:2243–78.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131:1917–28.
- Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:815–85.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327:76–81.
- Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. 1997; 112:714–21.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984; 70:580–7.
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114:787–92

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.