

УДК 616.12-008.331.1-02:616.24]:614.2

Досвід роботи регіональної програми допомоги хворим з легеневою гіпертензією: ще один крок назустріч створенню реєстру пацієнтів

Х.О. Семен¹, І.М. Любицький², Г.Я. Максим², Н.Д. Орищин¹, О.П. Єлісеєва¹,
Л.Я. Соловей³, Т.О. Тарасова², С.С. Павлик², О.Г. Яворський¹

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

² Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр

³ Львівська обласна клінічна лікарня

КЛЮЧОВІ СЛОВА: легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, реєстр пацієнтів, силденафіл, інгаляційний ілопрост

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) характеризується ураженням прекапілярного сегмента легеневої циркуляції, що супроводжується зростанням середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) понад 25 мм рт. ст., підвищенням легеневого судинного опору та виникненням правошлуночкової серцевої недостатності [2]. Цей гемодинамічний стан може виникати самостійно (ідіопатична або спадкова форми ЛАГ), або ж ускладнювати перебіг інших захворювань (ЛАГ, асоційована із системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ), природженими вадами серця (ПВС), ліками та токсинами, ВІЛ-інфекцією тощо). Захворюваність на ЛАГ, за результатами досліджень у Франції та Шотландії, становить 2,5–7,1 випадку на 1 млн населення [16, 19]. Ситуація щодо різних форм легеневої гіпертензії (ЛГ) в Україні невідома.

До запровадження в клінічну практику препаратів, які вибірково зменшують вазоконстрикцію ЛА, медіана виживання пацієнтів із первинною (згідно із сучасними класифікаційними вимогами – ідіопатичною) ЛГ у США становила 2,8 року з показником 5-річного виживання 34 % [7]. На сьогодні за інформацією американського мультицентрового реєстру REVEAL, яким охоплено 2635 пацієнтів з ЛАГ, упродовж 5 років з моменту встановлення діагнозу виживають 68 % хворих [5]. Досвід розвинених країн свідчить, що

поряд зі своєчасним обґрунтованим призначенням ЛАГ-специфічного лікування, створення реєстрів хворих із ЛАГ та їх спостереження в спеціалізованих центрах дозволяє зменшити симптоми захворювання і суттєво поліпшити прогноз.

Фундаментальні дослідження патогенезу ЛАГ визначили основні групи препаратів (аналоги простацикліну, антагоністи рецепторів ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ5) та стимулятори розчинної гуанілатциклази), запровадження яких у клінічну практику обмежило прогресування захворювання. Загалом на сьогодні у країнах Європи та США зареєстровано 12 препаратів для лікування ЛАГ з різними шляхами введення [11], з яких в Україні доступними є лише пероральний силденафіл та інгаляційний ілопрост. Значна вартість лікування цими препаратами в багатьох випадках робить їх недоступними, спричинює зменшення дози або обґрунтовує використання вітчизняних аналогів не за показаннями (off-label). Призначення доступних блокаторів кальцієвих каналів (БКК) при ЛАГ є обґрунтованим лише у випадках позитивного вазореактивного тесту під час катетеризації правих відділів серця (КПВС), причому лише в незначній частині хворих відзначається довготривалий позитивний ефект лікування. Таким чином, можливості лікування ЛАГ в Україні

сьогодні обмежені, з одного боку, відсутністю доступу до більшості сучасних препаратів, з другого боку – високою вартістю ЛАГ-специфічного лікування.

Першими кроками на шляху до поліпшення медичної допомоги хворим із ЛАГ стало створення загальнодержавного реєстру [1, 2]. З 2015 р. у Львівській області на базі Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру та Львівської обласної клінічної лікарні організовано роботу обласної програми «Надання медичної допомоги хворим з легеневою артеріальною гіпертензією у Львівській області», що передбачає реєстрацію, спостереження та забезпечення лікуванням хворих на ЛАГ.

Мета роботи – проаналізувати результати функціонування обласної програми «Надання медичної допомоги хворим з легеневою артеріальною гіпертензією у Львівській області» впродовж трьох місяців.

Матеріал і методи

В обласну програму залучали хворих віком понад 18 років зі встановленим діагнозом ЛГ (середній тиск у ЛА більше 25 мм рт. ст. за результатами КПВС у спокої або доплерехокардіографії), що проживають у м. Львові та Львівській області та потребують ЛАГ-специфічного лікування.

До критеріїв вилучення відносили випадки ЛГ у результаті ураження лівих відділів серця, захворювань легень та гіпоксії, хронічну тромбоемболічну ЛГ або ЛГ з нез'ясованим або мультифакторним механізмом виникнення. Загалом з грудня 2015 р. до квітня 2016 р. в обласну програму було введено 18 осіб, з яких семеро (38,9 %) – з ідіопатичною ЛАГ, один (5,6 %) пацієнт зі спадковою формою ЛАГ, двоє (11,1 %) – із ЛАГ, асоційованою з коригованою ПВС, двоє (11,1 %) – з ЛАГ, асоційованою із СЗСТ, та шестеро (33,3 %) хворих із синдромом Ейзенменгера. Серед пацієнтів було 14 жінок та 4 чоловіки, середній вік на момент залучення в дослідження становив $(36,1 \pm 11,9)$ року. Спадкову форму ЛАГ діагностовано на підставі анамнезу підтверджених випадків ЛАГ у кровноспоріднених родичів. Серед пацієнтів з ЛАГ після корекції ПВС були один пацієнт після ендovasкулярного закриття відкритої аортальної протоки без ознак її резидуального функціонування та один пацієнт після

пластики дефекту міжшлуночкової перегородки із залишковим шунтом зліва направо. Асоційовані форми ЛАГ діагностовано у хворих зі змішаним захворюванням сполучної тканини ($n=1$) та ревматоїдним артритом ($n=1$). Причиною виникнення синдрому Ейзенменгера у більшості (85,7 %) випадків був некоригований дефект міжшлуночкової перегородки і лише в одного (14,3 %) хворого – коригована тетрада Фалло. В усіх випадках до залучення в програму з огляду на високу вартість ЛАГ-специфічного лікування пацієнти приймали вітчизняні аналоги силденафілу off-label, часто у зменшених дозах, а інгаляції ілопросту проводилися нерегулярно. Участь у регіональній програмі передбачала продовження лікування відповідно до раніше визначених терапевтичних схем із залученням оригінального силденафілу та інгаляційного ілопросту.

До та через 3 міс після лікування згідно з локальним протоколом проводили загальноклінічне дослідження, оцінку функціонального класу (ФК) за класифікацією ВООЗ, тест із шестихвилинною ходьбою (ШХХ), пульсоксиметрію та доплерехокардіографічне обстеження. Тест із ШХХ здійснювали в ранковий час, до вживання ЛАГ-специфічних препаратів відповідно до чинних рекомендацій та наказів [2, 3]. До та після тесту визначали частоту скорочень серця (ЧСС) і рівень сатурації артеріальної крові киснем (SaO_2); пацієнти оцінювали ступінь задишки за шкалою G. Borg [2, 3]. Ехокардіографічну оцінку ознак ЛГ проводили в М- та В-режимі із визначенням пікової швидкості регургітації на тристулковому клапані, розміру правого шлуночка (ПШ), площі правого передсердя (ПП), діаметра нижньої порожнистої вени та її спадання, систолічної екскурсії площини тристулкового клапана (tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE), наявності перикардіального випоту [11].

Інвазійне дослідження легеневої гемодинаміки під час КПВС передбачало визначення середнього тиску в ЛА, легеневого судинного опору, тиску заклинення у ЛА, тиску в ПП, сатурації змішаної венозної крові киснем, серцевого індексу та серцевого викиду методом термодилуції [3, 11]. Тест вазореактивності легневих судин на момент залучення в програму не проводили. Рівень N-кінцевого фрагмента попередника натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у плазмі крові визначали електрохемілюмінісметним методом із використанням реактивів Roshe Diagnostics у лабораторії «Синево». Нормальні

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених хворих на легеневу гіпертензію

Показник	Ідіопатична ЛАГ (n=7)	Спадкова ЛАГ (n=1)	ЛАГ, пов'язана з коригованими ПВС (n=2)	ЛАГ, пов'язана із СЗСТ (n=2)	Синдром Ейзенменгера (n=6)	Усі форми ЛАГ (n=18)
Вік, роки	38,4±10,0	38	28,5±2,5	58,0±7,1	28,2±6,3	36,1±11,9
Жінки/Чоловіки	6/1	1/0	1/1	1/1	4/2	14/4
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,6±4,2	23,0	21,3±2,6	26,7±3,0	20,6±4,3	24,4±4,5
ЧСС за 1 хв	84,3±11,8	58	97±11	90±8,5	80,7±13,8	83,6±14,4
САТ, мм рт. ст.	113,1±8,8	100	112,5±7,8	119,0±1,4	107,3±14,2	111,1±11,4
ДАТ, мм рт. ст.	79,3±1,9	70	75±5	77,5±3,5	67,3±13,7	74,4±10,2
II/III ФК за ВООЗ	2/5	0/1	1/1	1/1	2/4	7/11
NT-proBNP, пг/мл	1310±1237	2911	2308±1667	–	224,6 ³	2030±1506
Час до встановлення діагнозу, міс ¹	13,7±10,7	10	6,3±3,5	2,5±1,5	–	11,7±9,2
Тривалість ЛГ на момент залучення в програму, міс ²	31±18	73	73±1	61±29	168±142	59 (30; 124)

Примітка. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$ та $Me (25; 75)$. ¹ Тривалість симптомів до встановлення діагнозу на підставі катетеризації правих відділів серця. ² Для пацієнтів із синдромом Ейзенменгера час від моменту документованого призначення ЛАГ-специфічного лікування. ³ Доступні результати дослідження однієї хворої. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

значення NT-proBNP для осіб віком 18–44 роки становлять < 85,8 пг/мл та < 130 мг/мл для чоловіків і жінок відповідно.

Для формування таблиць із результатами дослідження використано Microsoft Excel із наступною статистичною обробкою інформації за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism (версія 5.00, відкритий доступ). Показники, що характеризувалися нормальним розподілом (згідно з критерієм Колмогорова – Смірнова) представлено у вигляді середнього та стандартного відхилення ($M \pm SD$), дані з ненормальним розподілом описували як медіана (25-й та 75-й перцентиль) ($Me (25; 75)$). Різницю між групами визначали за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. Ефект лікування в групі оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Діагноз ЛАГ асоціюється зі значним погіршенням якості та обмеженням тривалості життя хворих. Створення реєстрів пацієнтів із цією орфанною патологією дозволило не тільки краще зрозуміти епідеміологію хвороби, а й визначити критерії прогнозу та розробити алгоритми діагностики й лікування [17]. В Україні функціо-

нування загальнодержавного онлайн-реєстру хворих із ЛАГ стало одним із перших кроків до поліпшення оцінки поширеності захворювання та визначення потреби в специфічному лікуванні [1]. Водночас украї актуальним завданням залишається організація спеціалізованих центрів з лікування ЛГ, які б надавали комплексну високоспеціалізовану медичну допомогу хворим з різними формами ЛГ [3].

У Львівській області з 2015 р. діє регіональна програма надання допомоги хворим з ЛГ, до якої впродовж 5 міс увійшли 18 осіб із попередньо діагностованою ЛГ (середня тривалість ЛГ – 59 (30; 124) міс) та визначеною потребою в специфічному лікуванні. Серед осіб, залучених у програму, в шести випадках діагностовано ЛГ унаслідок ПВС (синдром Ейзенменгера), в решти – різні форми ЛАГ (табл. 1). Найчастішими скаргами були задишка під час фізичного навантаження та загальна слабкість. Жоден із пацієнтів не відзначав синкопальних епізодів упродовж останніх 2 міс, а ознаки прогресування захворювання були в одного пацієнта, результати досліджень якого не враховували при подальшому аналізі. Слід відзначити, що ФК за ВООЗ та дистанція тесту з ШХХ розглядаються як важливі предиктори прогнозу у хворих на ЛГ [2, 3, 11]. У цьому дослідженні в більшості (55,6 %) осіб відзначали вияви III ФК за ВООЗ, а середня дистан-

Таблиця 2

Результати дослідження стану гемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження та функції зовнішнього дихання у хворих з різними формами ЛАГ

Показник	ЛАГ ¹ (n=12)	Синдром Ейзенменгера (n=5)	Усі форми ЛАГ (n=17)
Середній тиск у ЛА за КПВС, мм рт. ст.	59,0±14,5	73,3±1,7*	61,7±14,0
Тиск у ПП, мм рт. ст.	13,1±6,8	–	13,1±6,8
Тиск заклинення в ЛА, мм рт. ст.	12,0 (10,3; 14)	–	12,0 (10,3; 14)
Легеневий судинний опір, одиниці Вуда	13,0±6,1	15,4±2,5	13,6±5,4
Серцевий викид, л/хв	3,37 (3,14; 4,19)	–	3,37 (3,14; 4,19)
Серцевий індекс, л/м ²	1,99 (1,93; 2,51)	–	1,99 (1,93; 2,51)
Сатурація змішаної венозної крові киснем, %	70,0±5,2	–	70,0±5,2
Градiєнт тиску на ТК, мм рт. ст.	65,2±15,8	82,8±18,2	71,1±17,9
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст. ²	81,2±15,5	94,5±17,1	85,6±16,8
Дистанція тесту з ШХХ, м	370±89	383±35	374±76
Задишка за G. Borg, бали	3 (2,25; 6,5)	2 (1; 3)	3 (2,0; 4,75)
ОФВ ₁ , %	79,7±14,5	73,8±7,9	78,8±13,8
ФЖЄЛ, %	79,8±13,4	79,6±8,4	80,0±12,7

Примітка. Результати представлено у вигляді $M \pm SD$ та Me (25; 75). ¹ Усі хворі із ідіопатичною, спадковою та асоційованими формами ЛАГ. ² За результатами ехокардіографії. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з ЛАГ ($P < 0,05$). ТК – тристулковий клапан; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.

ція тесту з ШХХ становила (374±76) м, що свідчить про наявність у пацієнтів середнього ризику (розрахунковий показник смертності впродовж 1 року – 5–10 %) [2, 3, 11].

До моменту звернення по медичну допомогу симптоми хвороби виявлялися впродовж (11,7±9,2) міс, причому діагноз ЛАГ встановлювали за короткий термін після звернення в 77,8 % випадків за результатами КПВС. У осіб із ЛГ унаслідок ПБС діагноз у більшості випадків підтверджено в дитячому віці, і лише в однієї хворої – після 18 років під час вагітності. Таким чином, у досліджуваній вибірці хворих з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ відзначали певну затримку встановлення діагнозу, зумовлену, насамперед, термінами звернення хворих по медичну допомогу. Схожа ситуація із дещо пізнім зверненням пацієнтів, обумовленим неспецифічністю симптомів ЛАГ, спостерігається і в інших країнах. Так, у дослідженні за участю хворих з ідіопатичною ЛАГ в Австралії середня тривалість симптомів хвороби від моменту їх появи до встановлення діагнозу становила 3,9 року [24]. Відсутність ранніх діагностичних критеріїв ЛГ залишається важливою проблемою досліджень.

Аналіз результатів у підгрупах показав, що пацієнти із синдромом Ейзенменгера характеризуються вищим середнім тиском у ЛА та легеневим судинним опором, визначеними під час КПВС (табл. 2). Водночас значущих змін дистан-

ції тесту ШХХ при порівнянні між групами не встановлено, а рівень маркера нейрогуморальної активації NT-proBNP у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ був значно вищим, що вказує на більш виражені ознаки правошлуночкової серцевої недостатності в цій підгрупі. Важливо, що функція ПШ є визначальним предиктором перебігу ЛГ та корелює із показниками виживання хворих [25]. Більші розміри площі ПП, дещо нижчі значення TAPSE та наявність випоту в перикарді (25 % у групі ЛАГ, відсутній при ЛГ унаслідок ПБС) є прогностично несприятливими ознаками, що поряд зі зростанням рівня NT-proBNP свідчать про виражене мальадаптаційне ремоделювання ПШ у хворих із ЛАГ. У той же час попередні повідомлення про більш сприятливий перебіг ЛГ у хворих із симптомокомплексом Ейзенменгера [8] сьогодні знаходять підтвердження лише за умови раннього призначення специфічного лікування [4, 6].

У рамках участі в програмі монотерапію оригінальним інгібітором ФДЕ5 силденафілом отримували 8 (44,4 %) пацієнтів, комбіноване лікування – 10 (55,6 %) осіб (табл. 3). Лікування лише інгаляційним ілопростом не застосовували, а комбінації ЛАГ-специфічних препаратів у всіх випадках призначали послідовно за умови погіршення клінічного стану або неефективності монотерапії. Поєднання силденафілу та ілопросту використовували лише в 4 пацієнтів з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ, а ніфе-

Таблиця 3
Лікування хворих з ЛАГ із врахуванням ФК хворого за класифікацією ВООЗ

Медикаментозне лікування	ЛАГ ¹ (n=12)		Синдром Ейзенменгера (n=6)		Усі форми ЛАГ (n=18)	
	n (%)	II/III ФК	n (%)	II/III ФК	n (%)	II/III ФК
Монотерапія	5 (41,7 %)	1/4	3 (50 %)	2/1	8 (44,4 %)	3/5
Силденафіл	5 (41,7 %)	1/4	3 (50 %)	2/1	8 (44,4 %)	3/5
Ілопрост	–	–	–	–	–	–
БКК	–	–	–	–	–	–
Комбінована терапія	7 (58,3 %)	3/4	3 (50 %)	2/1	10 (55,6 %)	4/5
Силденафіл та ілопрост	4 (33,3 %)	0/4	–	–	4 (22,2 %)	0/4
Силденафіл та БКК	3 (25 %)	3/0	2 (33,3 %)	2/0	5 (27,8)	5/0
Силденафіл, ілопрост та БКК	–	–	1 (16,6)	0/1	1 (5,6 %)	0/1

Примітка. ¹ Усі хворі з ідіопатичною, спадковою та асоційованими формами ЛАГ.

дипін із силденафілом були рекомендовані в приблизно однакової частки хворих із ЛАГ (25 %) та синдромом Ейзенменгера (33,3 %).

Тактику послідовної комбінації ЛАГ-специфічних препаратів, що передбачає призначення одного препарату із наступним додаванням іншого, за умови збереження в пацієнта ознак високого ризику, застосовували в усіх досліджуваних. Альтернативою зазначеному терапевтичному підходу є початкове комбіноване лікування, що дозволяє досягнути практично повної нормалізації легеневої гемодинаміки [4, 12]. У цьому дослідженні таке лікування не застосовували.

Супутнє лікування ЛГ передбачало сечогінні (88,9 %), варфарин (66,7 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (22,2 %), L-тироксин (11,1 %) клопідогрель (11,1 %), та ацетилсаліцилову кислоту (5,6 %). Призначення антитромбоцитарних препаратів, не рекомендованих чинними настановами, було зумовлено індивідуальними труднощами підбору дози непрямих антикоагулянтів.

Призначення силденафілу як препарату першої лінії розглядають як ефективну стратегію лікування ЛАГ [10, 14, 22, 23]. Тривалий прийом силденафілу впродовж 3 років забезпечив поліпшення або підтримання функціонального стану хворих на ЛГ у 60 % випадків, тоді як дистанція тесту з ШХХ збільшувалася або залишалася незмінною у 46 % осіб [22]. У цьому дослідженні силденафіл як початкове лікування призначали всім пацієнтам з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ. Слід відзначити відсутність у програмі пацієнтів, які б отримували монотерапію інгалаційним ілопростом, який згідно з рекомендаціями показаний лише хворим з III–IV ФК за класифікацією ВООЗ. Показано, що застосування інгалаційного ілопросту впродовж 12 тиж під-

вищувало толерантність до фізичного навантаження та показники гемодинаміки в пацієнтів з різними формами ЛАГ [18]. Повідомлення щодо тривалого ефекту лікування (поліпшення або підтримання функціонального стану за період до 2 років) суперечливі [9, 13].

Іншою групою препаратів, використовуваних у хворих із ЛГ, були БКК. Ці препарати у складі комбінованого лікування із силденафілом або силденафілом та ілопростом отримували 6 (33,4 %) пацієнтів (див. табл. 3). Згідно з чинними рекомендаціями БКК мають обмежене значення в лікуванні хворих на ЛАГ і можуть використовуватися лише в пацієнтів з позитивним тестом вазореактивності легневих судин під час КПВС та підтвердженим ефектом у процесі спостереження [2, 3, 11]. У цьому дослідженні призначення БКК у частини пацієнтів обґрунтовувалося даними про погіршення стану при попередніх спробах відміни. У хворих на ЛАГ показаннями до використання цих груп препаратів були супутні синдром Рейно та артеріальна гіпертензія.

У рамках участі в регіональній програмі хворі на ЛГ забезпечувалися оригінальним силденафілом та інгалаційним ілопростом в індивідуальних дозуваннях. Через 3 міс спостереження в загальній групі пацієнтів виявлено статистично значущий приріст дистанції тесту з ШХХ (з 374 до 392 м) та тенденцію до її збільшення у підгрупах хворих з ЛАГ та із синдромом Ейзенменгера (табл. 4). Слід відзначити, що ЧСС після лікування зменшувалася, а показник SaO₂ до та після тесту з ШХХ мав тенденцію до зростання. Підвищення толерантності до фізичного навантаження в обох підгрупах хворих не супроводжувалося змінами ФК або оцінки ступеня задишки за шкалою G. Borg.

Таблиця 4

Оцінка ефективності лікування за даними ехокардіографії та толерантності до фізичного навантаження

Показник	ЛАГ ¹		Синдром Ейзенменгера		Усі форми ЛАГ	
	До лікування (n=12)	Після лікування (n=12)	До лікування (n=6)	Після лікування (n=5)	До лікування (n=18)	Після лікування (n=17)
ЧСС за 1 хв	85±14	75±15	80,7±15,1	70,2±4,3	83±14	74±12*
САТ, мм рт. ст.	113±9	118±13	107±16	105±9	111±11	114±13
ДАТ, мм рт. ст.	78±4	77±6	67±15	76±6	74±10	77±6
Дистанція тесту з ШХХ, м	370±89	382±78	383±35	412±53	374±76	392±71#
Задишка за G. Borg, бали	3 (2,25; 6,5)	5 (3; 8)	3 (1; 3)	3 (1,25; 3,5)	3,0 (2,0; 4,75)	3,0 (3,0; 6,0)
SaO ₂ до тесту з ШХХ, %	91,7±8,0	94,9±2,5	85,3±8,3#	89,2±5,8	89,8±9,3	93,8±4,5
SaO ₂ після тесту з ШХХ, %	91,1±10,5	93,0±7,5	85,0±5,8	87,8±7,7	89,3±9,5	91,4±7,7
ПШ, см	3,8±0,9	4,0±1,0	3,1±0,4	2,9±0,3	3,6±0,8	3,7±1,0
Гradient тиску на ТК, мм рт. ст.	65,2±15,1	65,6±12,6	73,0±8,8	77,6±24,6	71,1±17,9	69,9±17,9
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	81,2±15,5	81,8±13,8	94,5±17,0	92,6±25,0	85,6±16,8	86,6±18,8
TAPSE, мм	15,3±4,0	16,2±3,9	20,6±3,6	21,2±3,8	16,9±4,5	17,7±4,1
Час прискорення, мс	57,8±10,6	56,4±12,6	61,8±14,7	64,0±15,2	59,2±18,8	59,1±13,5
Площа ПП, см ²	36,8±22,2	35,9±17,3	21,2±4,0	22,8±4,2	29,4±10,8	28,8±10,4
Перикардіальний випіт, п	3	2	0	0	3	2

Примітка. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$ та Me (25; 75). ¹ Усі хворі з ідіопатичною, спадковою та асоційованими формами ЛАГ. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким до лікування у хворих загальної групи ($P < 0,05$). # – різниця показника статистично значуща порівняно з таким до лікування у хворих з ЛАГ ($P < 0,05$).

Під дією ЛАГ-специфічного лікування ехокардіографічні параметри, які характеризують легеневу гемодинаміку, мали тенденцію до поліпшення в обох підгрупах зі зменшенням градієнта тиску на тристулковому клапані й незначним зростанням TAPSE, тоді як систолічний тиск у ЛА та час прискорення фактично не змінилися, а діаметр ПШ у групі ЛАГ навіть дещо зростав.

Незважаючи на те, що прийом ЛАГ-специфічних препаратів часто супроводжується ефектом системної вазодилатації, показники артеріального тиску змінилися незначно. Загалом лікування переносилося добре, і лише в одному випадку відзначено виражене головокружіння після інгаляцій ілопросту.

Таким чином, хворі з тривалим перебігом ЛАГ, залучені до регіональної програми, характеризувалися переважно середнім ступенем ризику смерті впродовж року та мали ознаки прогресування правошлуночкової серцевої недостатності. У рамках участі в програмі 44,4 % пацієнтів отримували монотерапію силденафілом, а 55,6 % – комбіноване лікування із додаванням інгаляційного ілопросту або БКК упродовж 3 міс. Дистанція, яку пройшли хворі у тесті з ШХХ, у цьому дослідженні зросла з 374 до 392 м, що, однак, не перевищує 10 %. Саме приріст ≥ 10 %, який зазвичай становить 43–54 м, найчастіше розглядають як критерій ефективного лікування [20, 21]. Є праці, що вказують 25 м як клінічно значущий результат зростання дистанції тесту з ШХХ [15], чого, однак, не було досягнуто в цьому дослідженні. Зазначений приріст може бути отриманий унаслідок проведення двох тестів з ШХХ у різні дні на початку лікування, із використанням середнього значення як початкового. Таким чином, можна стверджувати, що призначене лікування ЛАГ не забезпечило поліпшення стану пацієнтів.

Якими ж є переваги лікування в програмі допомоги хворим із ЛГ? Відсутність статистично значущих змін гемодинамічних показників, ФК за ВООЗ, середніх результатів тесту з ШХХ може ставити під сумнів ефективність проведеної терапії. Однак якщо розглянути вектор змін результатів тесту з ШХХ у кожному конкретному випадку, приріст дистанції відзначено в 61,1 % хворих, з яких у 54,5 % пацієнтів цей показник перевищував 10 %. Зменшення дистанції тесту з ШХХ у решти учасників не було статистично значущим. Відсутність статистично значущого покращення результатів функціонального стану під час участі в програмі може пояснюватися недостатніми термінами спостереження (3 міс),

який зазвичай становить 43–54 м, найчастіше розглядають як критерій ефективного лікування [20, 21]. Є праці, що вказують 25 м як клінічно значущий результат зростання дистанції тесту з ШХХ [15], чого, однак, не було досягнуто в цьому дослідженні. Зазначений приріст може бути отриманий унаслідок проведення двох тестів з ШХХ у різні дні на початку лікування, із використанням середнього значення як початкового. Таким чином, можна стверджувати, що призначене лікування ЛАГ не забезпечило поліпшення стану пацієнтів.

а також тривалим перебігом захворювання (середня тривалість на момент залучення – 59 (30; 124) міс), що загалом характеризується прогресивним перебігом та несприятливим прогнозом.

Досягнення раннього та якнайбільш повного контролю за симптомами ЛАГ на сьогодні розглядається як оптимальна терапевтична стратегія, що поліпшує якість життя та прогноз [4, 5]. Терапевтичні можливості лікування ЛАГ в Україні передбачають застосування двох препаратів із наявних 12 [3, 11], доступність яких часто обмежується їх високою вартістю. Застосування силденафілу та ілопросту в рамках допомоги хворим на ЛГ у Львівській області дозволило підтримати функціональний стан хворих на ЛАГ, однак не забезпечило статистично значущого поліпшення прогностично значущих показників. Організація програм допомоги та створення реєстрів пацієнтів з ЛГ є важливим кроком на шляху покращення допомоги цій групі хворих в Україні.

Обмеженнями дослідження є невелика вибірка пацієнтів та короткий період спостереження. До недоліків також можна віднести відсутність інформації про тест вазореактивності легеневих судин, що в більшості хворих не проводили.

Таким чином, застосування оригінальних препаратів силденафілу та інгаляційного ілопросту впродовж трьох місяців у пацієнтів із тривалим перебігом ЛАГ дозволило підтримати функціональний стан хворих, однак не забезпечило значного підвищення толерантності до фізичного навантаження, поліпшення показників легеневої гемодинаміки та ФК пацієнта. Збільшення ефективності лікування хворих на ЛГ залишається важливою медичною проблемою.

Автори висловлюють подяку благодійному фонду «Сестри Далілі» за підтримку та сприяння в ініціації обласної програми надання медичної допомоги хворим з легеневою гіпертензією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – О.Я., Х.С., С.П.; збір матеріалу – Х.С., І.Л., Г.М., Л.С., Н.О., Т.Т., С.П., О.Я.; наукове консультування – О.Є.; написання тексту – Х.С., О.Я.; статистичне опрацювання даних, огляд

літератури – Х.С.; обговорення результатів – Х.С., І.Л., Г.М., Т.Т., С.П., О.Я.

Література

1. Живило І.О., Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою артеріальною гіпертензією – вимога сучасності? // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 1. – С. 41–46.
2. Конопльова Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М. та ін. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток № 3. – С. 2–39.
3. Легенева гіпертензія у дорослих: уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги // Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2016 р. № 614 <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.
4. Семен Х.О. Сучасні підходи до лікування легеневої артеріальної гіпертензії: акцент та початковому комбіновану лікуванню та корекції дисфункції правого шлуночка // Медицина транспорту України. – 2014. – № 4. – С. 64–70.
5. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry // Chest. – 2012. – Vol. 142 (2). – P. 448–456.
6. Bhatt A.B. Survival in Eisenmenger syndrome: a paradigm shift in outcomes research for adult congenital heart disease? // Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 1308–1310.
7. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension // Ann. Intern. Medicine. – 1991. – Vol. 115 (5). – P. 343–349.
8. Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S. et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 20–25.
9. Del Pozo R., Hernandez Gonzalez I., Escibano-Subias P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review // Expert Rev. Respir. Med. – 2017. – Vol. 24. – P. 1–13.
10. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353 (20). – P. 2148–2117.
11. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. 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 (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Respiratory J. – 2015. – Vol. 46 (4). – P. 903–975.
12. Galiè N., Barberà J.A., Frost A.E. et al. AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373 (9). – P. 834–844.
13. Gall H., Sommer N., Milger K. et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study // BMC Pulm. Med. – 2016. – Vol. 16 (5). – P. 1–9.
14. Garin M.C., Clark L., Chumney E.C. et al. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model // Clin. Drug Investig. – 2009. – Vol. 29 (10). – P. 635–646.
15. Gremaux V., Troisgros O., Benaïm S. et al. Determining the minimal clinically important difference for the six-minute walk test and the 200-meter fast-walk test during cardiac rehabilitation program in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2011. – Vol. 92 (4). – P. 611–618.

16. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 173 (9).– P. 1023–1030.
17. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (Suppl. 25).– P. D51–D59.
18. Olschewski H., Simonneau G., Galić N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347 (5).– P. 322–329.
19. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2007.– Vol. 30 (1).– P. 104–109.
20. Perera S., Mody S., Woodman R. et al. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults // *J. Amer. Geriatrics Society.*– 2006.– Vol. 54 (5).– P. 743–749
21. Redelmeier D., Bayoumi A., Goldstein R. et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients // *Amer. J. Respir. Critical Care Medicine.*– 1997.– Vol. 155.– P. 1278–1282.
22. Rubin L.J., Badesch D.B., Fleming T.R. et al. SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study // *Chest.*– 2011.– Vol. 140 (5).– P. 1274–1283.
23. Semen K., Yelisyyeva O., Jarocka-Karpowicz I. et al. Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability // *Redox Biol.*– 2016.– Vol. 7.– P. 48–57.
24. Strange G., Gabbay E., Kermeen F. et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study // *Pulm. Circ.*– 2013.– Vol. 3 (1).– P. 89–94.
25. Vonk-Noordegraaf A., Haddad F., Chin K.M. et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (Suppl. 25).– P. D22–33.

Надійшла 09.09.2016 р.

Опыт работы региональной программы помощи больным с легочной гипертензией: еще один шаг навстречу созданию реестра пациентов

Х.О. Семен¹, І.М. Любицкий², Г.Я. Максим², Н.Д. Орыщин¹, О.П. Елисеєва¹, Л.Я. Соловей³, Т.О. Тарасова², С.С. Павлик², О.Г. Яворский¹

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

²Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический кардиологический центр

³Львовская областная клиническая больница

Цель работы – проанализировать результаты функционирования областной программы «Обеспечение помощи больным с легочной гипертензией во Львовской области» на протяжении трех месяцев.

Материал и методы. С декабря 2015 г. по апрель 2016 г. в программе приняли участие 18 пациентов (14 женщин и 4 мужчины) с продолжительным анамнезом идиопатической или ассоциированной легочной артериальной гипертензии – ЛАГ (n=12, 66,7 %) и синдромом Эйзенменгера (n=6, 33,3 %), которые раньше принимали генерики силденафила. Средний возраст пациентов (36,1±11,9) года. В рамках участия в программе монотерапию силденафилом принимали 8 (44,4 %) больных, комбинированное лечение – 10 (55,6 %). Эффективность лечения оценивали по клиническим признакам, результатам теста с 6-минутной ходьбой (ШМХ), пульсоксиметрии и показателям эхокардиографического исследования.

Результаты. На момент включения в программу средняя продолжительность заболевания ЛАГ составляла 59 (30; 124) мес, среднее давление в легочной артерии за результатами катетеризации правых отделов сердца – (62±14) мм рт. ст., резистентность легочных сосудов – (13,6±5,4) единиц Вуда. На момент обращения состояние большинства (61,1 %) пациентов соответствовало III функциональному классу (ФК) по классификации ВОЗ, II ФК диагностировали у 7 (38,9 %) больных. Через 3 мес лечения в рамках программы большинство пациентов отмечали улучшение общего состояния, что сопровождалось увеличением дистанции теста с ШМХ 374 до 392 м, а также уменьшением частоты сокращений сердца с 89±14 до 74±12 в 1 мин и некоторым увеличением сатурации венозной крови кислородом (с (89,8±9,3) до (93,8±4,5) %). По результатам эхокардиографического исследования отмечено небольшое снижение градиента давления на трикуспидальном клапане (с (71,1±17,9) до (69,9±17,9) мм рт. ст.), что сопровождалось тенденцией к уменьшению площади правого предсердия.

Выводы. Применение на протяжении трех месяцев оригинальных препаратов силденафила или его комбинации с ингаляционным илопростом у пациентов с длительным течением ЛАГ и нерегулярным предшествующим лечением сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке, но не обеспечило улучшения показателей легочной гемодинамики или ФК.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, реестр пациентов, силденафил, ингаляционный илопрост.

Experience of the regional program for the patients with pulmonary hypertension: one more step towards registry of patients

Kh.O. Semen¹, I.M. Lyubyskyi², H.Ya. Maksym², N.D. Oryshchyn¹, O.P. Yelisyeyeva¹,
L.Ya. Solovey³, T.O. Tarasova², S.S. Pavlyk², O.H. Yavorskyi¹

¹ *Danylo Galycky Lviv National Medical University, Ukraine*

² *Lviv Regional State Medical and Diagnostic Cardiology Center, Ukraine*

³ *Lviv Regional Clinical Hospital, Ukraine*

The aim – to analyze the results of the 3-month experience of the regional program developed to provide medical care for the patients with pulmonary hypertension (PH) in Lviv region (Ukraine).

Material and methods. Since December 2015 until April 2016 18 patients with idiopathic and associated forms of pulmonary arterial hypertension (PAH) (n=12, 66.7 %) and Eisenmenger syndrome (n=6, 33.3 %) who have been previously treated with generic sildenafil were enrolled into the regional program. Mean age of the patients was 36.1±11.9 years, female/male ratio was 3.5:1. Mean pulmonary artery pressure by right heart catheterization was 62±14 mm Hg and pulmonary vascular resistance 13.6±5.4 WU. The majority of patients (61.1 %) presented with the signs of functional class (FC) III while FC II was diagnosed in seven (38.9 %) cases. During participation in the program sildenafil monotherapy was prescribed to eight (44.4 %) patients, combination with iloprost to ten (55.6 %) participants. Treatment efficacy was monitored by the change in 6-minute walk test and parameters of pulmonary hemodynamics and right ventricular function were assessed by echocardiography.

Results. At the time patients were included into the program the mean duration of disease for all participants was 59 (30; 124) months. Subjects with Eisenmenger syndrome had lower SaO₂ and higher tricuspid valve pressure gradient (TVPG), while PAH subjects presented with larger right atrium area and slightly larger right ventricle diameter and lower TAPSE. After three months of treatment self-reported improvement of symptoms was accompanied by increase in 6-minute walk test (from 374 to 392 m), decrease in heart rate (89±14 to 74±12 beats per minute) with mild increase in SaO₂ (from 89.8±9.3 % to 93.8±4.5 %) in all patients. Echocardiographic evaluation demonstrated slight decrease in TVPG (from 71.1±17.9 to 69.9±17.9 mm Hg), which was accompanied by moderate decrease in the area of the right atrium (from 29.4±10.4 to 28.8±10.4 cm²) and increase in right ventricular diameter, especially, in the PAH group.

Conclusions. Use of the original sildenafil or its combination with inhaled iloprost in prevalent PH patients with the history of irregular or generic treatment was accompanied by increase in tolerance to physical load but did not provide significant improvement of pulmonary hemodynamics or right ventricular performance assessed by echocardiography.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, patients registry, sildenafil, inhaled iloprost.