

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24:616.12-008.331

Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Н. С. Гончарова, М. А. Симакова, О. М. Моисеева
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Гончарова Наталья Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
20.12.18 и принята к печати 27.12.18.*

Резюме

Обнаружение организованных тромбов в мелких артериях легочной артерии при гистологическом исследовании легких у 57% пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) послужило обоснованием для широкого назначения пероральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ЛАГ различной этиологии. В последние годы представление о целесообразности назначения терапии ОАК у пациентов с ЛАГ претерпевает существенные изменения с накоплением данных клинических ретроспективных и проспективных исследований с участием пациентов с ЛАГ различной этиологии, получавших и не получавших ОАК. В настоящем обзоре литературы обсуждаются возможные факторы риска тромбообразования и кровотечений у пациентов с ЛАГ, показания, эффективность и безопасность терапии пероральными ОАК.

Ключевые слова: легочная гипертензия, антикоагулянты, синдром Эйзенменгера, кровотечения

Для цитирования: Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):25–33. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-25-33

Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension

N. S. Goncharova, M. A. Simakova, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Natalia S. Goncharova,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru

Received 20 December 2018;
accepted 27 December 2018.

Abstract

Histology studies find organized thrombi in small pulmonary arteries in 57% patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH). This evidence justified a rationale for the widespread use of oral anticoagulants (OAK) in patients with PAH of various etiologies. In recent years, the concept of OAK therapy in PAH patients has changed due to the novel data from clinical retrospective and prospective studies involving patients with PAH of various etiologies who have received anticoagulants. The present review discusses possible risk factors for thrombosis and bleeding in patients with PAH, indications, efficacy, and safety of OAK therapy in diverse PAH etiologies.

Key words: pulmonary hypertension, anticoagulation, Eisenmenger syndrome, scleroderma, bleeding

For citation: Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):25–33. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-25-33

Введение

За последние 30 лет синтезированы несколько групп специфических препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и внедрены в клиническую практику на основании данных об их положительном влиянии на выживаемость пациентов, гемодинамические, клинические показатели и качество жизни. Индивидуальная всесторонняя оценка статуса пациента, включая возрастно-половые особенности, этиологию ЛАГ, сопутствующую патологию и образ жизни больного, необходима для принятия верной стратегии лечения. Особенное внимание следует уделять выявлению обратимых состояний и сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать существенное влияние на клиническое состояние и прогноз пациентов с ЛАГ. В принятой в настоящее время страте-

гии ведения пациентов с ЛАГ можно выделить три основные составляющие: общие рекомендации, базовая и специфическая терапия [1]. Влияние базовой терапии ЛАГ на выживаемость пациентов с ЛАГ менее изучено в связи с отсутствием рандомизированных клинических контролируемых исследований. Тем не менее в повседневной практике врача хорошо известно симптоматическое влияние диуретиков на симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности, применения кислородотерапии у пациентов с ЛАГ и сопутствующей патологии легких или интеркуррентных заболеваний. В то же время представление о целесообразности назначения постоянной пероральной антикоагулянтной терапии (ОАК) у пациентов с ЛАГ претерпело существенные изменения с накоплением сведений, начиная от гистологического исследования легких

у пациентов с ЛАГ до клинических проспективных наблюдений за пациентами с ЛАГ, получавшими и не получавшими ОАК-терапию.

Предпосылки к назначению антикоагулянтов у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Значение хронического тромбообразования в легочных артериях в патогенезе ЛАГ широко обсуждается. Эндотелиальная дисфункция сопровождается уменьшением синтеза вазодилатирующих и увеличением продукции вазоконстрикторных и прокоагулянтных факторов, а ремоделирование мелких артерий и формирование плексиформных изменений предрасполагают к замедлению кровотока. Существует мнение, что образование микротромбов *in situ* является неотъемлемой частью ремоделирования сосудов легких у пациентов с ЛАГ, способствуя прогрессирующему сужению просвета артерий [2, 3]. Вне зависимости от того, являются ли тромботические изменения одной из причин или следствием ЛАГ, антикоагулянтная терапия начала применяться у пациентов с ЛАГ еще до внедрения в практику вазодилататоров малого круга кровообращения. Каково же рациональное объяснение для применения ОАК?

Исходно основанием для назначения антикоагулянтов послужили результаты самого крупного исследования С. А. Wagenvoort с соавторами (1970), которые изучили патоморфологическую картину легких 156 умерших пациентов с тяжелой ЛАГ. Авторы четко дифференцировали гистологическую картину хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и «первичной» легочной гипертензии, описывая в случае последней наличие тромбов в просвете мелких артериол, тогда как при ХТЭЛГ характерно наличие тромбов различной давности в более крупных артериях. При этом исследователи акцентировали внимание на том, что тромбоз не является основным механизмом ремоделирования сосудов при ЛАГ [3]. G. Pietra с соавторами (1989) обобщили результаты аутопсийных исследований 58 пациентов из наблюдательного регистра NIN PPH (National Heart, Lung and Blood Institute Primary Pulmonary Hypertension Registry) и обнаружили в 43 % случаев типичные для ЛАГ плексиформные изменения мелких артерий, причем у трети из этих пациентов в просвете сосудов обнаруживались тромбы [4]. В последующем С. А. Wagenvoort с соавторами (1993) подтвердили, что наличие тромботических изменений часто сочетается с плексиформной артериопатией, но в большей степени ассоциировано с длительностью течения ЛАГ и возрастом пациента [5].

В работах других авторов организованные тромбы в мелких артериях встречались в 33–57 % случаев у пациентов с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), что поддерживает предположение о том, что, возможно, тромбоз *in situ* в стадии организации реализуется в фиброз интимы, приводящий в дальнейшем к облитерации просвета сосуда [4, 6, 7]. Можно было бы предположить, что с внедрением ЛАГ-специфической терапии изменится морфологическая картина. Однако E. Stacher с соавторами (2012) при гистологическом исследовании легких 62 пациентов с ЛАГ, реципиентов легких, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в 50 % случаев обнаружили тромбы разной степени организации. Среди пациентов с тромбами в мелких артериях легких 42 % получали варфарин, тогда как у пациентов без тромбов варфарин использовался в терапии чаще (68 %) [8].

У пациентов с ЛАГ вследствие эндотелиальной дисфункции и ремоделирования легочных артерий выявляются различные нарушения в системе гемостаза и фибринолиза [9]. Нарушения баланса в синтезе факторов свертывания, естественных антикоагулянтов (система тромбомодулина/протеина С), процессах фибринолиза (снижение уровня активатора ингибитора плазминогена-1, тканевого ингибитора активатора плазминогена), генерации тромбина и функции тромбоцитов могут быть направлены как в сторону гиперкоагуляционного состояния, так и в направлении гипокоагуляции [10, 11]. У пациентов с ИЛАГ преимущественно наблюдается сдвиг в сторону гиперкоагуляции и дефицита фибринолиза. P. V. Eisenberg с соавторами (1990) выявили увеличение уровня фибринопептида типа А в крови у пациентов с тяжелой ЛАГ, что свидетельствует о повышенной генерации тромбина [12]. А. Ogawa с соавторами (2013) в эксперименте на гладкомышечных клетках пациентов с ИЛАГ продемонстрировали участие тромбина в пролиферации гладкомышечных клеток [13]. Теоретические представления о возможной пользе приема пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ были подкреплены положительными результатами ряда одноцентровых обсервационных исследований [7]. Так, в ретроспективной работе Н. Frank с соавторами (1997) показано, что выживаемость пациентов с лекарственно-индуцированной ЛАГ и ИЛАГ, получавших варфарин, была лучше по сравнению с больными, которые не получали варфарин [14]. В первом проспективном исследовании S. Rich и соавторов (1992) у 64 пациентов с ИЛАГ пятилетняя выживаемость больных, принимавших варфарин, оказалась значимо выше [15]. Данные патоморфологических исследований и результаты проспек-

тивных наблюдений послужили основанием для назначения варфарина пациентам с ЛАГ в качестве компонента поддерживающей терапии в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с легочной гипертензией 2009 года [16].

Целесообразность широкого назначения ОАК пациентам с ЛАГ стала вызывать сомнения по причине отсутствия рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований с включением пациентов различных нозологий ЛАГ, получающих ЛАГ-специфическую терапию. Крупным ретроспективным исследованием по оценке влияния ОАК на выживаемость пациентов с ЛАГ стал сравнительный анализ подгрупп пациентов из американского регистра REVAL (2006–2009), опубликованный I. R. Preston с соавторами в 2015 году. В работу были включены 144 пациента с ИЛАГ и 43 пациента с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, начавших прием варфарина после включения в регистр. Группы сравнения для каждой из двух нозологий содержали одинаковое количество пациентов, никогда не получавших терапию варфарином. Анализ выживаемости среди пациентов с ИЛАГ не показал преимущества приема варфарина ($p = 0,17$). У пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, принимавших варфарин, выживаемость была даже ниже, чем у больных без антикоагулянтной терапии ($p = 0,03$). Однако при внимательном рассмотрении клинической характеристики сравниваемых групп пациентов со склеродермией обращает на себя внимание большее количество больных с высоким функциональным классом ЛАГ в подгруппе с приемом варфарина, что, возможно, объясняет худшую выживаемость [17]. Подчеркивая противоречивость имеющихся данных, следует упомянуть результаты исследования G.-S. Ngian с соавторами (2012), в котором было показано, что прием варфарина в группе ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, наоборот, являлся независимым фактором благоприятного прогноза (отношение риска (ОР) 0,20, 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ): 0,05–0,78, $p = 0,02$) [18].

В 2014 году были опубликованы данные регистра COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), в котором принимал участие 41 референтный центр ЛАГ в семи европейских странах. Начиная с 2007 года в проспективное исследование были включены 1 283 пациента с впервые диагностированной ЛАГ (по данным катетеризации правых камер), 45% из которых получали современную ЛАГ-специфическую терапию. Средний период наблюдения составил 3 года с минимальными (< 3%

пациентов) потерями в наблюдении за больными. Наряду с различными показателями, оценивалось влияние терапии ОАК на выживаемость у пациентов с различной этиологией ЛАГ [19]. Оказалось, что 58% пациентов ($n = 738$) из всей группы ЛАГ получали ОАК. Из 800 пациентов с идиопатической ЛАГ терапия ОАК была у 66%, и только в 43% случаев в группе больных с ассоциированной ЛАГ. Преимущественно использовались антагонисты витамина К (93%), в 6% случаев гепарины и только у 1% больных — новые пероральные антикоагулянты (НОАК). Трехлетняя летальность среди пациентов с идиопатической ЛАГ, получавших терапию ОАК, была ниже по сравнению с больными, не получавшими ОАК (14,2% против 21%, $p = 0,006$). Причем данное преимущество в выживаемости сохранялось даже с учетом более неблагоприятных гемодинамических показателей в группе идиопатической ЛАГ, получавших ОАК. Более того, многофакторный регрессионный анализ подтвердил пользу назначения ОАК в отношении влияния на выживаемость у пациентов с ИЛАГ (ОР 0,79; 95% ДИ, 0,66–0,94). У пациентов с ассоциированной ЛАГ летальность была даже несколько выше в группе, получавшей ОАК (21,9% против 15%), что, однако, не достигало статистически значимых различий ($p = 0,156$). Тем не менее в подгрупповом анализе, проведенном среди пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, прием ОАК был связан с риском ухудшения выживаемости (ОР 1,82; 95% ДИ, 0,94–3,54; $p = 0,08$). В 2018 году M. S. Khan с соавторами опубликовал метаанализ 12 исследований (8 ретроспективных и 4 проспективных), суммарно включавших 2 512 пациентов с ЛАГ I группы (1 342 пациента, получавшие ОАК-терапию, и 1 170 больных без ОАК). В целом терапия ОАК была ассоциирована со снижением летальности (HR 0,73 [0,57–0,93]; $p = 0,001$; I² = 64%), однако при оценке значимости дизайна исследований показано, что в проспективных исследованиях терапия ОАК не влияла на выживаемость [20]. Неоднозначность результатов исследований требует проведения проспективных рандомизированных клинических исследований с применением ОАК у пациентов с ИЛАГ без очевидных факторов риска тромбообразования для оценки влияния ОАК на выживаемость.

ОАК-терапия у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), в целом аналогична стратегии назначения лечения при ИЛАГ, за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера, которые представляют особую популяцию пациентов с ЛАГ со сложными изменениями в системе гемостаза, где компенсаторный эритроцитоз и высокая вязкость крови сочетаются

с тромбоцитопенией/тромбастенией и нарушением фибринолиза, синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, V, VII, IX, X). У пациентов с цианотическими ВПС количество тромбоцитов обычно находится на нижней границе нормы или снижено вследствие уменьшения продукции из-за неэффективного тромбопоэза. Кроме того, уменьшены продолжительность жизни тромбоцитов и их агрегационная способность, что имеет прямую связь с уровнем гемоглобина/гематокрита и обратную — с тяжестью гипоксемии [9, 21]. Повышение фибринолитической активности и истощение фактора фон Виллебранда у пациентов с цианозом способствует наклонности к кровотечениям. Кроме того, нельзя недооценивать в отношении геморрагических рисков значение повышенной васкуляризации тканей, которая наблюдается у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Так, по данным ретроспективного анализа данных 188 пациентов с цианотическими ВПС, за 31 год было зарегистрировано у 20,2% пациентов кровохарканье, причем только у 13,2% оно было на фоне тромбоэмболии ветвей легочной артерии [22].

Учитывая, казалось бы, очевидный риск тромбозов, связанный с вязкостью крови и высоким гематокритом, складывается впечатление о необходимости назначения дезагрегантов или ОАК. Тем более что частота тромбозов легочной артерии в данной популяции больных достигает 40% [23]. Тромбозы легочной артерии носят характер *in situ*, располагаются в проксимальных отделах аневризматически расширенной, с участками кальциноза легочной артерии или ее ветвей и чаще регистрируются у пациентов с длительным анамнезом легочной гипертензии, выраженной дилатацией ствола легочной артерии, снижением скорости кровотока в легочной артерии и сократительной способности миокарда правого желудочка. В то же время взаимосвязей с уровнем гематокрита, эритроцитоза, вязкости крови, агрегационными свойствами тромбоцитов, содержанием фактора фон Виллебранда найдено не было [24]. В исследовании С. К. Silversides с соавторами (2003) тяжесть десатурации и женский пол были ассоциированы с наличием тромбов в проксимальных отделах легочной артерии [25]. Несмотря на отсутствие четкой связи между тромбозом легочной артерии и выживаемостью, все же данные С. S. Broberg с соавторами (2007) демонстрируют четкую связь между наличием тромба в легочной артерии и снижением сократительной способности правого желудочка, которое является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ЛАГ. Остается неясным, является ли аневризматическое расширение легочной артерии

и снижение сократительной способности правого желудочка показанием для терапии ОАК с целью предупреждения тромбоза легочной артерии. Ответ на этот вопрос представляет большие трудности, поскольку в 43% случаев у пациентов с синдромом Эйзенменгера при отсутствии тромбоза легочной артерии регистрируются легочные кровотечения, которые среди всех причин летальности составляют 8% [24].

Другой серьезной проблемой в ведении пациентов с синдромом Эйзенменгера являются цереброваскулярные события, которые носят мультифакториальный характер и встречаются в 14% случаев. Неожиданными стали результаты ретроспективного анализа N. Ammash с соавторами (1996) данных 162 пациентов с цианотическими ВПС за период 1988–1995 годов, который показал, что выраженность вторичного эритроцитоза не являлась фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических событий, тогда как микроцитоз (средний объем эритроцитов < 82 фл; $p = 0,004$), обусловленный железodefицитным состоянием на фоне повторных флеботомий в анамнезе ($p = 0,016$), являлся наиболее сильным независимым предиктором развития цереброваскулярных событий [26]. Кроме того, такие традиционные факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения, как артериальная гипертензия ($p = 0,04$) и фибрилляция предсердий ($p = 0,01$), также были ассоциированы с развитием цереброваскулярных эпизодов у пациентов с цианотическими ВПС, тогда как возраст, курение, сократительная способность миокарда желудочков и терапия аспирином или варфарином не влияли на частоту цереброваскулярных событий [26].

Таким образом, убедительных данных о пользе и влиянии на выживаемость рутинного назначения дезагрегантов и пероральных антикоагулянтов у пациентов с синдромом Эйзенменгера при отсутствии строгих показаний (персистирующая фибрилляция/трепетания предсердий, документированный тромбоз) нет. В ретроспективном исследовании J. Sandoval с соавторами (2012), включавшем анализ данных за период $7 \pm 5,4$ года у 48 пациентов с синдромом Эйзенменгера, получавших варфарин, и 44 больных без терапии ОАК не было выявлено влияния терапии ОАК на выживаемость у данной категории пациентов, тогда как кровотечения чаще регистрировались на фоне терапии ОАК и в двух случаях были фатальными [27]. Решение о назначении пероральных ОАК целесообразно ограничить наличием документированных тромбозов, фибрилляции/трепетания предсердий при отсутствии в анамнезе значимых легочных кровотечений.

Оценка рисков кровотечения у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Оценка риска кровотечений особенно важна у пациентов с ЛАГ, поскольку кровотечения достаточно часто встречаются и нередко приводят к драматическим последствиям. По данным одноцентрового ретроспективного исследования, частота развития больших кровотечений составляла 2,4 случая на 100 пациентов-лет для больных ХТЭЛГ и, что самое интересное, 5,4 случая на 100 пациентов-лет для больных ИЛАГ, которые закономерно реже получали ОАК по сравнению с больными ХТЭЛГ [28]. Следует иметь в виду, что пациенты с ЛАГ крайне чувствительны к изменению объема циркулирующей крови и уровня гемоглобина, поэтому даже незначительное кровотечение может привести к декомпенсации ЛАГ. Хроническая кровопотеря приводит к снижению кардиопульмонального резерва, тканевой гипоксии, лактоацидозу, потенцируя повышение легочного сосудистого сопротивления. Риск кровотечений у пациентов с ЛАГ, в первую очередь, зависит от этиологии заболевания [28]. В частности, у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани риск желудочно-кишечных (ЖКТ) кровотечений существенно повышен в связи с наличием телеангиоэктазий в кишечнике. Частота развития больших кровотечений у пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, даже превышала частоту развития больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих постоянную ОАК-терапию: 19 на 100 против 2,0 на 100 пациентов-лет соответственно [28]. У пациентов с ВПС и портопульмональной легочной гипертензией зачастую регистрируется гипокоагуляция, как за счет нарушения синтеза/деградации факторов свертывания, так и вследствие тромбоцитопении и тромбастении. А у больных с циррозом печени источником кровотечения могут быть расширенные вены пищевода, геморроидальные узлы. Перед назначением ОАК необходимо оценить возраст пациента, наличие вредных привычек (потребление алкоголя), интеллектуально-мнестические способности, приверженность к терапии и возможность адекватного лабораторного контроля уровня гипокоагуляции; сопутствующую патологию: наличие анемии, язвенного поражения ЖКТ, хронических заболеваний почек и печени, ВИЧ-инфекции. Большое значение имеют межлекарственные взаимодействия. Совместное назначение бозентана и варфарина, имеющих общий путь метаболизма через систему цитохрома P450, усиливает метаболизм варфарина, что может потребовать коррекции дозы последнего. Тем не менее у мацитентана и амбризентана

не обнаружено взаимного влияния с варфарином. Следует помнить о дезагрегантном эффекте простаноидов и силденафила. Однако клиническое значение сочетания вышеперечисленных препаратов и варфарина остается неясным. Совместное назначение варфарина и риоцигуата распространено у пациентов с ХТЭЛГ. При целенаправленном изучении межлекарственного взаимодействия риоцигуата и варфарина также не выявлено фармакодинамических влияний этих препаратов [29]. Ранее отмечено, что однократный прием варфарина приводил к клинически незначимому снижению (на 16%) максимальной концентрации риоцигуата в плазме [30].

До настоящего времени не создано шкалы стратификации риска тромбозов у больных ЛАГ подобно шкале CHA2DS2-VASc score для пациентов с фибрилляцией предсердий. Поэтому решение о назначении ОАК зачастую принимается на основании собственных представлений врача о возможных факторах риска тромбозов у пациентов с ЛАГ. При опросе специалистов, ведущих пациентов с ЛАГ, среди релевантных факторов, влияющих на назначение ОАК, оцениваемых по шкале от 0 до 10, наиболее значимым фактором был функциональный класс ЛАГ (5,4 балла), возраст (5,4 балла), давление в легочной артерии (5,2 балла), поражение периферических артерий (3,6 балла), длительность заболевания (2,8 балла) и пол (1,7 балла). Другие факторы риска, такие как заболевания ЖКТ, наличие ЖКТ-кровотечений в анамнезе, симптомы правожелудочковой недостаточности, тромбозы, синкопальные состояния, приверженность терапии и возможность контроля, наличие фибрилляции-трепетания предсердий, гиперкоагуляционных состояний, тромбоцитопении и малоподвижный образ жизни также оценивались врачами [11]. Однако в метаанализе, проведенном T. Roldan с соавторами (2017) и посвященном применению ОАК у пациентов с ЛАГ, показано, что в среднем около 60% пациентов с ЛАГ получают ОАК, причем практически в 59% случаев показанием к назначению были исключительно тяжесть ЛАГ, в 23% случаев — наличие фибрилляции предсердий, в 22% — наличие венозных тромбозов в анамнезе и в 13% случаев — наличие постоянного внутривенного катетера для терапии простаноидами. Назначение ОАК пациентам с перенесенными артериальными/венозными тромбозами, наличием фибрилляции-трепетания предсердий, постоянного внутривенного катетера и застойной правожелудочковой сердечной недостаточности с потребностью в парентеральной диуретической терапии, на наш взгляд, является обоснованным

**РЕКОМЕНДАЦИИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ [1, 31]**

Рекомендация	Класс	Уровень доказательности
ИЛАГ, НЛАГ, лЛАГ: назначение ОАК может обсуждаться	IIb	C
При ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, назначение ОАК в индивидуальном порядке и при наличии склонности к тромбофилии	IIb	C
При синдроме Эйзенменгера следует рассматривать терапию ОАК при наличии артериальных/венозных тромбозов, персистирующей ФП, ТП, симптомов застойной сердечной недостаточности при отсутствии кровохарканья	IIb	C
При ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, портопульмональной ЛАГ ОАК не рекомендуется	III	C

Примечание: ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия; лЛАГ — ассоциированная с приемом лекарств; ЛАГ — ассоциированная с приемом лекарств; ОАК — оральные антикоагулянты; СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

и взвешенным подходом. В то же время сама по себе тяжесть ЛАГ, вероятно, не может быть самостоятельным фактором, определяющим показания к терапии ОАК.

Заключение

В основу рекомендаций ESC/ERS 2015 года по назначению ОАК у пациентов с ЛАГ, наряду с более ранними исследованиями, легли данные регистра COMPERA, которые остаются актуальными и в настоящее время (табл.) [1, 31]. Так, у пациентов с идиопатической, наследственной и лекарственной ЛАГ назначение ОАК может рассматриваться при наличии артериальных или венозных тромбозов в анамнезе, постоянной формы фибрилляции или трепетания предсердий, клинических проявлений тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности, терапии внутривенными диуретиками или наличии постоянного венозного катетера. При решении вопроса о назначении ОАК у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, следует опираться на вышеперечисленные состояния с индивидуальным учетом наличия тромбофилических состояний, которые зачастую наблюдаются у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (антифосфолипидный синдром и другое), и риска кровотечений, прежде всего, ассоциированных с наличием поражения ЖКТ, терапией нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами. Эффективность и безопасность совместного назначения пероральных ОАК у па-

циентов с ВИЧ-инфекцией, получающих высокоэффективную антиретровирусную терапию, мало изучена, поскольку в большинстве случаев в проведенных исследованиях число пациентов с ВИЧ было небольшим. ОАК не рекомендуется у больных с портопульмональной легочной гипертензией, учитывая исходно высокие риски больших кровотечений из расширенных вен пищевода, ЖКТ, тромбоцитопении и дефицита синтеза факторов свертывания. Назначение ОАК у данной категории пациентов показано при наличии жизненных показаний в сочетании с терапией низкомолекулярными гепаринами/нефракционированным гепарином до достижения целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО).

В целом уровень рекомендуемого целевого МНО у пациентов с ЛАГ широко варьирует. В Европейских рекомендациях 2015 года указан целевой уровень МНО 2,0–3,0, тогда как Американский колледж торакальных врачей рекомендует придерживаться значений в пределах 1,5–2,5 [1, 31]. В одноцентровом исследовании продемонстрировано эффективное подавление генерации тромбина в плазме крови пациента с ЛАГ на фоне поддержания невысокого уровня гипокоагуляции (МНО 1,5–2,5). Тем не менее наиболее распространенный рекомендуемый уровень гипокоагуляции соответствует значениям МНО 2,0–3,0 [11, 19]. Для пациентов с синдромом Эйзенменгера должные уровни антикоагуляции не определены, поэтому рекомендуется придерживаться значений МНО, принятых в практике у пациентов с ЛАГ, и рассчитывать значение МНО с учетом уровня гематокрита. Данных

об эффективности и безопасности применения НОАК у пациентов с ЛАГ и их взаимодействии с ЛАГ-специфической терапией недостаточно, что не позволяет выработать единую стратегию их назначения. Однако при невозможности адекватной и безопасной терапии варфарином возможно переключение на терапию НОАК [32].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. ESC Scientific Document Group. 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 Heart J*. 2016;37(1):67–119.
- Wagenvoort CA. Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation*. 1970;42(6):1184.
- Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989;80(5):1198–1206.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580–587.
- Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(1):16–25.
- Lannan KL, Richard P, Phipps RP, James R. White thrombosis, platelets, microparticles, and PAH: more than clot. *Drug Discov Today*. 2014;19(8):1230–1235.
- Roldan T, Rios JJ, Villamanan E, Waxman AB. Complications associated with the use of oral anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension from two referral centers. *Pulm Circ*. 2017;7(3):692–701.
- Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;82(3):841–847.
- Ogawa A, Firth AL, Ariyasu S, Yamadori I, Matsubara H, Song S et al. Thrombin-mediated activation of Akt signaling contributes to pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Physiol Rep*. 2013;1(7):e00190. doi:10.1002/phy2.190
- Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. 1997;112(3):714–721.
- 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(2):76–81.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–2537.
- Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):261–272.
- Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW 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):2403–2411.
- Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R213.
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57–65.
- Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Current Cardiology Reviews*. 2010;6(4):363–372.
- Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19(12):1845–1855.
- Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115(8):1039–1050.
- Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):634–642.
- Silversides CK, Granton JT, Konen E, Hart MA, Webb GD. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1982–1987.
- Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):768–72.
- Sandoval J, Santos LE, Córdova J, Pulido T, Gutiérrez G, Bautista E et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):268–276. doi:10.1111/j.1747-0803.2012.00633.x
- Said K. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: Contemporary data from COMPERA registry. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):48–52.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med*. 2013;369(4):319–29.
- Frey R, Mück W, Kirschbaum N, Krätzschar J, Weimann G, Wensing G. Riociguat (BAY63–2521) and warfarin: a pharmacodynamics and pharmacokinetic interaction study. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(7):1051–1060.
- Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson K et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:30–36.

Информация об авторах

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, the Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Center;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, the Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Center;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, the Noncoronary Disease Department, Director, Heart and Vessels Institute, Almazov National Medical Research Center.