



Мовсисян Г.А., Архипова О.А., Коробкова И.З., Матчин Ю.Г., Сайдова М.А.,  
Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ АМБРИЗЕНТАНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ТЯЖЕЛОЙ ПАЦИЕНТКИ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Movsisyan G.A., Arkhipova O.A., Korobkova I.Z., Matchin Yu.G., Saidova M.A.,  
Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.

### CLINICAL CASE OF COMBINATION THERAPY INCLUDING AMBRIZENTAN IN THE PATIENT WITH SEVERE IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia

#### РЕЗЮМЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является достаточно редким заболеванием сердечно-сосудистой системы неизвестной этиологии, однако самой частой формой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), характеризуется повышенением среднего давления в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления  $>3$  единиц Вуда. В основе патогенеза ИЛГ лежит эндотелиальная дисфункция с активацией системы эндотелина-1 (ЭТ-1), которая приводит к гипертрофии гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброзным изменениям, воспалительному ответу и вазоконстрикции, что способствуют развитию ремоделирования мелких легочных артерий и артериол. Активация системы эндотелина у больных с ЛАГ является обоснованием для использования антагонистов эндотелиновых рецепторов (АРЭ), блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ. Это важнейший класс ЛАГ-специфической терапии, который в настоящее время представлен тремя препаратами: сульфонамидным производным – бозентаном и макитентаном, несульфонамидным производным амбризентаном. В статье представлен клинический случай успешного применения амбризентана в составе комбинированной терапии у тяжелой больной с ИЛГ.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, эндотелин-1, антагонисты рецепторов эндотелина, амбризентан

#### ABSTRACT

Idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) is a rare cardiovascular disease of unknown etiology, but the most common form of pulmonary arterial hypertension, defined as mean pulmonary arterial pressure  $>25$  mmHg and pulmonary vascular resistance  $>3$  Wood Units. Endothelial dysfunction seems to play an integral role in the pathogenesis of IPAH: the activation of endothelin-1 causes the hypertrophy of smooth muscle cells and endothelial cells, fibrotic changes, immune inflammation and vasoconstriction which leads to small pulmonary arteries and arterioles remodeling. The endothelial system activation is the reason for using endothelin receptor antagonists (ERA) to block the endothelin receptors type A (ETA) or both types (ETA, ETB). ERA, as the main class of PAH-specific therapy, is presented by bosentan and macitentan, dual endothelin receptor antagonists, and ambrisentan, non-sulfonamide, ETA-selective ERA. This clinical case demonstrates the successful treatment with ambrisentan as the part of combination therapy in the patient with severe IPAH.

**Key words:** *idiopathic pulmonary hypertension, endothelin-1, endothelin receptor antagonists, ambrisentan*

✉ gogolina90@mail.ru

**Для цитирования:** Мовсисян Г.А., Архипова О.А., Коробкова И.З. и соавт. Клинический случай применения амбризентана в составе комбинированной терапии у тяжелой пациентки с идиопатической легочной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Май 25; 2: 52-57.

✉ gogolina90@mail.ru

**For citation:** Movsisyan G.A., Arkhipova O.A., Korobkova I.Z. et al. Clinical case of combination therapy including Ambrisentan in the patient with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eurasian heart journal. 2017 May 25; 2: 52-57 [in Russian]

## Сведения об авторах:

<b>Коробкова Ирина Захаровна</b>	К.м.н., врач высшей категории рентгенологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; PhD, board certified cardiologist of radiology department of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15 a
<b>Архипова Ольга Александровна</b>	Научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Researcher of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15 a
<b>Матчин Юрий Георгиевич</b>	Руководитель лаборатории ретгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Doctor of science, head of laboratory of endovascular treatment ambulance patient of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15 a
<b>Сайдова Марина Абдулатиповна</b>	Д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел. 8-495-414-63-57, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Head of the Laboratory of ultrasound methods of research department of new research methods of Scientific research institute of clinical cardiology A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15 a
<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, leading researcher, head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15 a
<b>Чазова Ирина Евгеньевна</b>	Академик РАН, профессор, директор института клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-05, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Academician of Russian Academy of Science, MD, Director of the Institute of Clinical Cardiology of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15 a
<b>Мовсисян Гоар Артуровна</b>	Клинический ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ; тел.: 8-968-653-52-99, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, gogolina90@mail.ru; Resident of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15 a

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является достаточно редким заболеванием сердечно-сосудистой системы неизвестной этиологии, однако самой частой формой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления более 3 единиц Вуда. Заболеваемость ИЛГ в популяции колеблется в пределах 5,9 [1-3] случаев на 1 миллион населения, патология преимущественно встречается у лиц женского пола. В патогенезе заболевания основную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая индуцирует ремоделирование легочных сосудов, что, в свою очередь, приводит к разрушению и распаду экстрацеллюлярного матрикса и секреции факторов роста (трансформирующий фактор роста  $\beta$ , фактор роста фибробластов). Эти и другие неопределенные факторы провоцируют гипертрофию и

пролиферацию гладкомышечных клеток и тормозят естественные механизмы апоптоза, чем и обусловлены характерные патоморфологические изменения. Эндотелиальная дисфункция также способствует активации и агрегации тромбоцитов, иммунному воспалению и, более того, влияет на синтез вазоконстрикторных (таких как эндотелин-1 и тромбоксан) и вазодилатирующих (таких как оксид азота и простациклин) агентов, сдвигая баланс в пользу вазоконстрикторов [4]. Данные механизмы активно изучаются и представляют клинический интерес в связи с тем, что большинство факторов в настоящее время служат мишениями медикаментозной терапии.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является наиболее мощным и длительно действующим эндогенным пептидом с вазоконстриктивными свойствами, который вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биоло-

гически активных веществ [5]. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве основного патогенетического медиатора и потенциальной мишени для терапевтического воздействия при ЛАГ [6,7]. Использование лекарственных препаратов, блокирующих рецепторы ЭТ-1, у пациентов с ЛАГ позволяет значительно улучшить клинический статус, повысить толерантность к физическим нагрузкам, замедлить темпы прогрессирования заболевания и улучшить выживаемость больных, что было отчетливо показано в серии рандомизированных клинических исследований (РКИ) [4,6-8].

Биологические эффекты ЭТ-1 реализуются за счет связывания с двумя типами рецепторов типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках (ГМК) и фибробластах, и типа В (ЭТВ), преимущественно расположенным на эндотелиальных, и, в меньшей степени на ГМК, фибробластах и макрофагах [9]. Гемодинамические эффекты ЭТ-1 связаны с активацией ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК [9,10]. ЭТ-1, связываясь со специфическими рецепторами ГМК, активирует по каскаду реакций фосфорилизации С и протеинкиназы С, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция и вазоконстрикции.

Активация системы эндотелина у больных с ЛАГ является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ. В настоящее время этот класс представлен тремя препаратами: сульфонамидным производным – бозентаном и макитентоном, несульфонамидным производным амбризентаном, которые обладают различной аффинностью к различным подтипуам рецепторов эндотелина. В 2012 г. в России появился единственный из селективных АРЭ несульфонамидной структуры амбризентан, одобренный в РФ для лечения больных с ЛАГ функционального класса II-III в дозе 5 и 10 мг с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. Мы представляем клинический случай пациентки с ИЛГ, в котором показаны сложности диагностического поиска (исключалась хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)), подбора лекарственной ЛАГ-специфической терапии, а также высокая эффективность комбинированной терапии, включающей силденафил и амбризентан.

Больная К., 1971 года рождения, наблюдалась в РКНПК с 2011 года. Из анамнеза известно, с июля 2011 г. стала беспокоить одышка при подъеме по лестнице, обследовалась по месту жительства, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены

признаки легочной гипертензии (ЛГ) с расчетной величиной СДЛА 32 мм рт. ст. При проведении дуплексного сканирования (ДС) вен нижних конечностей патологии не было выявлено. В августе 2011 г. возник приступ одышки, в связи с чем была госпитализирована в ГВКГ им Н.Н. Бурденко, по данным ЭхоКГ выявлена острая перегрузка правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии, диагностирована ТЭЛА и проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) стрептокиназой. В первые сутки повторно возник эпизод одышки, при проведении МСКТ ангиопульмографии – окклюзия левой верхнедолевой артерии, проводилась повторная ТЛТ актилизе. При проведении илеокавографии с целью выявления источника тромбоэмболий, выявлены множественные флотирующие тромбы, в связи с чем был имплантирован кава-фильтр.

В ноябре 2011 г. впервые поступила в РКНПК с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, боли за грудиной без связи с физической нагрузкой, учащенное сердцебиение (рис. 1). При объективном осмотре больной состояние средней тяжести, индекс массы тела – 26 кг/м<sup>2</sup>. Обращало на себя внимание наличие акроцианоза. В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с жестким оттенком, ЧДД 17 в минуту. При аусcultации тоны сердца ясные, ритм правильный; акцент II тона над легочной артерией. Шумы над областью сердца не выслушивались. АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 88 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Периферических отеков не выявлено.

Учитывая анамнестические сведения, в качестве вероятного диагноза рассматривалась «ХТЭЛГ». По данным электрокардиографии (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 84 ударов в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо (патологическая правограмма), признаки выраженной гипертрофии правого желудочка (Р-тип) с изменением конечной части желудочкового комплекса в правых и прекордиальных (V1-V3) отведениях (рис. 2).

По данным рентгенологического исследования у пациентки наблюдались признаки артериальной легочной гипертензии: коэффициент Мура составил 28% (в норме до 30%), коэффициент Люпи 34% (в норме до 30%), дилатация правых отделов сердца.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено расширение правых отделов сердца (небольшое увеличение переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) до 3,0

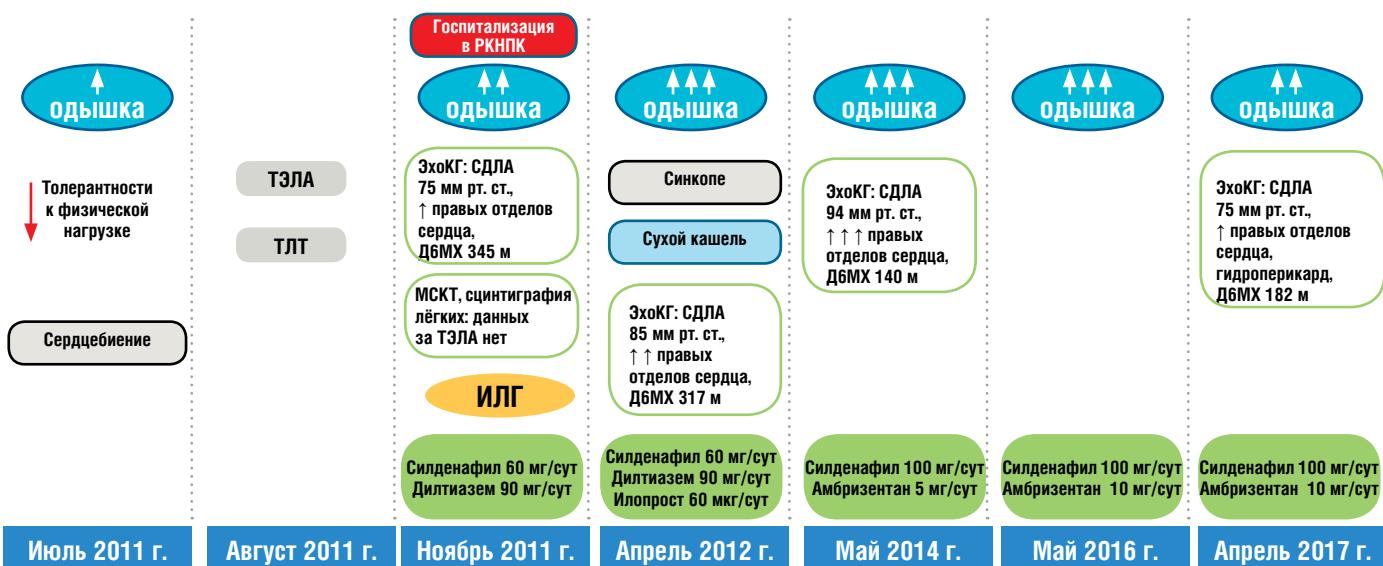


Рисунок 1. История заболевания больной К.

см, правого предсердия (ПП) 5,3x4,3 см), дилатация лёгочной артерии (ЛА) до 2,6 см. При допплерЭхоКГ выявлена недостаточность триkuspidального клапана (ТР) I-II степени, расчётное СДЛА составило 75 мм рт. ст. По данным ДС вен нижних конечностей при исследовании общих и наружных подвздошных вен, глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей достоверных признаков тромбоза не выявлено, стенки вен не утолщены. С целью оценки состояния легочного сосудистого русла проводилась МСКТ ангиопульмонография, однако данных за ТЭЛА и ее ветвей до субсегментарных не получено. В тесте 6-минутной ходьбы (T6MX) пациентка прошла 345 метров с индексом одышки 3. По данным КПОС – ДЛА (систол/диастол/средн.) 99/40/60 мм рт. ст. при нормальном давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) 3 мм рт. ст. ЛСС было повышенено до 1572 дин×сек/см<sup>5</sup>, сердечный выброс (СВ) снижен до 2,9 л/мин, сердечный индекс – до 1,8 л/мин/м<sup>2</sup>. Давление в правом предсердии составило 4 мм рт. ст., сатурация О<sub>2</sub> крови – 99%. При проведении острой фармакологической пробы (ОФП): ДЛАср не изменилось, с абсолютным значением выше 40 мм рт. ст., СВ снизился с 2,9 л/мин до 2,6 л/мин, что свидетельствует об отрицательной пробе на вазореактивность. Однако при проведении вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких дефектов перфузии выявить не удалось.

Таким образом, несмотря на перенесенную ТЭЛА, наличие прекапиллярной ЛГ не сопровождалось наличием тромботических изменений в легочных артериях эластического типа, что указывает на отсутствие критериев ХТЭЛГ.

Пациентке был установлен диагноз «Идиопатическая легочная гипертензия, функциональный класс III (ВО3), легочное сердце: относительная недостаточность триkuspidального клапана 3 степени, клапана легочной артерии 2 степени. Недостаточность кровообращения II A стадии», рекомендован прием силденафила в дозе 20 мг x 3 р/сут, варфарина 7,5 мг/сут, дилтиазема 90 мг/сут. В связи с трудностями в обеспечении медикаментозной терапии получала силденафил в дозе 40 мг.

С апреля 2012 г. пациентка отметила ухудшение состояния в виде усиления одышки и снижения переносимости физических нагрузок, появление сухого кашля, синкопальных состояний, диспептических расстройств, в связи с чем повторно поступила в РКНПК. При обследовании динамики по данным ЭхоКГ отмечалось увеличение объема ПП с 55 до 120 мл; ПЗР с 3,0 до 3,3 см, увеличение ветвей ЛА с 1,8 до 2,5 см, увеличение нижней полой вены с 1,8 до 3,0, СДЛА с 75 до 85 мм рт. ст. ТР до 3 степени.

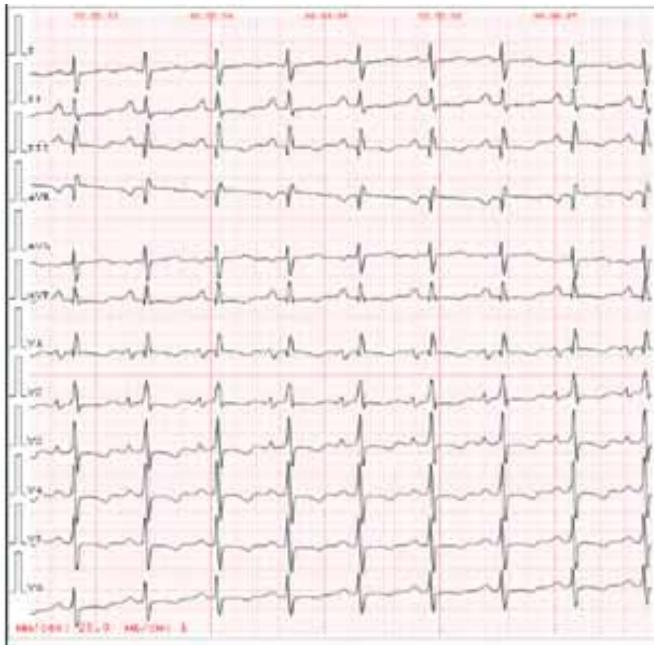


Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки К. (ноябрь, 2011 г.)

Пациентке вновь проведена МСКТ-ангиопульмонография – дефектов наполнения ЛА и её ветвей до уровня субсегментарных не выявлено. При проведении контрольного Т6МХ дистанция составила 317 метров, одышка по шкале Борга 5. С учетом наличия диспепсических явлений, которые пациентка связывала с приемом варфарина, препарат был заменен на низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия (0,6 мг x 2 раза) по жизненным показаниям на фоне гастропротективной терапии в связи с наличием по данным ЭГДС эрозивного гастрита.

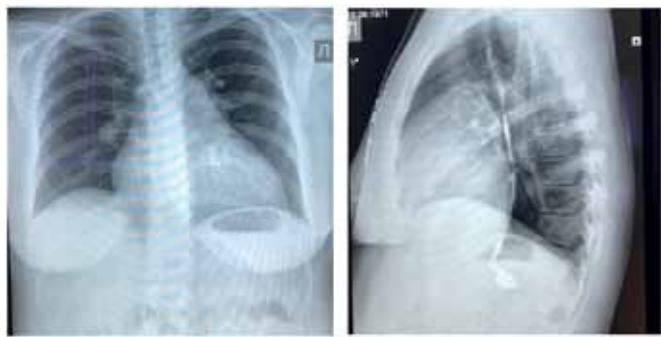
Учитывая выявленную отрицательную динамику, у пациентки имелись абсолютные показания к комбинированной ЛАГ-специфической терапии, в связи с чем к терапии был присоединен илопрост в дозе 60 мкг/сут. (табл. 1). Однако после выписки пациентка самостоятельно отменила препарат ввиду возникновения сухого кашля, тошноты и рвоты после ингаляций.

В мае 2014 года поступила в РКНПК в связи со значительным ухудшением состояния в виде снижения толерантности к физической нагрузке, усугубления одышки, появления асцита и отеков нижних конечностей, осиплости голоса. По данным ЭхоКГ появления асцита и отеков нижних конечностей. По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлено увеличение индекса Мура до 34%, индекса Люпи – до 35% (рис. 3). По данным ЭХОКГ зарегистрирована отрицательная динамика:

Таблица 1. Оценка риска у пациентов с ЛАГ

Детерминанты прогноза (летальность в течение 1 года)	Низкий риск <5%	Умеренный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие синкопе	Повторные синкопе
Функциональный класс (ВО3)	I, II	III	IV
T6MX	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиореспираторный тест с физической нагрузкой	Пиковое VO <sub>2</sub> >15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого) Ve/VCO <sub>2</sub> эквивалент <36	Пиковое VO <sub>2</sub> 11-15 мл/мин/кг (35-65% от прогнозируемого) Ve/VCO <sub>2</sub> эквивалент 36-44,9	Пиковое VO <sub>2</sub> <11 мл/мин/кг (<35% от прогнозируемого) Ve/VCO <sub>2</sub> эквивалент ≥45
Концентрация NT-pro BNP в плазме крови	BNP <50 нг/л <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л >400 нг/л
Визуализирующие методы (эхокардиография, МРТ сердца)	Площадь ПП <18 см <sup>2</sup> Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь ПП 18-26 см <sup>2</sup> Перикардиального выпота нет или минимальный	Площадь ПП >26 см <sup>2</sup> Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП <8 мм рт. ст. СИ ≥2,5 л/мин/м <sup>2</sup> svO <sub>2</sub> >65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ 2,0-2,4 л/мин/м <sup>2</sup> svO <sub>2</sub> 60-65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м <sup>2</sup> svO <sub>2</sub> <60%

увеличение правого предсердия (с 39 см<sup>2</sup> до 46 см<sup>2</sup>), правого желудочка (с 4,0 до 4,2 см), ТР – 3 степени, увеличение СДЛА (с 85 до 94 мм рт. ст.), появление гидроперикарда. По результатам сцинтиграфии, МСКТ легких с ангиопульмографией данных за перенесенную ТЭЛА нет. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение и застойные изменения в печени, жидкость в брюшной полости, расширение нижней полой вены. По данным катетеризации правых отделов сердца – гемодинамические параметры без значимой динамики по сравнению с данными от 2011 г. сопротивление 1600 дин х с/см<sup>5</sup> (в 2011 г. – 1572 дин х с/см<sup>5</sup>). По результатам ангиопульмографии признаков перенесенной ТЭЛА нет. Пациентке был выставлен диагноз «Идиопатическая легочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ). Хроническое легочное сердце: относительная недостаточность триkuspidального клапана 3 степени, клапана легочной артерии 2 степени. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А стадии. Перенесенная тромбоэмболия легочных артерий от 2011 г.». Учитывая неудовлетворительную переносимость илопроста, и, как следствие, нарушение режима и дозы приема препарата, препарат был отменен, доза силденафила была постепенно увеличена до 100 мг/сут. В связи со склонностью к гипотензии дилтиазем был отменен. Учитывая тяжесть состояния пациентки, низкий функциональный класс, наличие многочисленных предикторов неблагоприятного прогноза, было принято решение о целесообразности начала комбинированной терапии силденафилом и антагонистом рецептора эндотелина амбрисентаном. Выбор АРЭ также основывался на наличии гепатомегалии и застойных явлений в печени, сопутствующих изменений в биохимическом анализе крови в виде повышения общего билирубина, ГГТ, ЛДГ. Была инициирована терапия амбрисентаном в дозе 5 мг/сут. Переносимость препарата была удовлетворительная. В связи с наличием признаков ХСН проводилась парентеральная диуретическая терапия фуросемидом с переходом на пероральный прием торасемида в дозе 5 мг/сут, спиронолактоном 200 мг/сут.



**Рисунок 3. Рентгенограмма пациентки К. (май 2014 г.)**

В мае 2016 г. была увеличена доза амбрисентана до 10 мг/сут. На фоне проводимой терапии печеночные ферменты оставались в пределах верхней границы нормы.

В апреле 2017 года пациентка вновь поступила в РКНПК с целью дообследования и решения вопроса о необходимости коррекции терапии. По данным проведенного обследования была выявлена положительная динамика: по результатам ЭхоКГ уменьшились правые отделы сердца (ПП с 42 см<sup>2</sup> до 37 см<sup>2</sup>, ПЖ с 4,4 см до 3,7 см), снизилось СДЛА (с 94 до 75 мм рт. ст.), улучшился функциональный статус больной: дистанция в Т6МХ возросла со 140 до 182 м (табл. 2). В связи с полученными данными, свидетельствующими об эффективности проводимых лечебных мероприятий, пациентке было рекомендовано продолжить комбинированную ЛАГ-специфическую терапию

**Таблица 2. Сравнительная характеристика данных ЭхоКГ**

	Октябрь 2012	Июнь 2014	Апрель 2015	Апрель 2017	Норма
Ао, см	2,7	2,6	2,7	2,7	2,0 – 3,7
ЛП, см	3,6	3,7	3,4	3,2	2,0 – 4,0
КДР, см	3,7	3,5	4,2	3,5	4,0 – 5,5
ФВ, %	60	60	60	60	>60
ТМЖП, см	0,8	0,8	0,8	0,9	0,7–1,1
ТЗСЛЖ, см	0,8	0,8	0,8	0,9	0,7–1,1
С ПП, см	39	46	40	37	≤3,6x4,9
ПЗР ПЖ, см	4,0	4,2	4,4	3,7	<3,0
ТПС ПЖ, см	0,65	0,8	0,7	0,9	≤0,5
СДЛА, мм рт. ст.	85/40/56	94/45/66	100/40/61	75/40/55	<25
Ст. ЛА, см	3,4	3,7	3,0	2,8	<2,5
НПВ	2,4/1,8 колла-бирует <50%	2,6/1,9 колла-бирует <50%	2,6/2,0 колла-бирует <50%	1,7/0,5 колла-бирует <50%	<2,1
ТР, ст.	3	3-4	3	2-3	1
Жидкость в перикарде	-	-	-	-	

Примечание: Ао – Аорта, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, ФВ – фракция выброса, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ПП – правое предсердие, ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, ТПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, СДЛА – sistолическое давление в легочной артерии, Ст. ЛА – ствол легочной артерии, НПВ – нижняя полая вена, ТР – триkuspidальная регurgитация

силденафилом и амбрисентаном с последующим динамическим контролем параметров гемодинамики через 6 месяцев.

Клиническая эффективность амбрисентана была доказана в pilotных исследованиях и рандомизированных клинических исследованиях ARIES-1, ARIES-2, ARIES-E в ARIES-3. При длительном наблюдении в рамках открытого исследования за 383 больными 1-, 2- 3-летняя выживаемость больных, получавших амбрисентан, составила 91%, 82% и 74%, соответственно. Если к 1 году наблюдения у больных сохранялся прирост дистанции в Т6МХ во всех дозовых группах амбрисентана (2,5 мг; 5 мг; 10 мг), то к 2 и 3 году лечения стабильный эффект сохранялся только у больных, получавших 5 и 10 мг амбрисентана [11,12].

У нашей пациентки с признаками ХСН и застойными явлениями по большому кругу кровообращения назначение амбрисентана при длительном наблюдении не приводило к динамике печеночных ферментов. Оценка профиля безопасности применения амбрисентана у пациентов с ЛАГ изучалась в исследовании VOLT (VOLibrisTracking) [13]. В исследование были включены 999 пациентов из 15 различных стран, которые принимали амбрисентан в течение 3-х лет. При анализе полученных результатов не было выявлено новых тревожных сигналов: терапия амбрисентаном не ассоциировалась с ростом частоты повышения уровня печеночных трансаминаз более 3-х верхних границ норм, при 1-годичном наблюдении риск составил 1,8%, а при 2-летнем – 3,9%. Наиболее частыми нежелательными побочными явлениями явились отеки/задержка жидкости (25%) и анемия (14%).

Таким образом, полученные результаты различных исследований указывают на существенное улучшение толерантности к физическим нагрузкам, снижение риска ухудшения ЛАГ с нарастанием ФК, значительное улучшение выживаемости пациентов

при применении амбризентана. Следуя критериям стратификации риска наша больная все же не достигла целей терапии. Достигнутая дистанция в Т6МХ сохраняется достаточно низкой. В связи с чем с больной обсуждался вопрос о возможности трансплантации легких, учитывая отсутствие возможности усилить ЛАГ-специфическую терапию, однако от возможного хирургического лечения пациентка отказалась. Представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностического поиска и верификации формы легочной гипертензии, подбора ЛАГ-специфической терапии – использование ступенчатой терапии с рассмотрением комбинированной терапии в качестве ключа к улучшению клинико-функционального статуса у пациентов, не достигающих целей на фоне проводимой монотерапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:1023–1030.
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30:104–109.
3. McGoon MD, Benza RL, Escrivano-Subias P et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(Suppl):D51–D59.
4. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9:4–23. / Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Terapevticheskij arkhiv. 2014; 9:4–23. [in Russian]
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелия при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. Российский кардиологический журнал. 2009; 4:73-81. / Chazova IE, Martynuk TV, Nakonechnikov SN Antagonists of endothelium receptors in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. Russian Journal of Cardiology. 2009; 4:73-81. [in Russian]
6. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 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; 30:2493-2537.
7. Dupuis J., Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 31:407–415.
8. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346:896-903.
9. Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995; 35:235–255.
10. Sauvageau S, Thorin E, Caron A, Dupuis J. Endothelin-1-induced pulmonary vasoactivity is regulated by ET(A) and ET(B) receptor interactions. *J Vasc Res.* 2007; 44: 375–381.
11. Oudiz R., Badesch D., Rubin L. ARIES-E: Long-term safety and efficacy of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007; 132:474a.
12. Elshaboury SM, Anderson JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: improving outcomes. *Patient Preference and Adherence.* 2013; 7:401-409.
13. Vachiéry J, Hoeper M, Peacock A et al. Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLibris Tracking Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2017; 36(4):399-406.