

Быстров В.В., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Саидова М.А., Стукалова О.В., Данилов Н.М., Сахнова Т.А., Чазова И.Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА БОЗЕНТАНОМ И ИНГИБИТОРОМ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5 СИЛДЕНАФИЛОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ,
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова,
Отдел гипертонии, Лаборатория легочной гипертонии,
г. Москва, Россия

Bystrov V. V., Arkhipova O. A., Martynyuk T.V., Saidova M. A., Stukalova O. V., Danilov N. M., Sakhnova T.A., Chazova I.Ye.

CLINICAL CASE: COMBINATION THERAPY WITH BOSENTAN AND SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Scientific research institute of a cardiology of A. L. Myasnikov,
Department of a hypertension, Laboratory of a pulmonary hypertension,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Пациентке с верифицированным при катетеризации правых отделов сердца диагнозом «идиопатическая лёгочная гипертензия», III функциональным классом (ФК) по ВОЗ к стандартной терапии (антикоагулянты, диуретики, антагонисты кальция) был добавлен препарат из группы блокаторов рецепторов эндотелина – бозентан. На фоне лечения состояние больной оставалось стабильным, однако ко второму году терапии отмечалась отрицательная динамика в виде усиления одышки и снижения толерантности к физическим нагрузкам, по результатам инструментального обследования выявлено увеличение правых отделов сердца, появление признаков недостаточности по большому кругу кровообращения (расширение нижней полой вены, печёночных вен, повышение уровня креатинина). Больной к терапии бозентаном добавлен ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил. К 11 мес. комбинированной патогенетической терапии у пациентки определялось существенное улучшение функционального статуса и положительная динамика показателей инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: идиопатическая лёгочная гипертензия, комбинированная ЛАГ-специфическая терапия, антагонист рецепторов эндотелина, эндотелин-1, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, бозентан, силденафил.

SUMMARY

The patient with the verified diagnosis of idiopathic pulmonary hypertension, functional class III (WHO) was treated by anticoagulants, diuretics, calcium channel blocker. After one year of adding endothelin receptor antagonist bosentan there was noticed the negative dynamic with right heart chambers dilation, appearing of heart failure signs. By 11 months of the combined pathogenetic therapy with bosentan and phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil there was achieved the significant improvement of the functional and hemodynamic status. This positive dynamics remained within the next 3 years of observation.

Keywords: phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil, idiopathic pulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, bosentan.

Сведения об авторах:

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Быстров Валерий Вячеславович | ординатор отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03 |
| Архипова Ольга Александровна | к.м.н., м.н.с. лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-61-86 |
| Мартынюк Тамила Витальевна | д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50 |
| Саидова Марина Абдулатиповна | д.м.н., проф., руководитель лаб. ультразвуковой диагностики отд. новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ |
| Стукалова Ольга Владимировна | к.м.н., с.н.с. отдела томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-82 |
| Данилов Николай Михайлович | к.м.н., с.н.с. отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел 8-495-414-68-34 |
| Сахнова Тамара Анатольевна | к.м.н., с.н.с. отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел: 8-495-414-64-07, tamara-sahnova@mail.ru |
| Чазова Ирина Евгеньевна | член-корр. РАН, профессор, д.м.н., директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-05 |
| Ответственный за связь с редакцией: Архипова Ольга Александровна | г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15 а, тел +7-495-414-61-86, Olga_ark@list.ru |

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), часто прогрессирующим течением с быстрым развитием декомпенсации правого желудочка и фатальным прогнозом. Диагноз ИЛГ устанавливается при среднем давлении в легочной артерии (ДЛАСр.) более 25 мм рт.ст. в покое, нормальном давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) (≤ 15 мм рт. ст.), ЛСС более 3 Ед. по Вуду, измеренными при проведении катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и отсутствии возможных причин легочной гипертензии (ЛГ): заболеваний сердца, легких, хронической тромбоэмболии легочной артерии и т.д. [1]. Заболеваемость ИЛГ в общей популяции составляет не более 1-2 случаев на миллион населения в год. ИЛГ может возникнуть в любом возрасте независимо от пола. Наиболее часто дебют заболевания отмечается в 20-30 лет у женщин и 30-40 лет у мужчин. Если на ранних этапах течения болезни возможно замедлить темпы прогрессирования ИЛГ, то в развернутой стадии добиться клинического улучшения с помощью единственного лекарственного препарата (ЛП) патогенетической терапии бывает сложно. До появления новых препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни у пациентов ИЛГ с III ФК от момента установления диагноза в среднем составляла около 2,6 года, а для пациентов с IV ФК – около 6 мес. [2].

ИЛГ формируется в результате прогрессирующего повышения ЛСС, которое является следствием сложных необратимых патобиологических процессов в сосудистой стенке, таких как воспаление, вазоконстрикция, пролиферация и тромбоз, приводящие в совокупности к обструктивной реконструкции

мелких легочных артерий и артериол. Считается, что в патогенезе ИЛГ основную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая приводит к хроническому нарушению выработки сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ (оксида азота и простаглицина), наряду с гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ (тромбоксан А2 и эндотелин-1). Эти нарушения повышают тонус сосудов и способствуют сосудистому ремоделированию посредством пролиферативных изменений, которые затрагивают нескольких типов клеток, в том числе эндотелиальных и гладкомышечных, а также фибробластов. Кроме того, в адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин [3]

С точки зрения современных подходов к лечению больных с ИЛГ основной целью является воздействие на патогенетические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции. Современные лекарственные препараты обладают вазодилатирующими, цитопротективными, антипролиферативными, антиагрегационными свойствами. Они способны стабилизировать и даже улучшить клиническое состояние, повысить переносимость физических нагрузок и гемодинамических показателей, улучшить качество жизни больных, замедлить темпы прогрессирования заболевания, снизить потребность в госпитализациях, что, в свою очередь, улучшает прогноз больных. В клинической практике применяются лекарственные препараты из 3 основных классов патогенетической терапии: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) и простаноиды. Однако патогенетическая монотерапия не всегда приводит к существенному клиническому улучшению, особенно при достижении пациентами стадии прогрессирования заболевания.

В качестве примера, иллюстрирующего возможность использования комбинированной терапии патогенетическими препаратами у больной с ИЛГ, представим следующий клинический случай.

Больная Е., 1955 года рождения, наблюдается в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ с марта 2008 г., когда впервые поступила для уточнения причины высокой лёгочной гипертензии.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка в детстве и подростковом возрасте в развитии от сверстников не отставала, вела активный образ жизни, хроническими заболеваниями, в том числе гинекологическими, не страдала. Гормональные контрацептивы никогда не принимала, беременность не планировала по семейным обстоятельствам. В 2004 г. при плановом обследовании в амбулаторных условиях по результатам ЭхоКГ выявлено повышение давления в лёгочной артерии (ЛА) до 50-60 мм рт. ст. В тот период никаких жалоб больная не предъявляла. С осени 2007 г. пациентка стала отмечать повышенную утомляемость; с декабря 2007 г. – появление отёков нижних конечностей, увеличение в размерах живота. В феврале 2008 г. проходила обследование в городской больнице г. Москвы, где были выявлены признаки недостаточности кровообращения по большому кругу в виде отёков ног, правостороннего гидроторакса, гидроперикарда, асцита. По данным ЭхоКГ отмечалось увеличение правых отделов сердца, повышение давления в ЛА до 100 мм рт. ст. На фоне мочегонной терапии и приёма антагонистов кальциевых каналов достигнуто состояние субкомпенсации, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки – гидроторакса не определялось. В марте 2008 г. пациентка впервые поступила в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ с целью уточнения диагноза и коррекции терапии.

Наличие таких факторов, как признаки правожелудочковой сердечной недостаточности, прогрессирующий характер течения заболевания, низкая функциональная способность при поступлении в 2008 г. указывало на неблагоприятный прогноз заболевания.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) в диагностическом алгоритме выделены 4 этапа.

На 1 этапе диагностики проведен опрос пациентки. При поступлении она предъявляла жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость при выполнении умеренных физических нагрузок, приступообразный сухой кашель и снижение толерантности к физическим нагрузкам.

При объективном осмотре состояние больной было относительно удовлетворительное, ИМТ=23,7 кг/м², акроцианоз, набухшие вены шеи пульсировали. В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с жестким оттенком, в нижних отделах лёгких выслушивались единичные сухие хрипы, ЧДД – 16 в мин. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный; акцент II тона над лёгочной артерией; систолический шум вдоль левого края грудины, на верхушке сердца. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 80 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Периферических отеков не было.

На 2 этапе диагностики для верификации диагноза проводилось комплексное обследование, которое включало электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), рентге-

нографию органов грудной клетки. По данным ЭКГ выявлялся синусовый ритм с ЧСС 61 в мин., отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, изменение предсердного компонента по типу р-pulmonale. Имелись признаки изменения миокарда и нарушение внутрижелудочковой проводимости (рис. 1). По результатам рентгенографии органов грудной клетки: лёгкие без инфильтративных изменений. Сосудистый рисунок доходил до периферии. Было выявлено увеличение количественных признаков ЛГ: повышение коэффициента Мура (процентное соотношение расстояния от самой удаленной точки дуги ЛА до средней линии тел позвонков к левому поперечнику грудной клетки, в норме $\leq 30\%$) до 31%, коэффициента Люпи (процентное соотношение суммы расстояний от средней линии до первого деления правой и левой лёгочных артерий к диаметру грудной клетки, в норме $\leq 33\%$) до 38%. Корни лёгких расширены, ширина правого корня 19 мм (в норме ≤ 15 мм). КТИ увеличен до 57% (в норме $\leq 50\%$). Таким образом, по данным рентгенографии органов грудной клетки имелись признаки лёгочной артериальной гипертензии (рис. 2).

Рисунок 1. ЭКГ больной Е. от 04.03.2008 г.

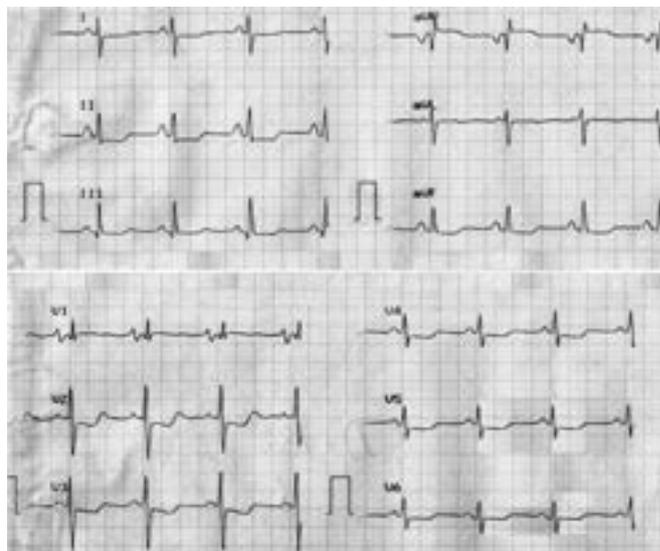


Рисунок 2. Рентгенограмма больной Е.



По результатам ЭхоКГ было выявлено расширение правых отделов сердца: увеличение переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) до 5,5 см (в норме $\leq 2,9$ см), площади правого предсердия (СПП) до 34,2 см (в норме ≤ 18 см²); гипертрофия миокарда ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ) = 0,8 см (в норме $\leq 0,5$ см), дилатация лёгочной артерии (ЛА) до 3,0 см (в норме $\leq 2,6$ см), недостаточность трикуспидального клапана III-IV степени; систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составило 100 мм рт. ст. Визуализировалось уменьшение левых камер сердца: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) на нижней границе нормы (4,0 см).

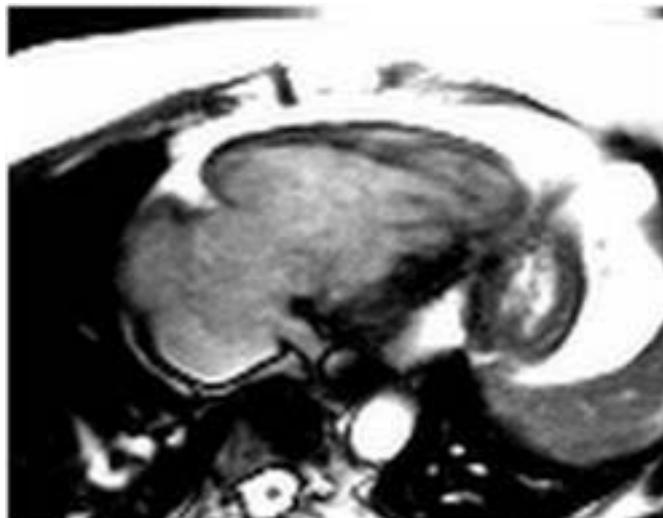
В клиническом и биохимическом анализах крови все показатели были в норме. Тест на ВИЧ-инфекцию отрицательный. Обращал на себя внимание повышенный уровень D-димера крови при поступлении до 1,72 мкг/мл, обусловленный тяжестью состояния пациентки и развитием недостаточности по большому кругу кровообращения. В последующем на фоне терапии отмечается снижение показателей до нормальных значений.

На 3 этапе диагностики для установления клинического класса ЛГ пациентке было проведено исследование функции внешнего дыхания. Жизненная емкость легких была в пределах возрастной нормы, отмечено лёгкое нарушение аппарата вентиляции по смешанному обструктивно-рестриктивному типу. По результатам вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких признаков эмболии легочной артерии и её ветвей не выявлено. Больной проводилась МСКТ-ангиопульмонография: данных за наличие тромбоемболии легочной артерии и ее ветвей до уровня субсегментарных выявлено не было.

Для исключения врожденного порока сердца как возможной причины легочной гипертензии была выполнена МРТ сердца. Данных за наличие аномалий развития получено не было, что подтверждалось также результатами фазово-контрастной ангиографии (соотношение системного и легочного кровотоков = 1:1). Отмечено значительное расширение правых отделов сердца: КДР ПЖ=51 мм, конечно-систолический размер (КСР) ПЖ=50 мм, поперечный размер правого предсердия достигал 68 мм (рис. 3). Левые отделы сердца уменьшены в размерах: КДР ЛЖ=39 мм, КСР ЛЖ=21 мм (рис. 4). Определены косвенные признаки легочной гипертензии: гипертрофия передней стенки правого желудочка до 5-6 мм, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (МЖП). Легочная артерия расширена до 32 мм (на уровне ствола), ветви ЛА – до 17 и 18 мм (рис. 5).

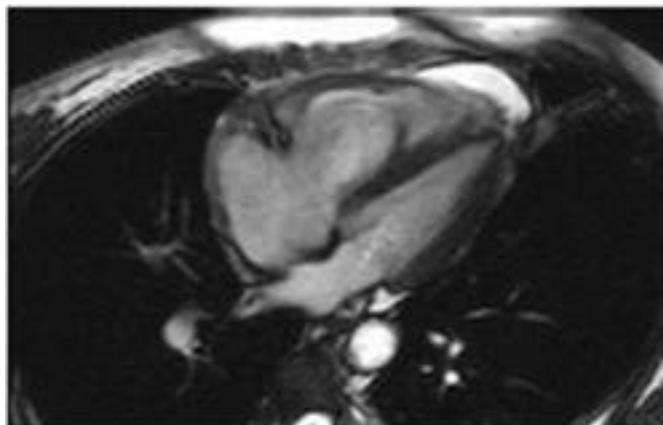
Центральное место в диагностике легочной гипертензии занимает КПОС и легочной артерии. С целью уточнения диагноза, а также оценки показателей центральной гемодинамики и определения вазореактивности, больной проводилась КПОС с острыми фармакологическими пробами (ОФП) на фоне отмены терапии дилтиаземом. По ее результатам были выявлены признаки высокой ЛГ: СДЛА составило 88 мм рт. ст., диастолическое давление (ДДЛА) =37 мм рт. ст., ДЛАСр =52 мм рт. ст. Среднее давление в правом предсердии =10 мм рт. ст., давление в правом желудочке =87/5 мм рт. ст., ДЗЛА=14 мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) =2,57 л/мин, ЛСС – 1502 дин*сек/см⁵. Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения, такие как простагландин E1 и ингаля-

Рисунок 3. МРТ₁ – кино-МРТ, длинная ось правого желудочка, уровень трикуспидального клапана



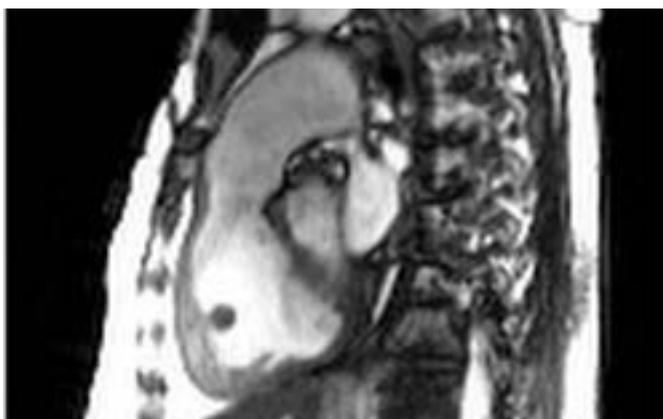
Комментарии: значительное расширение правого желудочка и правого предсердия, гипертрофия передней стенки правого желудочка.

Рисунок 4. МРТ₂ – кино-МРТ, 4-камерная длинная ось



Комментарии: размеры правых отделов сердца превышают размеры левых отделов сердца. Левый желудочек значительно уменьшен, отмечено парадоксальное движение МЖП.

Рисунок 5. МРТ₃ – кино-МРТ на уровне выносящего тракта ПЖ и ствола легочной артерии



Комментарии: расширение легочной артерии.

ционный оксид азота. На основании результатов ОФП можно судить о сосудистом резерве пациентов с легочной гипертензией и прогнозировать эффективность терапии вазодилаторами. Пациентке проводилась острая проба с ингаляцией оксида азота – значимого снижения давления в ЛА не зарегистрировано (ОФП отрицательная).

На 4 этапе в рамках комплексного обследования для оценки ЛГ (типа и толерантности к физическим нагрузкам) проведены УЗИ печени и желчного пузыря. Были выявлены жировая инфильтрация печени и признаки хронического холецистита. Данные УЗИ почек: признаки единичной кисты правой почки. ЭГДС: эрозивные изменения слизистой пищевода. В связи с повышенным уровнем тиреотропного гормона до 6,84 мкЕд/л, на фоне нормального значения Т4 больная была проконсультирована эндокринологом, был установлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит, первичный субклинический гипотериоз, рекомендовано динамическое наблюдение. Для оценки функциональной способности проводился тест 6 минутной ходьбы (Т6МХ) с оценкой степени одышки по шкале Борга. Пройденная дистанция в тесте составила 357 метров, одышка 3 балла (умеренная).

Таким образом, по результатам тщательного диагностического поиска данных, указывающих на вторичный генез ЛГ, выявлено не было. Пациентке установлен диагноз: Идиопатическая легочная гипертензия. ФК III (ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана III-IV ст. Эрозивный гастрит, обострение. Аутоиммунный тиреоидит, первичный субклинический гипотериоз. Хронический холецистит, стадия ремиссии. Киста правой почки.

Больной было рекомендовано продолжить приём фуросемида 40 мг/сут. чередуя с этакриновой кислотой 50 мг/сут. через день, спиронолактона 75 мг/сут., варфарина 2,5 мг/сут. (целевые значения МНО 2,0-2,5), дилтиазема 240 мг/сут. В связи с выявленными на ЭГДС эрозивными изменениями инициирована терапия париетом 40 мг/сут. и маалоксом 3 пак/сут.

С учётом отсутствия значимого снижения давления в ЛА на фоне ОФП с ингаляционным оксидом азота (проба отрицательная), наличия III ФК (ВОЗ) больной рекомендовано добавить к основной терапии препарат из группы антагонистов рецепторов эндотелина – бозентан (траклир). В связи с отсутствием на тот момент препарата в аптечной сети, лечение инициировано с февраля 2009 г. Учитывая отсутствие побочных реакций на фоне приёма бозентана в дозировке 125 мг/сут., через 4 недели терапии доза была увеличена до 250 мг/сут.

В начале мая 2009 г. больная перенесла ОРВИ, в связи с чем отмечено некоторое ухудшение клинического течения заболевания (усиление одышки, появление отёчного синдрома). На фоне проведения парентеральной мочегонной терапии и курса инфузии зуфиллина достигнута стабилизация состояния: уменьшение одышки, исчезновение отёков нижних конечностей.

В июле 2009 г. при проведении повторной КПОС отмечено некоторое улучшение показателей по сравнению с данными от октября 2008 г., а именно: снижение СДЛА (с 88 до 76 мм рт. ст.), ДДЛА (с 37 до 26 мм рт. ст.), ДЛАСр (с 52 до 42 мм рт. ст.), давления в правом предсердии (с 10 до 2 мм рт. ст.), снижение давления в правом желудочке, увеличение сердечного индекса и уменьшение ЛСС. ОФП с илопростом отрицательная.

Во время госпитализации в апреле 2010 г. отмечалась положительная динамика на фоне терапии бозентаном (250 мг/сут.) в плане увеличения толерантности к физическим нагруз-

кам, по данным ЭхоКГ выявлено уменьшение S ПП (с 34,2 до 32 см²), ПЗР ПЖ (с 5,5 до 4,6 см), стабилизация уровня СДЛА (в пределах 90-95 мм рт. ст.). В Т6МХ отмечено повышение толерантности к физической нагрузке, при этом пройденная дистанция составила 487 м; по сравнению с началом терапии бозентаном прирост составил 91 м. Пациентке было рекомендовано продолжить подобранную ранее терапию, этакриновая кислота из-за отсутствия в аптечной сети была заменена на торасемид; с учетом впервые выявленной дислипидемии (повышение уровня холестерина до 9,3 ммоль/л) были назначены статины.

При госпитализации в апреле 2011 г. по сравнению с апрелем 2010 г. отмечена отрицательная динамика в состоянии больной: усиление одышки, приступы кашля, снижение переносимости физических нагрузок. По результатам ЭхоКГ зарегистрировано увеличение ПЗР ПЖ с 3,3 до 4,3 см, диаметра ствола ЛА с 3,4 до 3,6 см, уменьшение КДР ЛЖ с 4,0 до 3,5 см. СДЛА на уровне 95 мм рт. ст. По данным рентгенографии органов грудной клетки КТИ увеличился до 52%. В Т6МХ пройденная дистанция снизилась до 450 м (по сравнению с апрелем 2010 г. на 37 м), одышка по шкале Борга 3 балла.

Учитывая выявленную отрицательную динамику в виде увеличения правых отделов сердца, появления признаков недостаточности по большому кругу кровообращения (расширение нижней полой вены, печёночных вен, повышение уровня креатинина), больной к проводимой ранее терапии был присоединен силденафил в начальной дозе 25 мг в сутки. В связи с появлением таких побочных эффектов, как сильная головная боль и ощущение приливов, дозу силденафила увеличить не удалось. Было рекомендовано продолжить приём торасемида (10 мг/сут.) чередуя с фуросемидом (40 мг/сут.) через день, спиронолактона (50 мг/сут.), дилтиазема (180 мг/сут.), варфарина (6,875 мг в сутки с целевым уровнем МНО 2-2,5), аторвастатина (10 мг/сут.).

С конца апреля 2011 г. больная находилась на постоянной комбинированной терапии бозентаном (250 мг/сут.) и силденафилом (25 мг/сут.), на фоне которой отмечает улучшение самочувствия: уменьшение выраженности одышки, приступообразного кашля, повышение толерантности к физическим нагрузкам. В феврале 2012 г. больная поступила в отделение повторно для объективизации положительной динамики.

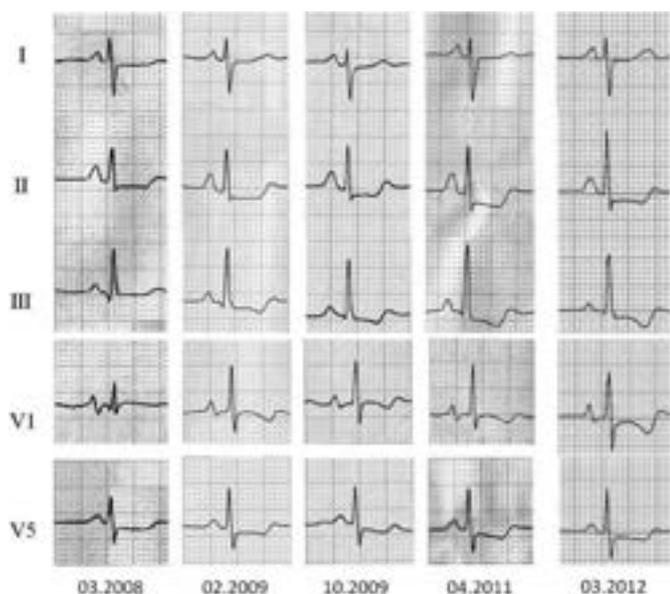
Интересные данные были получены при анализе результатов ЭКГ в динамике. На рисунке 1 представлена ЭКГ больной Е. от 04.03.2008г. Амплитуда зубца Р во II отведении больше 2,5 мм, что соответствует количественному критерию увеличения правого предсердия. В отведении V₁ регистрируется глубокая отрицательная фаза зубца Р площадью больше 0,04 мм*с. Формально это является признаком увеличения левого предсердия. Однако необходимо отметить, что у больных с высокой легочной гипертензией глубокая отрицательная фаза зубца Р в отведении V₁ может регистрироваться и при значительном изолированном увеличении правого предсердия. Регистрируется отклонение ЭОС вправо. Вольтажные критерии гипертрофии правого желудочка отсутствуют. Однако в отведении V₁ регистрируется комплекс QRS типа qRs. Конфигурация комплексов QRS в отведении V₁ типа qR и qRs – это специфичный признак выраженной гипертрофии правого желудочка. Обращает на себя внимание низкий вольтаж комплекса QRS в отведении V₁ – меньше 5 мм, при этом общий вольтаж комплекса QRS в отведении V₁ в четыре раза

меньше, чем в отведении V_2 . Такие изменения комплекса QRS свидетельствуют о значительном увеличении правого предсердия. Их объясняют тем, что увеличенное правое предсердие «экранирует» правый желудочек от передней поверхности грудной клетки.

Изменения конечной части желудочкового комплекса в виде снижения сегмента ST и двухфазных зубцов T были наиболее выражены в отведениях II, III, aVF, V_2 , V_3 , но также присутствовали в отведениях I, V_4 - V_6 . Учитывая отклонение ЭОС сердца вправо и конфигурацию комплексов QRS в отведении V_1 типа qRs, данные изменения ST-T могут быть расценены как вторичные изменения реполяризации при выраженной гипертрофии правого желудочка.

На рисунке 6 представлены данные ЭКГ больной Е. в динамике. На ЭКГ от 02.2009 г. появился вольтажный критерий гипертрофии правого желудочка – RV_1+SV_5 больше 10,5 мм. Однако конфигурация комплекса QRS в отведении V_1 изменилась с варианта qRs на вариант Rs, что свидетельствует о положительной динамике. По сравнению с ЭКГ от 04.03.2008 г. вырос также общий вольтаж комплекса QRS в отведении V_1 , что может быть обусловлено уменьшением объема правого предсердия.

Рисунок 6. ЭКГ больной Е. в динамике



На ЭКГ от 04.2011 г. несколько увеличилась амплитуда зубца P в отведении II, регистрируется более выраженное отклонение электрической оси сердца вправо, возросло соотношение R/S в отведении V_1 , усугубились изменения конечной части желудочкового комплекса – более выражено снижение сегмента ST в отведениях II, III. Всё это может свидетельствовать об отрицательной динамике.

На ЭКГ от 03.2012 г. – уменьшена амплитуда зубца P в отведении II, имеется отклонение электрической оси сердца вправо, соотношение R/S в отведении V_1 , комплекс QRS в отведении V_1 имеет конфигурацию RS. Менее выражено снижение сегмента ST в отведениях II, III, что говорит о положительной динамике.

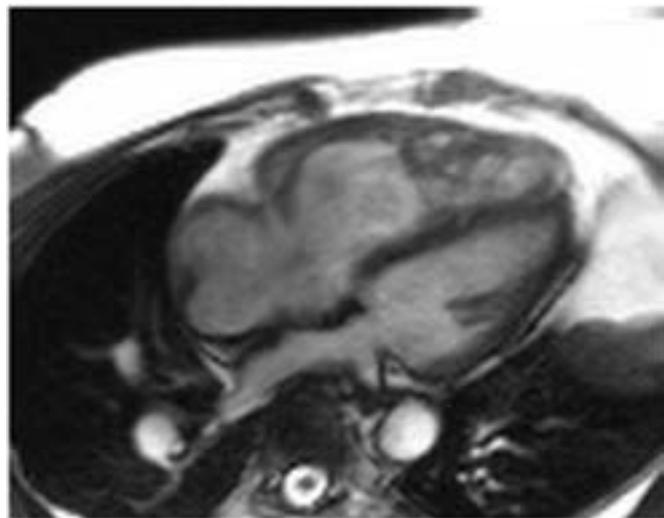
Обращает на себя внимание положительная динамика по данным ЭхоКГ в марте 2012 г. в виде уменьшения размеров правых камер сердца: сокращение ПЗР ПЖ (с 4,3 до 3,3 см),

ТПС ПЖ (с 0,8 до 0,7 см), уменьшение диаметра ствола ЛА (с 3,6 до 3,2 см), уменьшение СДЛА с 90-95 до 67-70 мм рт. ст., снижение выраженности коллабирования левых отделов сердца (увеличение КДР ЛЖ с 3,5 до 4,5 см).

По результатам рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в лёгких не выявляется. Корни лёгких структурны, правый расширен до 19 мм. Сердце в поперечнике не расширено. Ствол лёгочной артерии по левому контуру не выступает. КТИ 49%. Правые отделы сердца увеличены.

По данным МРТ сердца, выполненной в марте 2012 г., в динамике отмечалось уменьшение размеров правых отделов сердца: КДРПЖ – до 45мм (-6 мм), КСРПЖ – до 45мм (-5 мм), правого предсердия – до 53 мм (-15 мм). Левые отделы сердца несколько увеличились: КДРЛЖ=42 мм (+3 мм), КСРЛЖ=24 мм (+3 мм) (рис. 7). Размеры легочной артерии и толщина миокарда передней стенки правого желудочка остались прежними.

Рисунок 7. МРТ₄ – кино-МРТ на фоне терапии, 4-камерная длинная ось



Комментарии: увеличение правых отделов сердца менее выражено. Гипертрофия передней стенки правого желудочка остается прежней.

В клиническом анализе крови выявлено повышение уровня эритроцитов, что характерно для больных с лёгочной гипертензией. Интересно, что у ряда больных на фоне терапии бозентаном может быть некоторое снижение гемоглобина вследствие гемодилюции, что не отмечается у нашей больной. При госпитализации в марте 2011 г. в биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня креатинина, мочевины и мочевой кислоты, как проявление признаков недостаточности по большому кругу кровообращения. Уровень BNP был повышен до 928 пг/мл. По данным биохимического (б/х) анализа крови от 2012 г. отмечается нормализация уровня креатинина, мочевины и снижение уровня мочевой кислоты. В связи с многолетней терапией бозентаном проводился тщательный контроль уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина. Коррекции дозы бозентана не потребовалось. Учитывая повышенные значения уровня D-димера до 1,52 мкг/мл, больной было выполнено дуплексное сканирование вен нижних конеч-

ностей, а также МСКТ с контрастированием. Данных за патологию вен нижних конечностей, тромбоз ветвей ЛА не обнаружено. С целью исключения патологии тромбоцитарного звена гемостаза выполнялся анализ на протеин С, антитромбин III. Показатели были в пределах нормальных значений.

На фоне комбинированной терапии отмечается увеличение дистанции в Т6МХ до 521 м, одышка по Боргу 3, что соответствует I ФК (ВОЗ). По сравнению с мартом 2008 г. отмечено увеличение дистанции на 164 м.

По данным проведенного обследования больной на комбинированной терапии в соответствии с критериями оценки больных с ЛГ отмечались признаки, свидетельствующие о лучшем прогнозе заболевания по сравнению с состоянием в 2008 г.

В течение последующего года состояние больной оставалось стабильным. Во время госпитализации в феврале 2014 г. пациентка отметила некоторое снижение толерантности к физической нагрузке. При проведении инструментального обследования было выявлено увеличение коэффициента Мура до 35% , КТИ до 52% по данным рентгенографии органов грудной клетки, площади ПП до 26 см², при отсутствии динамики других эхокардиографических показателей и приросте на 5 метров дистанции в Т6МХ. Учитывая полученные данные, доза силденафила была увеличена до 60 мг в сутки с хорошей переносимостью. Это способствовало увеличению переносимости физических нагрузок, стабилизации результатов клинических исследований (табл. 1,2).

Таким образом, данный клинический случай показывает не только возможность проведения комбинированной патогенетической терапии пациента с ИЛГ, но и демонстрирует пример максимального по длительности применения в РФ ЛАГ-специфической терапии. Назначение бозентана в комбинации с силденафилом способствовало улучшению клинико-гемодинамического и функционального статуса пациентки. Комбинированная терапия представляется многообещающим вариантом лечения больных с ИЛГ из-за возможности воздействия сразу на несколько патофизиологических механизмов ЛАГ. При таком подходе к лекарственной терапии препараты усиливают и дополняют свойства друг друга. Клинический эффект при сочетании ЛП определяется также с

учетом возможных лекарственных взаимодействий, а также риска развития побочных эффектов. В связи с внедрением в клиническую практику лекарственных средств, воздействующих на три выявленные мишени ЛАГ, представляется возможным применять совместно два и даже три специфических лекарственных препарата.

Использование комбинации бозентана с простагландинами или силденафилом у больных с ИЛГ и ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани при II и III ФК (ВОЗ) изучались в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ). Доказательством того, что бозентан при сочетании с силденафилом улучшает клиническое состояние больных с маловыраженной симптоматикой (ФК II) является исследование EARLY (Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic PAH patients), в котором была подгруппа больных, получавших эти 2 лекарственных препарата [4]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании проводился анализ в зависимости от того, получали больные или нет исходно силденафил до назначения бозентана. По сравнению с плацебо силденафил в сочетании с бозентаном вызывал достоверное улучшение гемодинамики в виде снижения ЛСС и увеличения времени до развития клинического ухудшения у больных, исходно получавших силденафил.

Комбинированная терапия бозентаном и силденафилом приводит к более значительному, чем монотерапия, увеличению дистанции 6-минутной ходьбы. Этот эффект сохраняется на протяжении 6–12 мес. [5].

Улучшение гемодинамических параметров при применении комбинированной терапии было показано в исследовании COMPASS-1 (Haemodynamic effects of a single dose of sildenafil in symptomatic patients on bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension) – проспективном, открытом, не сравнительном, фармакодинамическом исследовании, в котором 45 больных с ЛАГ получали силденафил в виде разовой дозы на фоне стабильной терапии бозентаном. При остром назначении силденафила отмечалось дополнительное снижение ЛСС, что показывает наличие фармакокинетического взаимодействия бозентана и силденафила, крайне важного с точки зрения клинической эффективности [6].

Таблица 1. Данные эхокардиографии больной Е в динамике

| | Март 2008 г. | Июль 2009 г. | Апр. 2010 г. | Апр. 2011 г. | Март 2012 г. | Февр. 2013 г. | Февр. 2014 г. | Сент. 2014 г. |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| КДР ЛЖ, см | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 3,5 | 4,5 | 4,7 | 4,7 | 4,7 |
| S ПП, см ² | 34,2 | 32 | 29 | 29 | 22,1 | 22,3 | 26 | 26 |
| ПЗР ПЖ, см | 5,5 | 4,6 | 3,3 | 4,3 | 3,3 | 3,1 | 3,1 | 3,1 |
| ТПС ПЖ, см | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 0,65 | 0,65 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 100 | 90-95 | 95 | 95 | 67-70 | 67-70 | 70-75 | 70-75 |
| ТР, степень | III-IV | II-III | II-III | II-III | I - II | I - II | I - II | I - II |
| Ствол ЛА, см | 3,0 | 3,2 | 3,4 | 3,6 | 3,2 | 3,1 | 3,0 | 3,0 |
| НПВ, см | 2,0/0,6 | 1,7/0,8 | 1,8/0,7 | 2,1/0,9 | 2,0/0,6 | 1,8/0,3 | 1,8/0,5 | 1,8/0,5 |

Таблица 2. Данные теста 6 минутной ходьбы больной Е в динамике

| | Март 2008 г. | Июль 2009 г. | Апр. 2010 г. | Апр. 2011 г. | Март 2012 г. | Февр. 2013 г. | Февр. 2014 г. | Сент. 2014 г. |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Т6МХ, метры | 357 | 448 | 487 | 450 | 521 | 527 | 532 | 541 |
| Одышка по Боргу, баллы | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 |

Исследование STEP-1 (Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for evaluation in Pulmonary arterial hypertension) по изучению безопасности и эффективности 12 недельной терапии ингаляционного илоprostа в дополнение к бозентану обнаружило увеличение пройденной дистанции в Т6МХ на 26 м после ингаляции илоprostа. После 12 недель лечения в группе илоprostа время до развития клинического ухудшения было значительно продлено (0 событий против 5 событий в группе плацебо) [7].

В РКИ PHIRST-1 (Tadalafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension) 405 больных с ЛАГ были рандомизированы для получения тадалафила или плацебо в дополнение к бозентану, при этом тадалафил получали 53% (n=216) больных. В группе лечения тадалафилом в дозе 40 мг/сут. наблюдалось достоверное увеличение дистанции в Т6МХ и качества жизни по данным опросника HRQoL, а также увеличение времени до развития клинического ухудшения. В подгрупповом анализе было выявлено улучшение толерантности к физическим нагрузкам на фоне комбинированной терапии у больных, получавших тадалафил в сочетании с бозентаном [8].

Использование для лечения пациентов с ИЛГ комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на различные патофизиологические механизмы, является чрезвычайно привлекательным подходом. При этом представляется возможным одновременное назначение двух препаратов или ступенчатая стратегия, как в нашем клиническом случае, когда на фоне назначения одного препарата патогенетической терапии больной не достигает целей лечения, что требует присоединения второго препарата к оказавшейся недостаточно эффективной предшествующей терапии. Вместе с тем, при высоком риске и наличии признаков хронической сердечной недостаточности, быстром прогрессировании заболевания, снижении дистанции в Т6МХ менее 300 м, выраженном повышении BNP, наличии перикардального выпота по данным ЭхоКГ, выраженной дисфункции ПЖ, высокого ДПП и низкого СВ назначение стартовой комбинированной терапии представляется оправданным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007; 6.*
2. *D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann. Intern. Med. 1991; 115:343-349.*
3. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537.*
4. *Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9630):2093-100.*
5. *Christopher J Valerio and John G Coghlan. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. Vasc Health Risk Manag. 2009; 5: 607-619.*
6. *Gruenig, Michelakis, Vachiery, et al. COMPASS-1. Eur Heart J. 2007;28(Abstract Suppl):140.*
7. *McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:1257-1263.*
8. *Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 21;60(8):768-74*