

Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЗЕНТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕЖИМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ МОНОТЕРАПИИ

ФГБУ РКНПК Минздрава РФ,  
институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ,  
г. Москва, Россия

Paramonov V.M., Martynuk T.V., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.Ye.

### THE RESULTS OF LONG-TERM PAH-SPECIFIC MONOTHERAPY WITH BOSENTAN IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

Russian Cardiology Research and Production Complex,  
Institute of Clinical Cardiology,  
Moscow, Russia

#### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить динамику клинико-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и переносимость терапии бозентаном длительностью более 12 месяцев у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 20 больных ИЛГ с отрицательной острой фармакологической пробой, функциональным классом II-III (ВОЗ). Всем пациентам назначалась терапия бозентаном в начальной дозе 125 мг/сут и титрацией дозы до 250 мг/сут через 4 недели. В дальнейшем пациенты наблюдались в течение 15±3 мес. Проводилось 5 визитов: в рамках исходного визита и пятого визита всем пациентам проводилось комплексное обследование, включая катетеризацию правых отделов сердца. На визите 3 помимо стандартного теста 6 минутной ходьбы проводилась трансторакальная ЭхоКГ. Каждые 3 месяца проводился анализ уровня печёночных трансаминаз для оценки безопасности терапии.

**Результаты.** К 15±3 месяцу терапии бозентаном функциональный класс значительно улучшился (ФК (I/II/III) с 0%/45%/55% и до 30%/45%/25%,  $p<0.05$ ). Средний прирост дистанции в тесте 6 минутной ходьбы составил +54 м и в дальнейшем наблюдался стабильный клинико-функциональный статус.

По данным неинвазивной диагностики отмечалось уменьшение правых отделов сердца. При повторной катетеризации правых отделов сердца через 15±3 мес. выявлено достоверное снижение не только СДЛА и легочного сосудистого сопротивления, но и увеличение сердечного выброса и индекса сатурации смешанной венозной и артериальной крови. За время наблюдения ни у одного из пациентов не отмечалось повышения печеночных трансаминаз более чем в 1,5 раза.

Побочные явления отмечались у 5% больных (1 пациент) в виде головной боли и чувства жара, не требующие отмены терапии.

**Заключение.** Назначение бозентана в режиме ЛАГ-специфической монотерапии оказалась высокоэффективной у больных ИЛГ II-III ФК на протяжении 15±3 мес. Стабильный функционально-гемодинамический статус больных сохранялся на протяжении 54±6 мес. при хорошей переносимости.

**Ключевые слова:** бозентан, идиопатическая легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца.

#### SUMMARY

**Objective.** To evaluate the dynamics of clinical and functional status, the parameters of central hemodynamics and tolerability of bosentan therapy lasting more than 12 months in patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH).

**Materials and methods.** In the study we included 20 IPAH non-responders with functional class II-III (WHO). All patients were assigned to treatment with bosentan in the initial dose of 125 mg/day, which was increased to 250 mg/day after 4 wks. The mean FU duration was 15±3 months. Conducted 5 visits: at baseline and visit 5, all patients underwent a comprehensive examination, including right heart catheterization (RHC). Transthoracic echocardiography was performed additionally at visit 3. 6-minute walking (6MW) test was assessed every 3 months. For safety reasons hepatic transaminases were analyzed monthly.

**Results.** Bosentan therapy resulted to significant improvement of functional class (FC (I/II/III) with 0%/45%/55% to 30%/45%/25%,  $p<0.05$ ) to 15±3 month. Mean 6MW distance increases by 54 m. In 9 pts during extension period the achieved clinical and functional status remained stable to 54±6 months.

We showed the significant decrease of right ventricle and atrium sizes. At 15±3 months RHC revealed a significant decrease in SPAP, PVR, increase of cardiac output / cardiac index, oxygen saturation of mixed venous and arterial blood. During follow-up period we found the maximal increase of liver enzymes of 1.5 U/LN. Adverse events (headache and flushing) were reported in 1 pt. without requirement of treatment discontinuation.

**Conclusion.** Bosentan therapy was highly effective in IPAH patients with FC II-III for 15±3 months. Stable functional and hemodynamic status of patients was maintained to 54±6 months with good tolerability of the treatment.

**Keywords:** bosentan, idiopathic pulmonary hypertension, right heart catheterization.

## Сведения об авторах:

<b>Мартынюк Тамила Витальевна</b>	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
<b>Данилов Николай Михайлович</b>	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-68-34
<b>Матчин Юрий Георгиевич</b>	д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03
<b>Чазова Ирина Евгеньевна</b>	член-корр. РАН, профессор, и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертонии, тел.: 8-495-414-63-05
<b>Ответственный за связь с редакцией: Парамонов Виталий Михайлович</b>	аспирант отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, paramonov.v.m@mail.ru, тел.: 8-495-414-60-03

## ВВЕДЕНИЕ

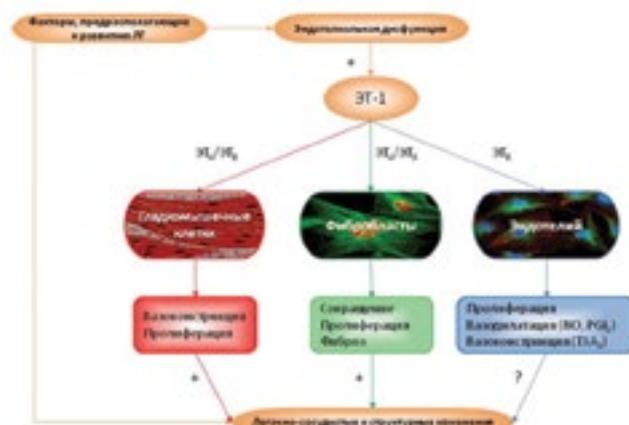
Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – это форма легочной артериальной гипертензии (группа I в клинической классификации) неустановленной этиологии, при которой отмечается прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), приводящее к дилатации правых отделов сердца, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2013 г.) диагноз ИЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (ДПАСр.) >25 мм рт. ст. в покое, легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) более 3 мм рт. ст./л/мин. (единицы Вуда), давлении заклинивания (ДЗЛА) не более 15 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) при отсутствии установленной причины заболевания [1].

Дисфункция эндотелия легочных сосудов является одним из факторов, приводящих к развитию и прогрессированию ЛГ, из-за нарушенной выработки вазоактивных медиаторов [2-5]. В результате развивается вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности легочных сосудов, а также тромбоз *in situ* [6-8].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — эндогенный пептид, обладающий мощным вазоконстриктивным эффектом, способен вызывать пролиферацию, продукцию факторов роста, цитокинов и биологически активных веществ, что в дальнейшем приводит к ремоделированию легочных артерий [9-11]. Известно о существовании 2 типов рецепторов к ЭТ-1: тип А и В. Активация этих рецепторов приводит к вазоконстрикции и развитию митогенного эффекта. Нарушенная активность системы эндотелина считается одним из звеньев патогенеза, приводящих к развитию и прогрессированию ЛГ. Таким образом, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) являются патогенетической терапией ИЛГ и ЛАГ (рис. 1).

Рисунок 1. Патогенез дисфункции эндотелия



ЭТ-1 – эндотелин 1 при легочной гипертензии; NO – оксид азота; PGI<sub>2</sub> – простагландин; TXA<sub>2</sub> – тромбоксан A<sub>2</sub>; + – способствующий

Бозентан (циклический сульфонамид) – первый неселективный АРЭ, рекомендованный в 2001 г. Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных ЛАГ (ФК III–IV (ВОЗ)) с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования заболевания. В 2006 г. препарат был зарегистрирован в РФ и одобрен для лечения больных ИЛГ, ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) и больных с синдромом Эйзенменгера [1]. В ряде экспериментальных работ была показана высокая эффективность неселективного применения АРЭ [12, 13].

Таким образом, бозентан является первым препаратом из группы АРЭ, внедренным в клиническую практику. Появление этого препарата в РФ в 2006 году открыло эру ЛАГ – специфической терапии больных ЛАГ. Вместе с тем, в нашей стране имеются большие сложности с лекарственным обеспечением, что может приводить к перерывам в лечении. В отечественной литературе имеются лишь единичные исследования, направленные на изучение долгосрочной эффективности и безопасности терапии бозентаном. В связи с чем, целью нашего исследования явилось изучение эффективности длительной (более 12 месяцев) ЛАГ-специфической монотерапии бозентаном у больных ИЛГ на основании комплексной оценки ди-

намики клинико-гемодинамического и функционального статуса пациентов, а также долгосрочной безопасности лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование по оценке долгосрочной эффективности терапии бозентаном было включено 20 пациентов с ИЛГ.

Для верификации диагноза всем пациентам проводился комплекс обследования, включавший следующие инструментальные методы: трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, тест 6-минутной ходьбы (Т6-МХ) с определением индекса одышки по Боргу, КПОС. С целью исключения других причин повышения давления в системе легочной артерии на этапе верификации диагноза дополнительно проводились: МРТ и МСКТ сердца, измерение вентиляционной способности легких (ФВД), МСКТ ангиопульмонография, перфузионная сцинтиграфия легких, УЗИ органов брюшной полости, проведение скрининга на системные заболевания соединительной ткани (антинуклеарные антитела). После верификации диагноза ИЛГ всем пациентам проводилась проба на выявление запаса вазореактивности легочных артерий: острая фармакологическая проба (ОФП) с применением ингаляционного оксида азота (iNO) со скоростью введения 20-40 ppm, тест на вазореактивность проводился во время КПОС.

Критериями включения в исследование были: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; отрицательная ОФП с ингаляционным оксидом азота (NO) 20 ppm; прием стандартной лекарственной терапии ЛАГ (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в течение последних 3-х мес., стабильное течение заболевания на фоне проводимой специфической терапии.

К критериям исключения относились: возраст <18 лет; ЛАГ другой этиологии (заболевания соединительной ткани, ВИЧ инфекция, портальная гипертензия; ЛАГ вследствие ВПС, резидуальная легочная гипертензия после хирургической коррекции ВПС); ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца; ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; артериальная гипертония; стойкая гипотония, систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6-МХ; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 43.45±11.70 лет. Большинство больных было женского пола – n=18 (90%). В среднем длительность от момента появления жалоб до установления диагноза составляла 1,7±1,2 лет, а длительность заболевания была 5,2±2,9. Средняя длительность наблюдения составляла 15±3 мес. Все характеристики пациентов представлены в таблице 1.

После проведения комплекса инструментального обследования всем пациентам инициировалась терапия бозентаном в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в сутки, с титрацией дозы препарата до 125 мг 2 раза в сутки через 4 недели при отсутствии значимого повышения уровня печеночных трансаминаз. В дальнейшем проводились повторные визиты каждые 3 месяца. На 3 и 9 месяце оценивался функциональный статус пациентов и реакция печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), на 6 месяце наблюдения дополнительно оценивались показатели трансторакальной ЭхоКГ. Визит оценки результатов длительной терапии состоялся, в среднем, через 15±3 мес. от начала лечения. Проводился комплекс инструментального обследования, включая КПОС (рис. 2).

В течение всего времени наблюдения также проводилась сопутствующая терапия антиагрегантами или антикоагулянтами, недигидроперидиновыми блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем), диуретиками (при наличии сопутствующих явлений недостаточности кровообращения (НК)) и, при необходимости, дигоксином. До включения в исследование больные получали стандартную терапию ЛАГ: антикоагулянты или антиагреганты (83%), дилтиазем (56%), диуретики (45%), дигоксин (5%).

Примечательно, что 9 пациентам терапия бозентаном была начата в 2011 году, что позволило провести анализ эффективности и безопасности терапии бозентаном на протяжении 54±6мес.

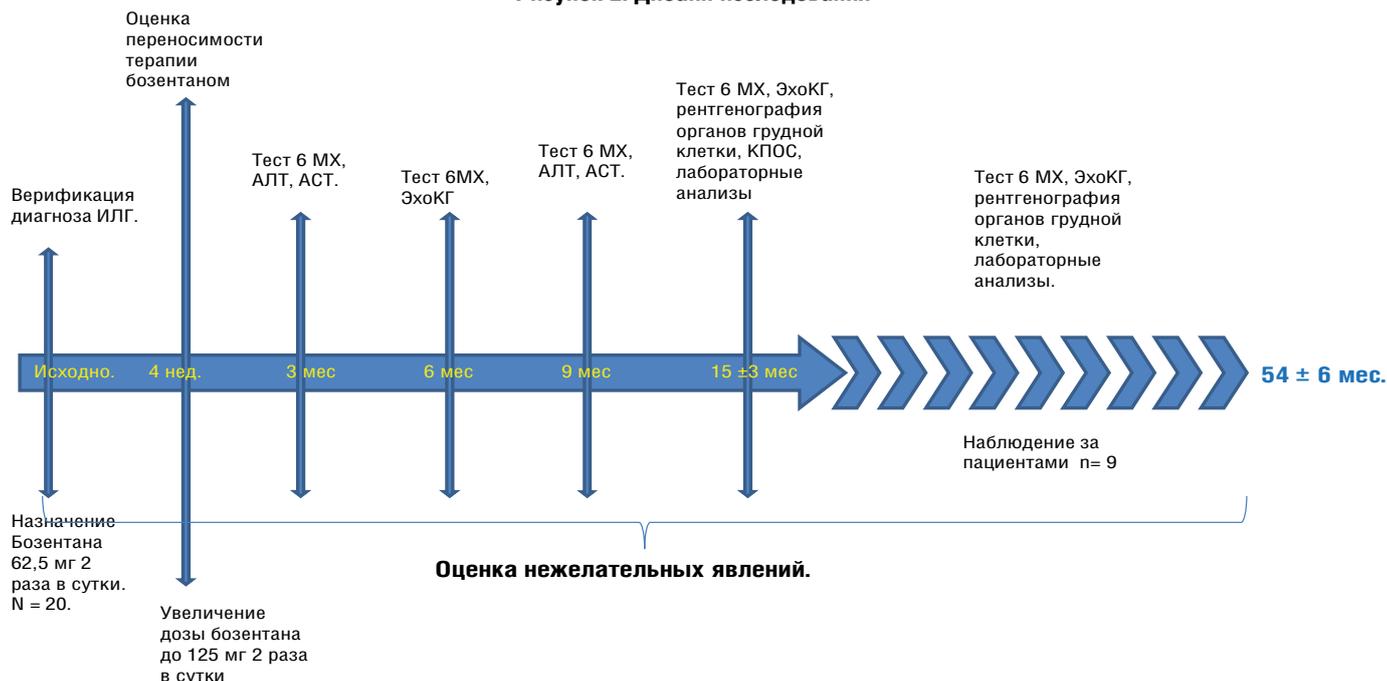
## СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

При статистическом анализе использовали стандартный пакет программ «Статистика 6.0», предусматривающий возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Данные представлены в виде  $M \pm \text{std}$ . Различия считались статистически достоверными при  $p < 0.05$ .

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ИЛГ

Показатели	Группа ИЛГ
Возраст (годы)	43.45±11.70
Пол (м/ж)	2(10%)/ 18 (90%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза (годы)	1,7±1,2
Длительность заболевания с момента установления диагноза (годы)	5,2±2,9
ФК I/ II/ III (ВОЗ)	0/ 45%/ 55%
Рост (см)	166.95±7.74
Вес (кг)	77.00±15.76
ИМТ	27.58±5.64

Рисунок 2. Дизайн исследования



**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Исходно все пациенты предъявляли жалобы на слабость, одышку при умеренных физических нагрузках. Жалобы на наличие отечного синдрома предъявляло 10 пациентов (50%), на пресинкопальные состояния – 2 пациента (10%), на головокружение – 17 пациентов (85%) (табл. 2).

Таблица 2. Жалобы у больных ИЛГ на момент включения в исследование

Симптомы	n (20)
Одышка	20 (100%)
Головокружение	17 (85%)
Синкопе	2 (10%)
Отеки	10 (50%)

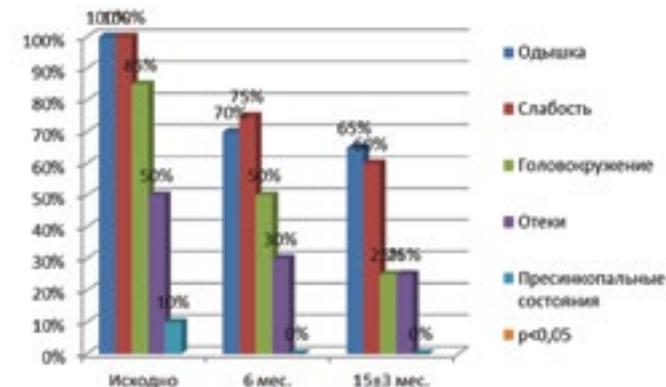
На момент включения в исследование у больных ИЛГ преобладал ФК III (55%), к ФК II относилось 45% больных, к ФК I не относился ни один пациент. В среднем дистанция в Т6МХ составляла 404.84±82.99 м., а степень одышки по Боргу 2.74±1.48.

При проведении инструментальных методов обследования, по результатам ЭхоКГ у всех больных отмечалось повышение СДЛА до 77.63±17.16 мм рт. ст., расширение правых отделов сердца: ПП 20.19±5.16 см<sup>2</sup> и ПЖ переднезаднего размера (ПЗР) 3.70±0.64 см. По данным рентгенографии органов грудной клетки значения КТИ составили 49.16±4.94%. Исходно были значительно изменены параметры центральной гемодинамики: отмечались значительно повышенные показатели ЛСС 1033.16±363.14 дин\*сек/см<sup>5</sup> и ср.ДЛА 55.11±9.49 мм рт. ст., показатели СВ 3.97±0.76 л/мин и СИ л/мин\*м<sup>2</sup> были в норме или снижены. ДЗЛА у всех пациентов было в пределах нормальных значений и составило 6.16±3.10 мм рт. ст.

На фоне постоянной терапии бозентаном отмечалось значительное уменьшение жалоб ассоциированных с течением

основного заболевания (рис. 3). Жалобы на одышку и слабость к 15±3 мес. наблюдения уменьшились на 35% и 40%, соответственно. На 25% уменьшилась частота головокружения и явлений отечного синдрома. Изначально у 2 пациентов отмечались явления синкопальных состояний, которые на терапии бозентаном в дальнейшем не отмечались.

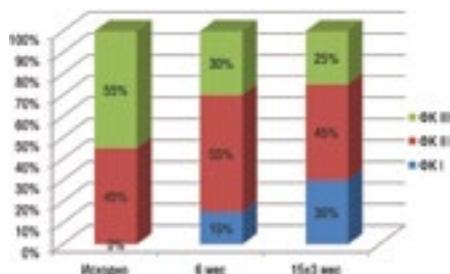
Рисунок 3. Динамика клинических симптомов на терапии бозентаном



При анализе данных инструментальных методов обследования на фоне терапии бозентаном 250 мг/сут. в течение 15±3 мес. было выявлено улучшение функционального класса пациентов, что сопровождалось увеличением дистанции в Т6МХ. До начала терапии бозентаном ни один из пациентов не относился к ФК I, когда на фоне терапии в течение 15±3 мес. 30% больных достигло ФК I (рис. 4).

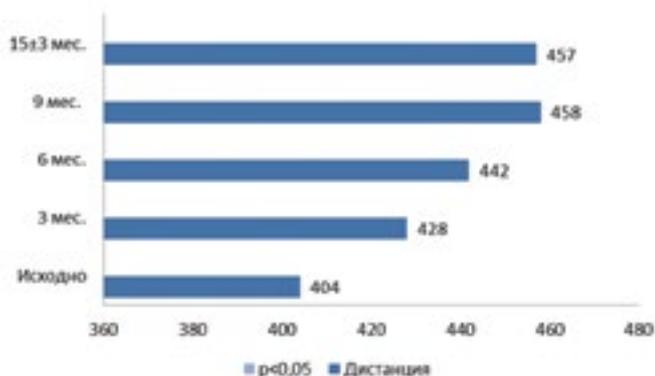
Также значительно уменьшилось количество пациентов, относящихся к ФК III с 55% до 25% (p<0.05). В Т6МХ дистанция увеличилась с 404.84±82.99 до 457.06±80.63 м (p<0.05). Степень одышки по Боргу практически не изменилась: с 2.74±1.48 до 2.50±1.10 (p>0.05) (рис. 5).

**Рисунок 4. Динамика функционального статуса на фоне постоянной терапии бозентаном**



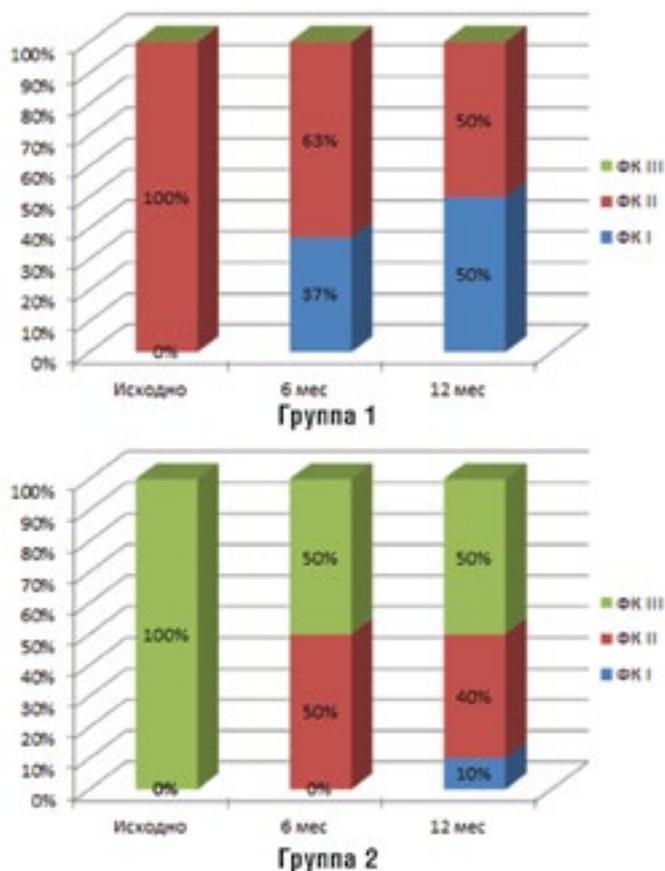
При анализе данных изменения параметров трансторакальной ЭхоКГ к 6 и 15±3 мес. наблюдения, была выявлена положительная динамика в виде снижения расчетной величины давления в малом кругу кровообращения СДЛА с  $77.63 \pm 17.16$  до  $70.94 \pm 13.21$  мм рт. ст. ( $p < 0.01$ ), уменьшение размеров правых отделов сердца ПП с  $20.19 \pm 5.16$  до  $19.08 \pm 5.14$  см<sup>2</sup> ( $p > 0.05$ ) и ПЗР с  $3.70 \pm 0.64$  до  $3.36 \pm 0.54$  см ( $p < 0.05$ ). А также уменьшение степени регургитации на легочном и трикуспидальном клапанах. Достоверных изменений результатов рентгенографии органов грудной клетки выявлено не было (табл. 3).

**Рисунок 5. Динамика дистанции в тесте 6 минутной ходьбы на фоне терапии бозентаном**



При измерении параметров центральной гемодинамики до инициации терапии и к моменту оценки эффективности долгосрочной терапии была выявлена положительная динамика в виде снижения ср.ДЛА на  $6,72$  мм рт. ст. ( $p < 0.05$ ), СДЛА и ДДЛА на  $9,78$  мм рт. ст. и  $4,45$  мм рт. ст., соответственно, ( $p < 0.05$ ). У всех пациентов отмечалось снижения уровня ЛСС и ОЛСС на  $143$  дин\*сек/см<sup>-5</sup> и  $282,24$  дин\*сек/м<sup>2</sup>/см<sup>-5</sup> ( $p < 0.05$ ). Было отмечено достоверное увеличение УО на

**Рисунок 6. Динамика функционального статуса на фоне терапии бозентаном в зависимости от изначального ФК**



$8,19$  мл ( $p < 0.05$ ). Достоверных изменений показателей СВ и СИ выявлено не было (табл. 4).

При дополнительном анализе динамики клинко-функционального статуса больных ИЛГ на фоне терапии бозентаном 250 мг/сут в зависимости от начального ФК были получены интересные данные. На момент включения в исследования к ФК II относилось 45% пациентов (группа 1), а к ФК III 55% (группа 2). Подгруппы достоверно не различались по возрасту, времени от дебюта заболевания до верификации диагноза и начала ЛАГ специфической терапии (табл. 5).

На фоне терапии бозентаном 50% пациентов с исходным ФК II, к 15±3 мес. наблюдения достигали ФК I. В группе 2 ФК I достигло 10% больных, 40% достигло ФК II, а 50% сохранило прежний функциональный статус (рис. 6).

**Таблица 3. Динамика показателей инструментальных методов обследования**

Показатели	Исходно	6 месяцев	15±3 месяцев	P
СДЛА (мм рт.ст.)	$77.63 \pm 17.16$	<b><math>72.75 \pm 13.68</math></b>	$70.94 \pm 13.21$	$< 0.05$
ПП (см <sup>2</sup> )	$20.19 \pm 5.16$	$19.91 \pm 5.72$	$19.08 \pm 5.14$	$> 0.05$
ПЖ ПЗР (см)	$3.70 \pm 0.64$	$3.53 \pm 0.62$	$3.36 \pm 0.54$	$< 0.05$
Ствол ЛА	$3.29 \pm 0.71$	$3.23 \pm 0.69$	$3.18 \pm 0.69$	$> 0.05$
Степень ТК регургитации	$1.47 \pm 0.47$	$1.34 \pm 0.47$	$1.07 \pm 0.47$	$< 0.05$
Степень ЛК регургитации	$1.11 \pm 0.57$	$0.86 \pm 0.52$	<b><math>0.71 \pm 0.60</math></b>	$< 0.05$
КТИ (%)	$49.16 \pm 4.94$	$48.87 \pm 4.53$	$48.22 \pm 4.87$	$> 0.05$
Индекс Мура (%)	$34.83 \pm 6.90$	$34.57 \pm 5.20$	$35.59 \pm 6.12$	$> 0.05$
Индекс Люпи (%)	$34.61 \pm 4.00$	$33.50 \pm 4.86$	$34.82 \pm 4.17$	$> 0.05$

Таблица 4. Динамика показателей параметров центральной гемодинамики

Показатель	Исходно	15±3 месяцев	P
СДЛА	90.89±16.84	81.11±17.22	<0.05
Ср.ДЛА	55.11±9.49	48.39±10.31	<0.05
ДДЛА	33.95±10.10	29.50±8.39	<0.05
ПП Дср.	5.47±3.17	4.89±3.14	>0.05
ПЖ СД	89.84±18.45	77.67±20.13	<0.05
ПЖ ДД	-2.50±8.70	-2.72±5.98	>0.05
ДЗЛА	6.16±3.10	6.56±2.53	>0.05
СВ л/мин	3.97±0.76	4.09±0.98	>0.05
СИ л/мин*м <sup>2</sup>	2.15±0.4	2.25±0.58	>0.05
ЛСС дин*сек/см <sup>-5</sup>	1033.16±363.14	890.00±313.37	<0.05
ОЛСС дин*сек/м <sup>2</sup> /см <sup>-5</sup>	1866.63±669.80	1584.39±557.54	<0.05
УО (мл)	49.45±14.06	57.64±16.12	<0.05
SaO <sub>2</sub> (%)	95.89±2.85	96.44±2.89	>0.05
SvO <sub>2</sub> (%)	63.37±8.06	65.22±7.48	>0.05

Таблица 5. Исходная характеристика подгрупп больных ИЛГ в зависимости от ФК

Показатель	ФК II	ФК III
Возраст (годы)	36±12,7	41,2±8,5
Пол (м/ж)	2(22%)/7(78%)	0/11(100%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза (годы)	1,5±1,2	1,6±1,1
Длительность заболевания с момента установления диагноза (годы)	3,5±2	4,9±3
Рост (см)	167,7±7.4	165±7,9
Вес (кг)	73,4±18	80±12
ИМТ	27±7	29±3

Дистанция в Т6МХ увеличивалась в обеих группах практически в одинаковом соотношении, но наибольшая дистанция была достигнута в группе 1. Так дистанция в Т6МХ в группе 1 увеличилась в среднем на 54 метра и достигла максимума 494 метра, а в группе 2 – на 37 метров с максимальной дистанцией 412 метров (рис. 7, 8).

При анализе результатов инструментальных методов обследования было отмечено, что у больных с исходным ФК II

расчетный показатель СДЛА снизился на 7 мм рт. ст., когда у пациентов с исходным ФК III СДЛА в среднем снизилось на 10 мм рт. ст. Размер правого предсердия и ПЗР ПЖ в группе 1 уменьшился в среднем на 2,1 см<sup>2</sup> и 0,5 см (p<0.05), а в группе 2 – на 0,5 см<sup>2</sup> и 4,5 см (p<0.05), соответственно. Остальные показатели ЭхоКГ и показатели рентгенографии органов грудной клетки достоверно не изменились (табл. 6).

Рисунок 7. Динамика дистанции в тесте 6 МХ на фоне терапии бозентаном у пациентов с ИЛГ исходным ФК II

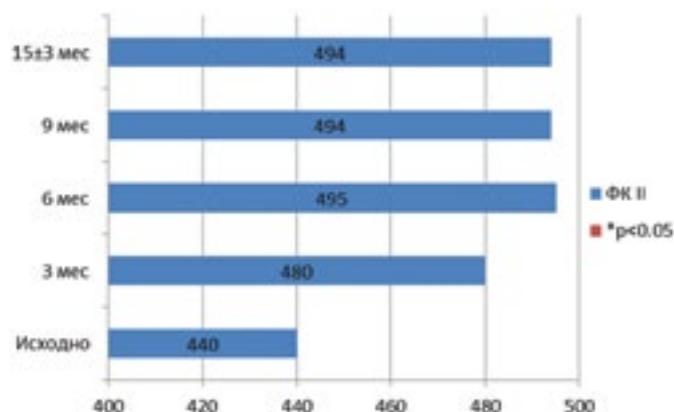
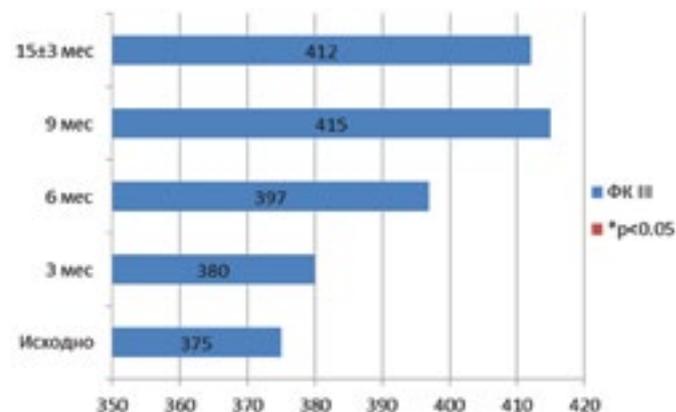


Рисунок 8. Динамика дистанции в тесте 6 МХ на фоне терапии бозентаном у пациентов с ИЛГ исходным ФК III



**Таблица 6. Сравнение результатов инструментальных методов обследования на фоне долгосрочной терапии бозентаном у пациентов с ФК II и III**

Показатель	Исходно		6 месяцев		15±3 месяцев	
	ФК II	ФК III	ФК II	ФК III	ФК II	ФК III
ФК						
СДЛА (мм рт. ст.)	75±18	82,5±15	69±16	72±10	68±16*	72±9*
ПП (см <sup>2</sup> )	18±1,9	21±6,1	17±3,6	21,5±6,5	15,9±3,2*	20,6±5,6
ПЗР (см)	3,6±0,7	3,7±0,6	3,2±0,7	3,6±0,5	3,1±0,6*	3,3±0,4*
Ствол ЛА (см)	3±0,3	3,2±0,8	3±0,2	3±0,9	3±0,2	3,1±0,9
Степень ТК регургитации	1,5±0,5	1,5±0,5	1±0,5	1,5±0,5	1±0,5	1,5±0,5
Степень ЛК регургитации	1±0,5	1±0,5	1±0,5	1±0,5	1±0,5	1±0,5
КТИ (%)	48±4,8	52±4,8	46±4,7	50±3,9	46±4,4	49±5,1
Индекс Мура (%)	33,3±6	35±7,4	32,4±5	37±3,7	32±3,6	37±7,1
Индекс Люпи (%)	32,7±3,1	34,5±4,4	34,4±3,4	33±5,9	33,8±3,1	36,5±4,7

Примечание: \* p<0.05

По данным КПОС о достоверности полученных результатов судить не представилось возможным из-за малого количества пациентов (табл. 7). Изменения средних показателей давления в малом кругу кровообращения снижались в среднем на 4-10 мм рт. ст. в обеих группах. Давление в полости ПП оставалось в пределах нормальных значений. Показатель СВ л/мин и СИ л/мин\*м<sup>2</sup> не отличались более чем на 0,2. Из значимых показателей были выявлены различия в уровне ЛСС: у пациентов с ФК II ЛСС составляло 836 дин\*сек\*см<sup>-5</sup>, а на фоне 15±3 мес. наблюдения показатель снизился до 764 дин\*сек\*см<sup>-5</sup>. В группе пациентов с ФК III исходно ЛСС было значительно выше группы 1: 1024 дин\*сек\*см<sup>-5</sup> и 827 на фоне терапии бозентаном, соответственно (табл. 7).

При проведении анализа данных инструментального обследования 54±6 мес. наблюдения за 9 больными ИЛГ на фоне терапии бозентаном 250 мг/сут. был выявлен стойкий клинический эффект. Достигнутый функциональный класс и улучшение клинической картины сохранялось на всем протяжении исследования и тенденции к ухудшению не отмечалось (табл. 8). Стоит отметить, что в среднем дистанция в Т6МХ увеличилась дополнительно на 20 метров за период после финального 15±3 мес. визита (469.50±60.52 м и 489.80±66.47 м, соответственно). Уровень СДЛА по данным трансторакального ЭхоКГ, размеры ПП и ПЗР достоверно не изменились.

Достоверных изменений данных рентгенографии органов грудной клетки также получено не было.

Переносимость терапии бозентаном в дозе 125 мг/сут к 4 неделе наблюдения была удовлетворительной, ни у одного из пациентов не было отмечено повышения уровня печеночных трансаминаз более 1,5 норм (табл. 9). У 2 пациентов за весь период наблюдения отмечалось однократное транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, не требующее отмены терапии. У 1 пациента были отмечены эпизоды головной боли и чувство жара в течение первых 2 суток терапии, не требующие отмены. При дальнейшем наблюдении побочных явлений отмечено не было. Доза бозентана была увеличена до 250 мг/сут у всех больных ИЛГ.

Все пациенты завершили 15±3 мес. исследования без клинического ухудшения, ни у одного из пациентов не требовалось присоединения второго ЛАГ-специфического препарата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Неселективный АРЭ бозентан явился первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, внедренным в клиническую практику в нашей стране в 2006 году. За рубежом клиническая эффективность этого препарата при назначении в течение 12-16 недель была доказана у больных ЛАГ III-IV ФК еще в 2001 г.

**Таблица 7. Сравнение результатов КПОС на фоне долгосрочной терапии бозентаном у пациентов с ФК II и III**

Показатель	Исходно		15±3 месяцев	
	ФК II	ФК III	ФК II	ФК III
ФК				
СДЛА (мм рт. ст.)	86±19	96±14	82±15	85±18
Ср.ДЛА (мм рт. ст.)	56±11	52±8	49±9	46±10
ДДЛА (мм рт. ст.)	35±9	30±11	29±8	28±8
ПП (мм рт. ст.)	5±2	4±4	5±2	6±3
ЛСС (дин*сек/см <sup>-5</sup> )	836±399	1024±323	764±264	827±350
ОЛСС (дин*сек/м <sup>2</sup> /см <sup>-5</sup> )	1654±565	1857±758	1493±353	1629±689
СВ (л/мин)	4,1±0,7	3,9±0,7	4±0,8	4,1±1
СИ (л/мин*м <sup>2</sup> )	2,2±0,3	2,1±0,4	2,4±0,5	2,1±0,5
УО (мл)	50±12	46±15	55±14	50±18

**Таблица 8. Изменение параметров ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки на фоне терапии бозентаном в течение 54±6 месяцев**

Показатели	15±3 месяцев	54±6 месяцев	P
СДЛА (мм рт. ст.)	70.94±13.21	74.70±17.21	>0.05
ПП (см <sup>2</sup> )	19.08±5.14	18.00±3.12	>0.05
ПЖ ПЗР (см)	3.36±0.54	3.39±0.57	>0.05
Ствол ЛА	3.18±0.69	3.06±0.36	>0.05
Степень ТК регургитации	1.07±0.47	1.34±0.46	>0.05
Степень ЛК регургитации	0.71±0.60	1.20±0.63	>0.05
КТИ (%)	48.22±4.87	48.10±4.75	>0.05
Индекс Мура (%)	35.59±6.12	37.10±9.69	>0.05
Индекс Люпи (%)	34.82±4.17	34.30±4.72	>0.05

**Таблица 9. Динамика печеночных трансаминаз и показателей общего анализа крови на терапии бозентаном в течение 15±3 мес**

Показатель	Исходно	15±3 месяцев	p
АЛТ Ед/л	25.26±8.71	23.22±9.51	>0.05
АСТ Ед/л	25.37±6.98	23.83±7.66	>0.05
Гемоглобин	14.60±1.52	14.18±1.57	>0.05
Эритроциты	5.06±0.49	5.01±0.48	>0.05
Гематокрит	42.93±4.89	42.93±4.70	>0.05

По данным РКИ отмечалось улучшение функционального статуса, уменьшение выраженности клинической симптоматики, замедление прогрессирования заболевания и улучшение прогноза [1, 9, 14, 15]. Эти краткосрочные результаты были подтверждены в целом ряде отечественных работ на разных когортах больных ЛАГ, в том числе при ИЛГ [16, 17].

В зарубежных регистрах имеются данные о долгосрочной эффективности и безопасности терапии бозентаном при назначении более 12 мес., в то время как в отечественной литературе, учитывая редкость патологии, сложности лекарственного обеспечения, возможные перерывы в лечении, имеется очевидный дефицит подобных работ [17-20]. В связи с чем, наше исследование, направленное на изучение длительной эффективности и переносимости терапии бозентаном, является актуальным с научной и практической точек зрения.

У 20 больных ИЛГ с ФК II-III мы отметили значительную положительную динамику клинических симптомов. Так, жалобы на одышку и слабость у наших пациентов к 15±3 мес. наблюдения уменьшились на 35% и 40%, соответственно. На 25% уменьшилась частота головокружения и явлений отечного синдрома. Изначально у 2 пациентов отмечались явления синкопальных состояний, которые на терапии бозентаном в дальнейшем не отмечались. Подобный детальный клинический анализ симптоматики при долгосрочном назначении бозентана в режиме ЛАГ-специфической монотерапии не проводился как в зарубежных, так и отечественных работах.

При анализе динамики ФК к 15±3 мес. значительно уменьшилось количество пациентов с ФК III с 55% до 25% (p<0.05). Обращает на себя внимание, что уже к 12 неделе лечения дистанция в Т6МХ в среднем увеличилась на 42 метра (p<0.05). Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенном в отделе гипертонии НИИ им. А.Л. Мясникова, в котором у 22 больных ИЛГ на фоне терапии бозентаном

в течение 12 недель дистанция в Т6МХ в среднем увеличилась на 60 метров. При этом значимых нежелательных явлений, как и в нашем исследовании, выявлено не было [17]. Данные 12-недельного наблюдения за пациентами в нашем исследовании также согласуются с пилотным исследованием AC-351, в котором в группе больных ИЛГ и ЛАГ на фоне заболевания соединительной ткани к 12 неделе терапии бозентаном отмечалось достоверное увеличение дистанции в Т6МХ на 76 метров, что сопровождалось улучшением функционального статуса [21]. В отличие от исследования AC-351, в котором отмечалось снижение индекса одышки по Боргу, в нашем исследовании достоверного изменения степени одышки получено не было (p>0.05).

Наши данные согласуются с исследованием BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy), в котором к 12 неделе наблюдения за больными ИЛГ также отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам в виде увеличения дистанции в Т6МХ на 44 метра (p<0.05) [21]. Хотя в данном исследовании преобладали пациенты с ФК III, но присутствовала доля больных с ФК IV – 10%.

В нашем исследовании к 24 неделе наблюдения за пациентами с ИЛГ достоверно улучшился функциональный статус, так 10% пациентов с ФК III стали относиться к ФК II, и 15% больных достигли ФК I. Дистанция в Т6МХ увеличилась в среднем на 34 метра.

В когорте больных с ФК II к 24 неделе наблюдения достоверно улучшился функциональный статус: с достижением ФК I у 37% больных. Дистанция в Т6МХ в среднем увеличилась на 55 метров. Также прослеживалось улучшение параметров трансторакального ЭхоКГ в виде снижения СДЛА в среднем на 7 мм рт. ст. (p<0,05), размеров правых отделов сердца ПП – на 1 см<sup>2</sup> и ПЗР – на 0,4 см. Подобные результаты были получены и в исследовании Авдеева С.Н. и соавт.: при неинва-

живном измерении СДЛА при ЭхоКГ к 12 мес. лечения было отмечено достоверное снижение данного параметра на 4 мм рт. ст. В РКК EARLY у пациентов с ЛАГ ФК II (ВОЗ) на фоне 24-недельной терапии бозентаном по данным ЭхоКГ выявлялось снижение СДЛА на 2,7 мм рт. ст. [9, 22]. По сравнению с плацебо значительно увеличивалось время до развития клинического ухудшения, которое в группе бозентана отмечалось у 1,1% больных [22]. В настоящем наблюдении клинического ухудшения к 24 недели наблюдения ни у одного пациента не наблюдалось.

В нашей работе отмечена положительная динамика параметров центральной гемодинамики в результате долгосрочной терапии бозентаном. К 15±3 мес. было отмечено достоверное снижение ср.ДЛА на 6,72 мм рт. ст. ( $p<0.05$ ), СДЛА и ДДЛА на 9,78 мм рт. ст. и 4,45 мм рт. ст., соответственно ( $p<0.05$ ), уровня ЛСС и ОЛСС на 143 дин\*сек/см<sup>5</sup> и 282,24 дин\*сек/м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup> ( $p<0.05$ ), соответственно, увеличение УО на 8,19 мл ( $p<0.05$ ). В исследовании Provencher S. и соавт. о долгосрочной эффективности ЛАГ-специфической монотерапии бозентаном у больных ИЛГ (n=103) были получены сопоставимые с нашими данными результаты, несмотря на то, что в исследовании преобладали пациенты с ФК III-IV [23]. К 4 и 12 месяцам наблюдения дистанция в Т6МХ увеличилась с 319 м до 349 м и 391 м, соответственно. При повторном проведении КПОС через 4 и 12 месяцев, как и в нашем исследовании, отмечалось снижение ДЛАСр. с 58±13 до 55±13 и 57±11 мм рт. ст., соответственно. К 4 месяцу наблюдения у пациентов наблюдалось увеличение СИ с 2,32 до 2,71 л/мин\*м<sup>2</sup>, и положительные изменения сохранялись в течение 1 года (СИ 2,58 л/мин\*м<sup>2</sup>).

За 15±3 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение расчетной величины СДЛА на 7 мм рт. ст., уменьшение ПЗР ПЖ в среднем на 0,35 см., а также снижение степени регургитации на клапане легочной артерии с 1,1±0,57 до 0,71±0,6 ( $p>0.05$ ). Подобная динамика данных ЭхоКГ не представлена в зарубежных работах.

В отечественной литературе имеются данные о годовичном наблюдении за больными ИЛГ (n=8) на фоне терапии бозентаном [19]. Положительный эффект терапии бозентаном к 12 месяцу лечения отмечается в виде улучшения функционального статуса: 2 пациента из IV ФК перешли в III ФК, ко II ФК стало относиться 4 пациента. В нашем исследовании исходно ФК II и III имели 45% и 55% больных, соответственно. К заключительному визиту 30% больных достигли ФК I, 45% и 25% больных сохранили ФК II и III. К 15±3 мес. наблюдения дистанция в Т6МХ увеличилась на 53 метра, в то время как в работе С.Н. Авдеева и соавт. отмечалось увеличение дистанции лишь на 20 метров. Эта разница может быть обусловлена более тяжелым исходным функциональным статусом пациентов (25% с ФК IV).

Как известно, наиболее частые нежелательные эффекты терапии бозентаном обусловлены периферической вазодилатацией, желудочно-кишечными расстройствами, гепатотоксичным эффектом, снижением уровня гемоглобина. Наиболее часто повышение трансаминаз отмечается при назначении производных сульфонамида [24, 25]. Таким образом, при назначении бозентана пациентам показан ежемесячный контроль печеночных трансаминаз.

При анализе безопасности длительной терапии бозентаном у наших больных потребности в прекращении лечения не

возникало как при наблюдении в течение 15±3 мес., так и в подгруппе пациентов (n=9) на протяжении 54±6 мес. У 2 пациентов за весь период наблюдения отмечалось однократное транзитное повышение уровня печеночных трансаминаз, не требующее отмены терапии. У 1 пациента были отмечены эпизоды головной боли и чувство жара в течение первых 2 суток терапии, не требующие отмены. При дальнейшем наблюдении побочных явлений отмечено не было. Вместе с тем, по данным Европейского постмаркетингового наблюдения за 4994 пациентами, которые принимали бозентан в течение 30 месяцев с ежемесячным контролем печеночных трансаминаз, в 3,2% случаев терапия бозентаном была прекращена из-за выраженного повышения ферментов. У 9% больных отмечалось повышение печеночных трансаминаз, не превышающее трех норм [26].

В исследовании EARLY наблюдение за пациентами продолжалось в течение 51 месяца с оценкой частоты развития побочных эффектов [27]. В течение этого времени из 173 больных у 20,2% терапия бозентаном была прекращена из-за развития побочных явлений, из них у 16,8% отмечалось развитие гепатотоксичного эффекта. В исследовании Provencher S. и соавт. из 103 пациентов с ИЛГ повышение печеночных трансаминаз, приводящее к отмене терапии бозентаном, было отмечено у 3 больных (к 6, 8 и 97 неделе, соответственно) [23].

В течение 15±3 мес. терапии бозентаном ни у одного из наших пациентов не было отмечено клинического ухудшения течения основного заболевания. Стабильный функционально-гемодинамический статус у 9 пациентов с ИЛГ сохранялся на протяжении 54±6 мес. при хорошей переносимости.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с ИЛГ II-III ФК длительная терапия бозентаном в дозовом режиме 250 мг/сут. в течение 15±3 мес приводит к улучшению функционального статуса с достижением ФК I у 30% больных, увеличению дистанции в Т6МХ в среднем на 53 м. При этом прирост Д6МХ оказался наибольшим в группе ФК II +54 м по сравнению с ФК III +37 м.

2. В результате терапии бозентаном к 15±3 мес достоверно улучшились по сравнению с исходными следующие параметры центральной гемодинамики: СДЛА снизилось в среднем на 9 мм рт. ст., ДЛАСр. на 7 мм рт. ст., ЛСС на 143 дин\*сек/см<sup>5</sup>, ОЛСС на 284 дин\*сек/м<sup>2</sup>/см<sup>5</sup> и увеличение УО на 8 мл.

3. В течение 15±3 мес. терапии бозентаном ни у одного пациента не отмечалось клинического ухудшения основного заболевания. Стабильный функционально-гемодинамический статус у 9 пациентов с ИЛГ сохранялся на протяжении 54±6 месяцев при хорошей переносимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4–23.
2. Luscher T.F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung* 1990; 168:27–34.
3. Nava E., Luscher T.F. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertension* 1995; 13 (Suppl):S39–S48.
4. Quanz K., Grimminger F., Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Brit Heart J* 1958; 20:557–570.
5. Simonneau G., Galie` N., Rubin L.J. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *JAmCollCardiol* 2004; 43:S13–S24.
6. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М: Холидж 1991.
7. Hermiller J.B., Bambach D., Thompson M.J. et al. Vasodilators and prostaglandin inhibitors in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1982; 97:480–489.
8. Vane J.R. The release and fate of vasoactive hormones in the circulation. *BritJPhysiol* 1969;35:209–242.
9. Galie` N., HoeperM.M., HumbertM.etal. 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 and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30:2493–2537.
10. Clozel M. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 1993; 365:759–761.
11. Yamamoto K., Ikeda U., Mito H. et al. Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation* 1994; 89:3093–3098.
12. Ito H., Hirata Y., Hiroe M. et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1991; 69:209–215.
13. Davie N., Haleen S.J., Upton P.D. et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J RespirCrit Care Med* 2002;165:398–405.
14. Torres F. Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension. *Respir Care* 2006; 8:77–82.
15. M. Humbert Dual endothelin receptor antagonism: setting standards in PAH. *EurRespir Rev* 2007; 16: 102, 13–18.
16. Ахипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К., Атауллаханова Д.М., Стукалова О.В., Данилов Н.М., Самойленко Л.Е., Чазова И.Е. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2010: Т.82. № 11; 70–74.
17. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии* 2011; № 4:51–57.
18. M. Humbert Dual endothelin receptor antagonism: setting standards in PAH. *EurRespir Rev* 2007; 16: 102, 13–18.
19. Авдеев С.Н. Царева Н.А. Неклюдова Г.В. Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты годичного исследования. *Терапевтический архив* Год издания: 2013 Объем: 6с. Дополнительная информация: 2013.-N 3.-С.38-43.
20. M. Humbert, E.S. Segal, D.G. Kiely, J. Carlsen, B. Schwierin and M.M. Hoeper Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *ERS Journals Ltd J* 2007; 30: 338–344.
21. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl. J Med* 2002;346:896–903.
22. Galie N., Rubin L.J., Jansa P. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093–2100.
23. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(5):589-95.
24. И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. *Системные гипертензии*. 2013; №2:57-69.
25. OudizR., TorresF., FrostA.etal. ARIES-1: a placebo-controlled, efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:121S.
26. M. Humbert, E.S. Segal, D.G. Kiely, J. Carlsen, B. Schwierin and M.M. Hoeper Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *EurRespir J* 2007; 30: 338–344.
27. Gérald Simonneau, Nazzareno Galie`, Pavel Jansa et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *International Journal of Cardiology* 172 (2014) 332–339.