



Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Матчин Ю.Г., Масенко В.П., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЗЕНТАНОМ И СИЛДЕНАФИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С КЛИНИЧЕСКИМ УХУДШЕНИЕМ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ МОНОТЕРАПИИ

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

Paramonov V.M., Martynyuk T.V., Matchin Yu.G., Masenco V.P., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

THE EFFECTIVENESS OF COMBINATION THERAPY WITH BOSENTAN AND SILDENAFIL IN PATIENTS WITH THE CLINICAL WORSENING OF IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF SPECIFIC MONOTHERAPY

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

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии бозентаном и силденафилом у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) в случае клинического ухудшения течения основного заболевания. Провести анализ динамики клинико-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и нейрогуморального профиля на фоне назначения комбинированной специфической терапии.

Материал и методы: в исследование было включено 50 больных ИЛГ с отрицательной острой фармакологической пробой функционального класса (ФК) II-III (ВОЗ). Пациенты были рандомизированы в 2 группы 1:1 – терапия бозентаном в начальной дозе 125 мг/сут с титрацией до 250 мг через 4 нед. и силденафилом 60 мг/сут. Из 50 пациентов у 1 было отмечено клиническое ухудшение течения ИЛГ к 3-10 мес. Проводилось 5 визитов: в рамках исходного, заключительного визита и визита клинического ухудшения проводилось комплексное обследование, включающее катетеризацию правых отделов сердца и исследование уровня нейрогуморального статуса. На визите 2 помимо теста 6-минутной ходьбы проводилось исследование уровня NT-proBNP.

Результаты: клиническое ухудшение характеризовалось не только ухудшением ФК на 9%, нарастанием частоты клинических симптомов и снижением дистанции в тесте 6 минутной ходьбы (Д6МХ) в среднем на 10 м, но и увеличением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) на 3.7 мм рт. ст., площади правого предсердия на 1,5 см²; повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 233 дин*сек/см⁵, не-

SUMMARY

Objective: to evaluate the combination therapy efficacy and safety of bosentan and sildenafil in patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) in the case of clinical worsening of the underlying disease. To analyze the dynamics of clinical and functional status, the parameters of central hemodynamics and neurohumoral profile against the background of the appointment of combination of specific therapy.

Material and Methods: the study included 50 patients with IPAH nonresponders functional class (FC) II-III (WHO). Patients were randomized into 2 groups of 1: 1 bosentan therapy at the starting dose of 125 mg/day titrated up to 250 mg across 4 weeks and sildenafil 60 mg/day. Of the 50 pts, 11 had marked clinical worsening IPAH to 3-10 months. Conducted 5 visits: within the framework of the initial and final visit, and the visit of clinical deterioration underwent a comprehensive examination, including right heart catheterization and research level neurohumoral status. At visit 2 in addition to test 6-minute walk surveyed the level of NT-proBNP.

Results: clinical deterioration is characterized not only by deterioration FC 9% increase of the frequency of clinical symptoms and a decrease in distance in the test 6-minute walk (D6MH) by an average of 10 meters, but also an increase in systolic pulmonary artery pressure (SPAP) by 3,7 mm Hg. st, right atrium area on 1,5 m²; increase in pulmonary vascular resistance (PVR) to 233 dyn*sec/cm⁵, slight decrease in cardiac output (CO), cardiac index (CI) and stroke volume (SV), according to right heart catheterization (RHC), as well as increase in NT-proBNP levels at 572 pg/ml, Tx B2 – 295 pg/ml, noradrenaline 128 pg/ml and ET-1

которым снижением сердечного выброса (СВ), сердечного индекса (СИ) и ударного объема (УО), по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС), а так же возрастанием уровней NT-proBNP на 572 пг/мл, Тх В2 – 295 пг/мл., норадреналина на 128 пг/мл и ЭТ-1 на 0.4 фмоль/л, снижением 6-кето-ПГ F1α на 82 пг/мл, адреналина на 18 пг/мл, NO на 13 пг/мл.

Назначение комбинированной терапии приводило к улучшению клинко-функционального статуса в виде уменьшения слабости и одышки, улучшения ФК и прироста Д6МХ в среднем на 18 м, достоверному снижению СДЛА на 9,5 мм рт. ст. и ЛСС на 336 дин*сек/см⁻⁵, некоторому увеличению СВ, СИ и УО, а так же положительной динамики показателей нейрогуморального статуса: снижению NT-proBNP на 400 пг/мл, Тх В2 на 432 пг/мл, норадреналин на 115 пг/мл, увеличению уровня метаболитов NO на 17 пг/мл. Назначение комбинированной терапии характеризовалось хорошей переносимостью.

Заключение: назначение комбинированной специфической терапии при достижении критериев клинического ухудшения требуется у 20% больных с начальной терапией бозентаном к 9±3 мес., у 27% больных в группе силденафила к 8±2 мес. Комбинированная терапия бозентаном и силденафилом к 7±2 мес. от начала лечения приводит к достоверному улучшению ФК, дистанции в тесте 6МХ, параметров центральной гемодинамики; снижению СДЛА, снижению уровня NT-proBNP и повышению уровней метаболитов NO, 6-кето-ПГ F1α, адреналина.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, бозентан, силденафил, комбинированная терапия.

0.4 fmol/l, a reduction of 6-keto pG F1α 82 pg/ml, adrenaline on. 18 pg/ml, NO 13 pg/ml.

Appointment of combination therapy resulted in improved clinical and functional status in the form of reduced weakness and shortness of breath, improve FC and D6MH growth by an average of 18 m., A significant decrease in SPAP by 9,5 mm Hg and PVR 336 din*sek/sm-5, some increasing CO, CI and SV, as well as the positive dynamics of indicators of neurohumoral status: NT-proBNP reduction of 400 pg/mL, Тх В2 to 432 pg/ml, norepinephrine at 115 pg/ml increase in NO metabolites level of 17 pg/ml. Appointment of combination therapy well tolerated.

Conclusion: assigning specific combination therapy when the required criteria of clinical deterioration in 20% of patients with primary therapy bosentan±3 to 9 months. In 27% of patients in the group of sildenafil to 8±2 months. Combination therapy with bosentan and sildenafil for 7±2 months. from the beginning of the treatment leads to a significant improvement in functional class, a distance of 6MW test, central hemodynamic parameters; reduction of SPAP, lower NT-proBNP levels and increase levels of NO metabolites, 6-keto-PG F1α, adrenaline.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, bosentan, sildenafil, combination therapy.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., в.н.с., руководитель отдела легочной гипертензии и болезней 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, trukhiniv@mail.ru; 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 15a
Матчин Юрий Георгиевич	руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, д.м.н.; тел.: 8-495-414-60-03; yumatchin@gmail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Doctor of science, head of laboratory of endovascular treatment ambulance patient, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Масенко Валерий Павлович	Д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РК НПК МЗ РФ, тел.: 8-495-414-64-56, massenko@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Doctor of science, Head of neurohormonal and immunological studies, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Наконечников Сергей Николаевич	Д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-61-18, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Deputy Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a

Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, д.м.н., и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии 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 Sciences, Professor, MD, Acting Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, Director of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov, Head of Department of Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Автор, ответственный за связь с редакцией: Парамонов В.М.	аспирант лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ; 8-915-284-57-69; paramonov.v.m@mail.ru; PhD student Laboratory of pulmonary hypertension General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – орфанное заболевание сердечно-сосудистой системы, которое характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), прогрессирующим течением с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

В настоящее время возможности лечения больных ИЛГ значительно улучшились за счет внедрения в клиническую практику лекарственных препаратов патогенетического действия – антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) и ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5). По данным ряда исследований назначение терапии бозентаном у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) различной этиологии приводит к значительному улучшению функционального класса (ФК) и показателей центральной гемодинамики, уменьшению выраженности клинических симптомов и выраженности ремоделирования правого желудочка (ПЖ), повышению качества жизни и замедлению прогрессирования заболевания. У больных ИЛГ клинические эффекты бозентана изучались в пилотном исследовании AC-351, а также крупных РКИ BREATHE-1 и EARLY.

В неконтролируемых исследованиях и РКИ SUPER-1 была показана эффективность силденафила при ИЛГ и ряде ассоциированных форм ЛАГ. В исследовании SUPER-2 наблюдалось достоверное улучшение функционального статуса, гемодинамических параметров, а также замедление прогрессирования заболевания на фоне терапии силденафилом до 3 лет. В то же время оценке влияния силденафила на процессы ремоделирования сердца при ЛАГ посвящены лишь немногочисленные работы.

В клинической практике для достижения оптимального эффекта рационально использовать лекарственные средства с различными механизмами действия, которые могут влиять на разные звенья патогенеза и таким образом потенцировать эффекты друг друга. С целью оценки эффективности комбинированной терапии ЛАГ проводились единичные непродолжительные исследования (STEP, COMPASS-1), в которых изучали эффективность и безопасность различных комбинаций. Последовательная комбинированная терапия бозентаном и силденафилом может рассматриваться для лечения больных ИЛГ (уровень и класс доказательности 2Б). Но до настоящего

времени отдаленные результаты комбинированной терапии бозентаном и силденафилом остаются неопределенными.

Таким образом, представляется актуальным изучить потребность в назначении, своевременность, а также эффективность и безопасность комбинированной специфической терапии бозентаном и силденафилом у пациентов с ИЛГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все пациенты с подозрением на наличие ЛГ обследовались в условиях стационара в отделе гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. В ходе диагностического поиска при установлении ИЛГ больным, соответствующим критериям включения/исключения, назначалась терапия бозентаном или силденафилом.

Критериями включения в исследование были: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; отрицательная ОФП с iNO 20–40 ppm; прием стандартной лекарственной терапии ЛАГ (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в течение как минимум последних 3-х мес., стабильное течение заболевания на фоне проводимой специфической терапии.

К критериям исключения относились: возраст <18 лет; ЛАГ другой этиологии (СЗСТ, 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; ХТЭЛГ; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; артериальная гипертензия; стойкая гипотония, систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза.

50 пациентов с ИЛГ и отрицательной ОФП рандомизировались методом "конвертов" в соотношении 1:1 в 2 группы для приема бозентана или силденафила. В группе 1 (n=25) была инициирована терапия бозентаном в дозе 125 мг/сут и титрацией препарата до 250 мг/сут через 4 недели. Режим монотерапии бозентаном в течение 15±3 мес. завершили 20 больных. У 5 пациентов через 9±3 мес. от начала лечения вследствие клинического ухудшения потребовалось назначение силденафила.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп больных

Показатели	I группа, n=20	II группа, n=19	III группа, n=11
Возраст, лет	43,5±11,7	39,4±12,5	37,6±12,8
Пол м/ж, %	2(10%)/18(90%)	2(10,5%)/17(89,5%)	2(18,2%)/9(81,8%)
Длительность заболевания, лет	5,2±2,9	5,0±3,0	5,1±1,5
Длительность установления диагноза с момента появления первых симптомов, лет	1,2±0,3	1,1±0,5	1,2±0,4
Т6МХ, метры	404,8±82,9	377,1±85,3	376,8±126,8
Одышка по Боргу, баллы	2,7±1,5	3,1±1,4	3,3±0,6
ФК I/II/III (ВОЗ), %	0/45%/55%	0/48%/52%	0/45,5%/54,5%

Примечание: группа 1 – терапия бозентаном, группа 2 – терапия силденафилом, группа 3 – комбинированная терапия.

В группе 2 (n=25) была инициирована терапия силденафилом 60 мг/сут. У 19 пациентов в течение 14±2 мес. отмечался стабильный клинический эффект специфической монотерапии силденафилом. У 2 больных к 3 мес. от начала лечения вследствие клинического ухудшения потребовалось назначение бозентана в начальной дозе 125 мг/сут. и титрацией до 250 мг/сут через 4 нед., а у 4 клиническое ухудшение отмечалось к 8±2 мес.

Признаками клинического ухудшения течения ИЛГ считались: ухудшение ФК в динамике до III-IV (ВОЗ), снижение Д6МХ более чем на 15% от исходной, появление или усугубление явлений ХСН на фоне специфической монотерапии. Больным дополнительно назначался 2-й специфический препарат при наличии, по крайней мере, одного из указанных признаков.

Во всех группах преобладали женщины: группа I – мужчины n=2, женщины n=18; группа II – мужчины n=2, женщины n=17; группа III (комбинированная терапия) – мужчины n=2, женщины n=9. Во всех группах преобладали пациенты с ФК III (ВОЗ). Д6МХ во всех группах I, II, III была сопоставима: 404,8±82,9, 377,1±85,32, 376,8±126,79 м. Степень одышки по Боргу была больше в группе комбинированной терапии 3,3±0,6, по сравнению с группой I и II: 2,74±1,48 и 3,05±1,35 соответственно (табл. 1).

На визите 1 проводилось комплексное обследование, включающее физикальный осмотр, измерение АД и ЧСС, Т6МХ, с определением степени одышки по Боргу, индекса десатурации и оксигенации, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, катетеризация правых отделов сердца (КПОС), оценка уровня показателей нейрогуморального статуса (тромбоксан В2 (Тх В2) и 6-кетопростаглицлина(6-кето-ПГ F1α) и NO, NT-proBNP, ЭТ-1, катехоламины (адреналин, норадреналин). Результаты нейрогуморального статуса сравнивались с группой здоровых добровольцев (n=22). Группу здоровых добровольцев составляло 5 мужчин и 17 женщин, средний возраст 40,2±6,4 года.

На визите 2: измерение АД и ЧСС, Т6МХ с определением степени одышки по Боргу, индекса десатурации и оксигенации, уровень NT-proBNP.

На визите 3 (клиническое ухудшение): измерение АД и ЧСС, Т6МХ с определением степени одышки по Боргу, индекса десатурации и оксигенации, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, КПОС, показатели нейрогуморального статуса.

На визите 4: измерение АД и ЧСС, Т6МХ с определением степени одышки по Боргу, индекса десатурации и оксигенации.

На визите 5 (7±2 мес. после назначения комбинированной терапии): физикальный осмотр, измерение АД и ЧСС, Т6МХ, с определением степени одышки по Боргу, индекса десатурации и оксигенации, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, КПОС, оценка уровня показателей нейрогуморального статуса (Тх В2 и 6-кето-ПГ F1α и NO, NT-proBNP, ЭТ 1, адреналин, норадреналин).

Уровень NT-proBNP определялся в сыворотке иммуноферментным методом (Total NO/Nitrite/Nitrate Assay R&D Systems (США). Определение продуктов метаболизма NO проводилось методом ВЭЖХ на хроматографе фирмы Shimadzu, Япония. Уровень ЭТ-1 исследовался в сыворотке методом твердофазного ИФА с помощью диагностических наборов Biomedica (Германия). Секрецию уровней Тх В2 и 6-кето-ПГ F1α (стабильных метаболитов Тх А2 и Pg I2) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов компании Assay Designs (США).

Все пациенты получали стандартную терапию антикоагулянтами, антиагрегантами, диуретическими препаратами, дилтиаземом, сердечными гликозидами (табл. 2). Частота назначения всех классов препаратов была сопоставимой в группах монотерапии. Проводимая стандартная терапия оставалась стабильной на всем протяжении исследования.

Таблица 2. Стандартная терапия в группах больных ИЛГ

Препараты	Группа I	Группа II	Группа III
Варфарин/ацетилсалициловая кислота	95%	100%	91%
Фуросемид/торасемид	55%	63%	82%
Дилтиазем	50%	53%	73%
Дигоксин	5%	11%	27%

Примечание: группа 1 – терапия бозентаном, группа 2 – терапия силденафилом, группа 3 – комбинированная терапия.

Для контроля безопасности проводимой терапии у больных группы I и III, получавших бозентан, оценивался уровень печеночных трансаминаз: АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий билирубин.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica v. 10.0 for Windows (StatSoftInc., USA), предусматривающей возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне терапии проводилась с применением парного непараметрического метода анализа

по Вилкоксону. Данные представлены в виде $M \pm \text{std}$. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t -критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Индекс десатурации определялся отношением сатурации артериальной крови в покое и при физической нагрузке.

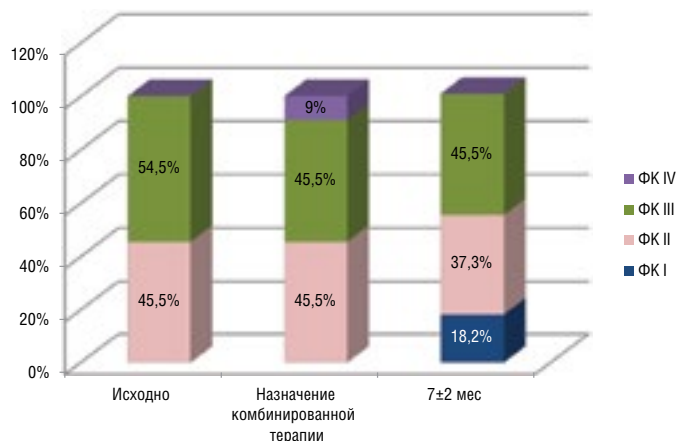
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До назначения специфической терапии в группе комбинированной терапии пациенты предъявляли жалобы на одышку при физических нагрузках (100%), ощущение повышенной слабости (100%), сердцебиение при физических нагрузках (73%), головокружение (46%), сухой кашель (18%) и кровохарканье (9%), эпизоды синкопальных состояний (18%), боли в области сердца (37%). Наличие отеочного синдрома отмечалось у 55% больных (табл. 3).

К визиту клинического ухудшения на фоне монотерапии бозентаном или силденафилом у больных достоверно увеличивались периферические отеки на 17%, частота синкопальных состояний на 19% и жалоб на головокружения до 55%. После назначения комбинированной терапии отмечалось некоторое уменьшение одышки при физических нагрузках до 82%, достоверное снижение частоты жалоб на слабость до 73% ($p < 0,05$). Относительно уменьшились жалобы на головокружение до 37%. Частота жалоб на синкопальные состояния снизилась до исходных значений – 46%, а жалоб на наличие периферических отеков – до 55%.

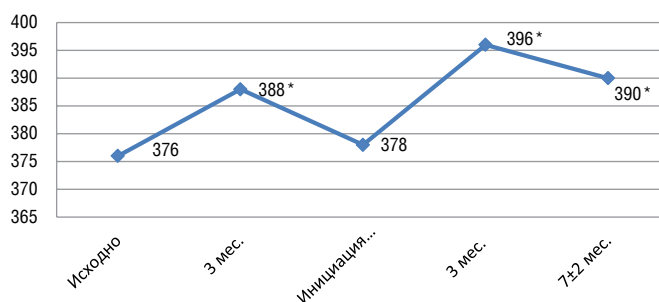
На момент включения в исследование процентное распределение ФК в группе больных ИЛГ было следующим: ФК II – 45,5%, ФК III – 54,5%. К моменту клинического ухудшения (у 2 пациентов к 3 мес. у 9 пациентов к 9 ± 3 мес.) на фоне специфической монотерапии отмечалось ухудшение ФК до IV (ВОЗ) у 9% пациентов. При оценке эффективности комбинированной терапии через 7 ± 2 мес. от начала отмечалось улучшение функционального статуса: ФК I достигло 18,2%, ФК II – 37,3%, ФК III – 45,5% (рис. 1).

Рисунок 1. Динамика функционального класса на фоне специфической монотерапии и после присоединения второго специфического препарата



Исходно в группе больных ИЛГ до инициации монотерапии дистанция в Т6МХ составляла $376,8 \pm 126,8$ м.

Рисунок 2. Динамика дистанции в тесте 6 минутной ходьбы на фоне приема специфической монотерапии и после присоединения второго препарата



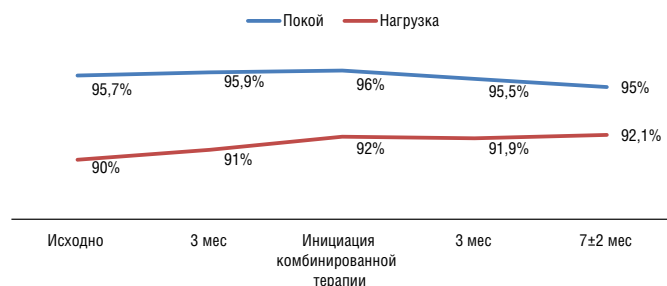
Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходным визитом

К 3 мес. наблюдения у 9 больных дистанция увеличилась на 12 м. У 2 пациентов дистанция снизилась с 300 до 190 м и с 440 до 337 м, в связи с чем у них была инициирована комбинированная терапия. У 9 пациентов необходимость в назначении комбинированной терапии отмечалась к 9 ± 3 мес. в связи со снижением Д6МХ среднем на 10 м. После присоединения второго специфического препарата через 3 мес. наблюдения отмечалось увеличение Д6МХ до $396,9 \pm 129,7$ м. Достигнутая дистанция сохранялась к 7 ± 2 мес. наблюдения и составляла $390,6 \pm 167,2$ м ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 3. Динамика жалоб и клинических проявлений у больных ИЛГ на фоне монотерапии и комбинированной терапии

Симптомы, %	Исходно (n=11)	Назначение комбинированной терапии (n=11)	7±2 мес. (n=11)
Одышка	100	100	82
Слабость	100	100	73*
Сердцебиение	73	73	64
Отеки	55	82*	55
Головокружение	46	55	37
Боли в области сердца	37	37	37
Кашель	18	18	18
Синкопе	18	37*	18
Кровохарканье	9	9	9

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходным визитом

Рисунок 3. Динамика сатурации артериальной крови во время теста 6 минутной ходьбы на фоне комбинированной терапии бозентаном и силденафилом

Достоверного изменения степени одышки по Боргу и индекса десатурации за весь период наблюдения отмечено не было: исходно $3,3 \pm 0,7$ и $1,1 \pm 0,1$, к моменту клинического ухудшения – $3,4 \pm 1$ и $1,2 \pm 0,1$, к заключительному визиту – $3,6 \pm 1,2$ и $1 \pm 0,1$, соответственно. Степень оксигенации при проведении Т6МХ достоверно не изменялась: исходно $95,7 \pm 3,1/90,6 \pm 5,1$, к моменту клинического ухудшения $96 \pm 3,1/92 \pm 5,2$ и через 7 ± 2 мес. после назначения комбинированной терапии $95 \pm 4,3/92,1 \pm 6,2\%$ (рис. 3).

К моменту клинического ухудшения у всех пациентов отмечалась тенденция к увеличению СДЛА с $86,8 \pm 19,5$ до $90,5 \pm 23,1$ мм рт. ст. ($p=0,06$), при достоверном увеличении объема правого предсердия (СПП) с $22 \pm 7,9$ до $23,5 \pm 7,2$ см² ($p<0,05$) и сопровождалось увеличением диаметра ствола легочной артерии (ЛА) с $3,2 \pm 0,3$ до $3,5 \pm 0,4$ см. ($p<0,05$). Остальные параметры – переднезадний размер правого желудочка (ПЗР ПЖ), степень регургитаций на трикуспидальном клапане (ТК) и клапане легочной артерии (ЛК) не изменялись (табл. 4).

После назначения комбинированной специфической терапии отмечалось некоторое снижение уровня СДЛА практи-

чески до исходных значений $-89,2 \pm 26,3$ мм рт. ст. ($p>0,05$), уменьшение диаметра ствола ЛА до $3,5 \pm 0,6$ см. ($p>0,05$). При этом СПП несколько увеличилась по сравнению с визитом клинического ухудшения до $25,1 \pm 8$ см² ($p>0,05$). ПЗР ПЖ, степень регургитации на ТК и ЛК достоверно не изменились.

К визиту клинического ухудшения отмечалось достоверное увеличение (кардиоторакального индекса) КТИ с $49,7 \pm 7,3$ до $52 \pm 6,2$ ($p<0,05$). Несмотря на назначение комбинированной специфической терапии, КТИ в последующем не менялся и к 7 ± 2 мес. наблюдения сохранялся выше исходных значений – $52,1 \pm 7,4\%$ ($p<0,05$) (табл. 5). К визиту клинического ухудшения и после назначения комбинированной специфической терапии к 7 ± 2 мес. индекс Мура и Люпи достоверно не изменялись.

По данным КПОС к визиту клинического ухудшения течения ИЛГ отмечалось достоверное нарастание ЛСС с $1089,7 \pm 454,2$ до $1322,8 \pm 329$ дин * сек/см⁵ ($p<0,05$), уменьшение (ударного объема) УО с $49,3 \pm 12,1$ до $39,2 \pm 6,7$ мл. и (сердечного выброса) СВ и сердечный индекс (СИ) с $3,8 \pm 0,7$ и $2 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,8$ л/мин и $1,7 \pm 0,4$ л/мин*м² соответственно ($p>0,05$). Остальные показатели центральной гемодинамики ДЛА, давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), среднего давления в правом предсердии (ППДср.), сатурации артериальной крови (SaO₂) и смешанной венозной крови из легочной артерии (SvO₂) достоверно не изменялись. После назначения комбинированной специфической терапии отмечалось достоверное снижение СДЛА с $88,9 \pm 19,5$ до $79,4 \pm 28,3$ мм рт.ст. ($p<0,05$). Снижение ЛСС до $986,6 \pm 431,1$ дин * сек/см⁵ ($p<0,05$). УО повышался и достигал исходного значения $50,8 \pm 18,5$ мл. ($p>0,05$). СВ и СИ в среднем стали превышать исходные значения: $4 \pm 0,9$ л/мин и $2,3 \pm 0,7$ л/мин*м² ($p>0,05$). Достоверно увеличивалась SvO₂ по сравнению с исходным показателем $61,6 \pm 6,8\%$ ($p<0,05$). Показатели ДДЛА, ДЛАСр., ДЗЛА, ППДср. достоверно не менялись (табл. 6).

Таблица 4. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии к моменту клинического ухудшения и после присоединения второго препарата

Показатели	Исходно (n=11)	Назначение комбинированной терапии (n=11)	7±2мес. (n=11)
СДЛА, мм рт.ст.	$86,8 \pm 19,5$	$90,5 \pm 23,1$	$89,2 \pm 26,3$
СПП, см ²	$22 \pm 7,9$	$23,5 \pm 7,2$ *	$25,1 \pm 8$ *
ПЖПЗР, см	$3,9 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,7$
ЛП, см	$3,1 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$
КДРЛЖ, см	$4,1 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0$
КСР ЛЖ, см	$2,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,3$
Ствол ЛА	$3,2 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$ *	$3,5 \pm 0,6$
Степень ТК регургитации	$1,8 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,7$
Степень ЛК регургитации	$1,2 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,8$	$0,8 \pm 0,7$

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с исходным визитом

Таблица 5. Динамика показателей рентгенографии органов грудной клетки у больных ИЛГ на фоне специфической комбинированной терапии

Показатели	Исходно (n=11)	Назначение комбинированной терапии (n=11)	7±2 мес. (n=11)
КТИ (%)	$49,7 \pm 7,3$	$52 \pm 6,2$ *	$52,1 \pm 7,4$ *
Индекс Мура (%)	$34,1 \pm 6,1$	$35,4 \pm 5$	$35,3 \pm 6,5$
Индекс Люпи (%)	$36,2 \pm 3,5$	$37,6 \pm 3,9$	$36,4 \pm 3$

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с исходным визитом.

Таблица 6. Динамика показателей параметров центральной гемодинамики по данным катетеризации правых отделов сердца у больных ИЛГ на фоне специфической монотерапии и после присоединения второго препарата

Показатель	Исходно (n=11)	Назначение комбинированной терапии (n=11)	7±2 мес. (n=11)
СДЛА	88.9±19.5	88.7±15.9	79.4±28.3*
Ср.ДЛА	54.7±12.2	54.8±14	51.2±20.5
ДДЛА	34.9±10.1	35.2±12.9	34.6±12.2
ПП Дср.	5.5±3.7	7.8±5.7	7.6±5.5
ДЗЛА	9.9±4.4	3.7±1.9	5.6±1.5
СВ л/мин	3.8±0.7	3.3±0.8	4±0.9
СИ л/мин*м ²	2±0.4	1.7±0.4	2.3±0.7
ЛСС дин * сек/см ⁻⁵	1089.7±454.2	1322.8±329*	986.6±431.1*
УО мл	49.3±12.1	39.2±6.7*	50.8±18.5
SaO ₂ (%)	96.7±1.9	96.3±1.8	93.6±4.8
SvO ₂ (%)	57.1±8.4	58.5±6.4	61.6±6.8*

Примечание: * $p < 0.05$ по сравнению с исходом.

Таблица 7. Динамика нейрогуморального статуса больных ИЛГ на фоне комбинированной специфической терапии

Показатель	Исходно (n=11)	3 мес.(n=11)	Назначение комбинированной терапии (n=11)	7±2 мес. (n=11)	Группа контроля (n=22)
NT-proBNP, пг/мл	786.9±380.6	1077.7±603.5	1358.6±311.5 **	958.4±277.9	30.1±16
6-кето-ПГ F1α, пг/мл	460.6±289.8		378.9±299.6 *	412.2±387.5	242±110
ТхВ2, пг/мл	1034.6±631.8		1329.5±739.2	897.1±415.6*	443±130
Норадреналин, пг/мл	198.8±104.6		326.5± 143.8 *	211.9±88.7	141±57.7
Адреналин, пг/мл	46.1±25.7		28.5±23.7*	33.8±21.4*	68±30,3
ЭТ-1, фмоль/л	1.7±1.3		2.1±1.3 **	1.9±1	0.8±1
NO, пг/мл	52.5±20.1		39±19.2 *	56±28.3	50±20

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.

Таблица 8. Динамика печеночных трансаминаз и показателей общего анализа крови на терапии бозентаном в течение 7±2 мес

Показатель	Исходно (n=11)	3 мес. (n=11)	Назначение комбинированной терапии (n=11)	3 мес. (n=11)	7±2 мес. (n=11)
АЛТ, Ед/л	23.2±7.7	23.7±8	23.7±7.9	24.5±9.1	23.6±8.2
АСТ, Ед/л	20.4±7.8	20.9±8.2	21.3±9.1	20.6±8.8	20.6±10.1
ГГТ, Ед/л	19.1±9.6	19.5±9	19.2±10.2	18.9±9.8	19.5±8.3
ЩФ, Ед/л	260.3±80.6	262.1±75.7	240.3±100.3	261.6±80.1	276.4±82.6
Общий билирубин, мкмоль/л	16.4±7.2	15.8±10.1	16.3±8.5	16.8±9.7	16.3±7.3

Примечание: * $p < 0.05$ по сравнению с исходным визитом.

Таблица 9. Артериальное давление и частота сердечных сокращений у больных с идиопатической легочной гипертензией на фоне комбинированной терапии

Показатели	Исходно (n=11)	3 мес. (n=11)	Назначение комбинированной терапии (n=11)	3 мес. (n=11)	7±2 мес. (n=11)
САД, мм рт. ст.	106.3±11.2	105.5±11.9	104.1±12.5	106.3±10.5	106.2±11.2
ДАД, мм рт. ст.	72.3±9.3	72.2±10.3	71.4±10.9	72.8±10.5	71.3±9.6
ЧСС, уд./мин.	75.5±10.6	74.4±12.4	75.5±11.6	74.6±13.3	74.4±12.6

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходным визитом.

На фоне 3 мес. специфической монотерапии у пациентов с ИЛГ отмечалось некоторое повышение уровня NT-proBNP с 786.9 ± 380.6 до 1077.7 ± 603.5 пг/мл. ($p > 0.05$). У 2 пациентов отмечалось повышение NT-proBNP более чем в 2 раза от исходного уже к 3 мес. специфической монотерапии с 377 ± 45.3 до 975.5 ± 98.3 пг/мл. При оценке уровня NT-proBNP к визиту клинического ухудшения у всех пациентов отмечалось достоверное повышение в среднем до 1358.6 ± 311.5 пг/мл ($p < 0.01$). У всех пациентов достоверно снизился уровень 6-кето-ПГ F1α с 460.6 ± 289.8 до 378.9 ± 299.6 пг/мл. ($p < 0,05$) при практически неизменном уровне Tx B2. Отмечалось повышение уровня норадреналина с 198.8 ± 104.6 до 326.5 ± 143.8 пг/мл. ($p < 0.05$) и снижение уровня адреналина с 46.1 ± 25.7 до 28.5 ± 23.7 пг/мл. ($p < 0.05$), нарастание уровня ЭТ-1 с 1.7 ± 1.3 до 2.1 ± 1.3 фмоль/л. ($p < 0.01$) и снижение уровня метаболитов NO с 52.5 ± 20.1 до 39 ± 19.2 пг/мл. ($p < 0.05$).

После назначения комбинированной специфической терапии к 7±2 мес. лечения отмечалось возвращение практически всех показателей нейрогуморального статуса к исходным значениям: NT-proBNP достиг 958.4 ± 277.9 пг/мл, 6-кето-ПГ F1α – 412.2 ± 387.5 пг/мл, Tx B2 – 897.1 ± 415.6 пг/мл, норадреналин – 211.9 ± 88.7 пг/мл, ЭТ-1 – 1.9 ± 1 фмоль/л, NO – 56 ± 28.3 пг/мл ($p > 0.05$). Уровень Tx B2 достоверно не изменялся. Уровень адреналина был достоверно ниже исходных значений и составлял 33.8 ± 21.4 пг/мл ($p < 0.05$) (табл. 7).

Переносимость комбинированной терапии бозентаном в дозе 125 мг/сут. и силденафилом 60 мг/сут. на всем протяжении наблюдения была удовлетворительной, ни у одного из пациентов не было отмечено повышения уровня печеночных трансаминаз более 2 норм. (табл. 8). После назначения бозентана у 1 пациента отмечалось транзиторное повышение трансаминаз до 1.5 норм, не требующее отмены или снижения дозы препарата.

После присоединения к исходной терапии силденафилом бозентана усугубления исходной гипотонии или тахикардии ни у одного пациента не отмечалось. После присоединения к исходной терапии бозентаном силденафила отмечалось не продолжительное снижение АД и повышение ЧСС, на 6–8 мм рт.ст. и 4–6 уд/мин, возникали только в момент инициации терапии, были недостоверны и носили транзиторный характер, не требующей отмены или снижения дозы препаратов (табл. 9).

После присоединения к терапии силденафила у 3 пациентов отмечалось появление невыраженных головных болей и чувства «приливов», проходящие самостоятельно в течение 2–3 дней и не требующие отмены препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Совместное применение препаратов различных групп для лечения больных ЛАГ является перспективным направлением, так как различные препараты влияют на разные звенья патогенеза и могут усиливать эффект друг друга. Эффективность клинического эффекта, а также частота возможным побочных реакций во многом определяются лекарственным взаимодействием [1–3]. В настоящее время существует несколько вариантов комбинированной терапии: сочетание АРЭ с простаноидами, ИФДЭ5 с АРЭ или простаноидами. Недавно получены данные об эффективности комбинированной терапии риоцигуатом с АРЭ или простаноидами в исследовании PATENT-1 [4].

В подгруппе больных в РКИ EARLY была показана эффективность комбинированной терапии бозентаном и силденафилом у больных ЛАГ [5, 6]. В исследовании проводился анализ показателей в зависимости от того, получали ли больные исходно до назначения бозентана силденафил. У больных, исходно получавших ИФДЭ-5, по сравнению с группой плацебо наблюдалось достоверное улучшение ЛСС и увеличение времени до развития клинического ухудшения.

Разовый прием силденафила в сочетании с бозентаном оказался эффективным у больных ЛАГ в РКИ COMPASS-1 [7–9]. 45 больных получали силденафил в виде разовой дозы на фоне стабильной терапии бозентаном. Силденафил обеспечивал дополнительное снижение ЛСС.

В настоящее время доказательная база, свидетельствующая о пользе комбинированной терапии при ИЛГ и ЛАГ, интенсивно пополняется новыми данными. Все они воодушевляющие и соответствуют результатам небольших неконтролируемых исследований и серий случаев, показавших эффективность комбинированной терапии у больных с ухудшением состояния или отсутствием эффекта монотерапии [5, 7, 10–14]. Данные регистра REVEAL показали, что, несмотря на недостаточную доказательную базу, комбинированная терапия широко используется в клинической практике [15].

Galie N. и соавт. предложили алгоритм лечения больных ЛАГ, направленный на достижение следующих целей: стабильное клиническое состояние, ФК II (ВОЗ), дистанция в тесте 6MX > 400 м, нормализация показателей ДПП и СИ. В качестве препарата первого ряда рассматривались АРЭ или ИФДЭ5. При неэффективности монотерапии АРЭ предлагалось присоединять препарат из класса ИФДЭ5 и наоборот. На следующем этапе рассматривалась дополнительная терапия парентеральными простаноидами [16].

Несмотря на наличие немногочисленных исследований, вопрос об эффективности и своевременности назначения

комбинированной специфической терапии, рациональной комбинации препаратов, эффективности и безопасности их сочетания для пациентов с ЛАГ, на сегодняшний день наименее изучен. Учитывая то, что бозентан и силденафил являются первыми препаратами для перорального приема в нашей стране, изучение их совместного назначения представлялось весьма актуальным. Подобных работ в отечественной литературе в настоящее время нет, а в зарубежных источниках имеются лишь единичные исследования.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2013г. отсутствуют прописанные критерии для инициации комбинированной специфической терапии. В связи с чем мы выбрали параметры, указывающие на клиническое ухудшение, общепринятые в рутинной клинической практике, такими как ухудшение ФК до III-IV (ВОЗ), снижение Д6МХ более чем на 15% от исходной, появление или усугубление ХСН по большому кругу кровообращения. На фоне специфической монотерапии бозентаном и силденафилом в течение 9 ± 3 мес. у 5 пациентов, получавших бозентан и в течение 8 ± 2 мес. у 4 пациентов, получавших силденафил, отмечалось ухудшение течения ЛГ. У 2 пациентов на монотерапии силденафилом уже к 3 мес. наблюдения было отмечено ухудшение течения основного заболевания.

Группа пациентов, потребовавших назначения комбинированной специфической терапии достоверно не различались по возрасту от больных в группах монотерапии. В исследовании S.C. Mathai и соавт. пациенты с длительной эффективной специфической монотерапии были достоверно моложе по сравнению с больными группы комбинированной терапии [17].

К 3 мес. лечения у 2 пациентов на исходной терапии силденафилом отмечалось снижение Д6МХ более чем на 15%, к 7 мес. специфической монотерапии бозентаном у 1 пациента отмечалось ухудшение ФК с III до IV (ВОЗ). У 8 пациентов к 9 ± 3 мес. отмечалось снижение Д6МХ на 10 м., что сопровождалось появлением и нарастанием явлений ХСН по большому кругу кровообращения, у 6 пациентов. Отмечалось увеличение жалоб на синкопальные состояния. Данные клинические изменения потребовали назначения комбинированной терапии.

На фоне назначения специфической монотерапии к 3 мес. наблюдения у 9 пациентов отмечалось улучшение ФК (исходно ФК III был у 8 больных, ФК IV у 1 пациента, к 3 мес. терапии ФК II у 2 пациентов, ФК III у 7 пациентов) и сохранение ФК у 2 пациентов, а также увеличение Д6МХ в среднем на 12 м. При дальнейшем наблюдении в течение 6 ± 3 мес. было отмечено прогрессирование течения ЛГ по вышеуказанным критериям. Подобные наблюдения отмечались в исследовании M.M. Hoerig и соавт., в которое было включено 9 пациентов с ИЛГ ФК III-IV (ВОЗ). Отмечалось непродолжительное улучшение ФК, Д6МХ, а затем ухудшение течения заболевания [18]. В нашем исследовании среднее время до развития клинического ухудшения после инициации специфической монотерапии в среднем составляло 9 ± 3 мес. в группе терапии бозентаном и 8 ± 2 мес в группе терапии силденафилом. В исследовании M.M. Hoerig и соавт. у пациентов, исходно получавших бозентан в качестве препарата первой линии, время до клинического ухудшения в среднем составляло 11 ± 5 мес. Критериями клинического ухудшения в работе считалось уменьшение Д6МХ и снижение ФК, как и в исследовании S.C. Mathai и соавт.

У 11 пациентов к визиту клинического ухудшения отмечалось значительное ухудшение параметров центральной

гемодинамики и показателей нейрогуморального статуса. По данным КПОС выявлено достоверное увеличение ЛСС и уменьшение УО, при некотором ухудшении других параметров центральной гемодинамики. При проведении неинвазивных методов обследования отмечалось некоторое нарастание СДЛА, увеличение СПП и диаметра ствола ЛА по данным ЭхоКГ. Уровень NT-proBNP увеличивался на 539 пг/мл и, в среднем, превышал 1500 пг/мл. Отмечалось достоверное снижение уровней 6-кето-ПГ F1 α , адреналина, метаболитов NO и нарастание T α B2, норадреналина и ЭТ-1.

После назначения комбинированной терапии мы оценивали динамику ФК к 12 нед. и к 7 ± 2 мес. динамику параметров комплексного исследования, включающего ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, Т6МХ, КПОС и нейрогуморальные показатели, чего ни в одном исследовании не проводилось.

Уже к 3 мес. наблюдения отмечалось достоверное увеличение Д6МХ в среднем на 18 м. с сохранением достигнутой дистанции к 7 ± 2 мес. Увеличение Д6МХ не сопровождалось уменьшением степени одышки по Боргу и индекса десатурации, что подтверждается результатами зарубежных исследований [17, 18]. 18.2% пациентов достигло ФК I, 37.3% ФК II и у 1 пациента отмечалось улучшение функционального статуса с ФК IV до ФК III.

Улучшение функционального статуса сопровождалось уменьшением клинических симптомов. После присоединения второго специфического препарата уже к 3 мес. отмечалось достоверное уменьшение частоты слабости и относительное снижение выраженности одышки при физических нагрузках, уменьшение частоты отеков и возвращение к исходным значениям частоты синкопальных состояний. Подобного анализа ранее не проводилось.

В нашем исследовании после присоединения второго специфического препарата отмечалось улучшение параметров центральной гемодинамики, достоверно снижались СДЛА, ЛСС и несколько увеличивались СВ и СИ. Подобная динамика отмечалась и в крупном исследовании F. Dardi и соавт., в котором наблюдался 181 пациент, из них 102 пациента с ИЛГ и наследуемой формой ЛАГ (53%). На фоне комбинированной терапии бозентаном и силденафилом к 3 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение ДЛА_{ср.} на 5 мм рт.ст., повышался СВ на 0,5 л/мин и снижалось ЛСС на 2 ед. Вуда [19].

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинированной терапии бозентаном и силденафилом на клинико-функциональный и гемодинамический профиль у больных ИЛГ. К финальному визиту наблюдения к 7 ± 2 мес. после назначения комбинированной терапии бозентаном и силденафилом у всех пациентов был достигнут стабильный функциональный статус, выживаемость составила 100%.

В РКИ COMPASS – 2 продолжительностью от 12 до 16 нед. включалось 334 пациентов ЛАГ, из них 63,5% с ИЛГ, получавшие терапию силденафилом 60 мг/сут. У 159 пациентов присоединялся бозентан по общепринятой схеме, а 175 пациентам – плацебо [20]. К 16 неделе специфической терапии достоверного изменения в группе комбинации по сравнению с группой плацебо выявлено не было. В рамках исследования не предполагалось проводить более длительное наблюдение за этими больными.

У 11 пациентов, получавших комбинированную терапию

бозентаном и силденафилом, нежелательных явлений, требующих отмены или снижения дозы препаратов, выявлено не было. В зарубежных работах из 25 пациентов на фоне комбинированной терапии у 1 больного отмечались выраженные явления диспепсии, у 1 головная боль и у 2 больных выраженный гепатотоксический эффект [17]. Мы не отметили динамики уровней трансаминаз на фоне лечения силденафилом. В более крупных исследованиях гепатотоксический эффект был отмечен у 5 пациентов [19].

В литературе имеется множество алгоритмов, которые определяют критерии начала комбинированной терапии у пациентов с ИЛГ и ЛАГ [21, 22, 23]. Алгоритм, разработанный НоерерММ. и соавт. наиболее точно отражают критерии, указывающие на необходимость в назначении комбинированной терапии, и результаты нашей работы подтверждают этот подход.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что клиническое ухудшение характеризовалось ухудшением ФК, нарастанием частоты клинических симптомов, снижением Д6МХ. По данным ЭхоКГ отмечалось некоторое увеличение СДЛА, СПП. По данным КПОС клиническое ухудшение характеризовалось повышением ЛСС, снижением СВ, СИ и УО. Прогрессирование заболевания сопровождалось значимым возрастанием уровней NT-proBNP, Тх В2, норадреналина и ЭТ-1, снижением 6-кето-ПГ F1 α , адреналина, NO. Отрицательная динамика NT-proBNP к 3 мес. после инициации специфической монотерапии явилась предиктором последующего развития клинического ухудшения.

После присоединения второго препарата специфической терапии отмечалось значительное улучшение клинического состояния пациентов в виде уменьшения слабости и одышки, улучшения ФК и прироста Д6МХ в среднем на 18м. По данным ЭхоКГ через 7 $\pm$ 2 мес. отмечалось некоторое снижение СДЛА при отсутствии значимой динамики остальных показателей.

Через 7 $\pm$ 2 мес. после назначения специфической комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение СДЛА и ЛСС, увеличения СВ, СИ и УО. На фоне назначения комбинированной специфической терапии бозентаном и силденафилом достигнута положительная динамика таких показателей нейрогуморального статуса, как NT-proBNP, Тх В2, норадреналин, метаболитов NO. Назначение комбинированной терапии не приводило к возрастанию частоты нежелательных явлений и характеризовалась хорошей переносимостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клиническое ухудшения течения ИЛГ характеризуется снижением ФК, Д6МХ, без динамики степени одышки по Боргу, а также достоверному увеличению СПП и диаметра ствола ЛА. Также отмечается достоверное увеличение уровня NT-proBNP, норадреналина, ЭТ-1, снижение 6-кето-ПГ F1 α , адреналина, метаболитов NO.

2. Клиническое ухудшение у пациентов с ИЛГ ФК II-III (ВОЗ) характеризуется достоверным повышением ЛСС и снижением УО, а также некоторым увеличением ДЛА и снижением СВ и СИ. Назначение комбинированной терапии бозентаном и силденафилом в суточной дозе 250 мг и 60 мг приводит к достоверному снижению СДЛА, ЛСС и SvO $_2$, а также некоторому улучшению остальных показателей центральной гемодинамики.

3. Назначение комбинированной терапии приводит к 7 $\pm$ 2

мес. приводит к улучшению ФК, увеличению Д6МХ, а также регрессу диаметра ствола ЛА и некоторому улучшению размеров правых отделов сердца. Также отмечается достоверное снижение уровня NT-proBNP, Тх В2, увеличение метаболитов NO, адреналина, 6-кето-ПГ F1 α .

4. Комбинированная терапия бозентаном и силденафилом характеризуется хорошей переносимостью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eddahibi S., Morrell N., d'Ortho M.P. et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *EurRespir J* 2002; 20:1559–1572.
2. Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am CollCardiol* 2004; 43(Suppl 12): S13–S14.
3. Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109:159–165.
4. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:330–340.
5. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *EurRespir J*. 2015; 46(4):903–75.
6. Galiè N., Rubin L.J., 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; 371:2093–2100.
7. McLaughlin V.V., Archer S., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force of Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am CollCardiol* 2009; 53:1573–1619.
8. Gruenig E., Michelakis E., Vachiery J-L. et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J ClinPharmacol* 2009; 49:1343–1352.
9. Paul G.A., Gibbs J.S., Boobis A.R. et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J ClinPharmacol* 2005; 60:107–112.
10. Hirashiki A., Kondo T., Murohara T. Combination therapy adding tadalafil to existing ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Hypertension Research* 2014; 37:488–489.
11. Gombert-Maitland M., McLaughlin V., Gulati M. et al. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96:1334–1336.
12. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Combination

- therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136:515–522.
13. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am CollCardiol* 2003; 42:158–164.
 14. O'Callaghan D.S., Savale L., Jais X. et al. Evidence for the use of combination targeted therapeutic approaches for the management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104(Suppl 1):S74–S80.
 15. McGoon M.D., Miller D.P. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *EurRespir Rev* 2012; 21:8–18.
 16. Galie N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31:2080–2086.
 17. Mathai S.C., Girgis R.E., Fisher M.R. et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *EurRespir J* 2007; 29:469–475.
 18. M.M. Hoeper, C. Faulenbach, H. Golpon, J. Winkler, T. Welte, J. Niedermeyer Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *EurRespir J* 2004; 24: 1007–1010
 19. Fabio Dardi, Alessandra Manes, Massimiliano Palazzini, Cristina Bachetti, Gaia Mazzanti, Andrea Rinaldi, Alessandra Albini, Enrico Gotti, Enrico Monti, Maria Letizia Bacchi Reggiani and Nazzareno Galie. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *EurRespir J*. 2015 Aug;46(2):414-21.
 20. Vallerie McLaughlin, Richard N. Channick, Hossein-Ardeschir, Ghofrani, Jean-Christophe Lemarié, Robert Naeije, Milton Packer, Rogério Souza, Victor F. Tapson, Jonathan Tolson, Hikmet Al Hiti, Gisela Meyer and Marius M. Hoeper. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *EurRespir J* 2015; 46: 405–413.
 21. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Careva N.A., dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii. *Terapevticheskij arhiv* 2014; 9:4–23.
 22. Kemp K., Savale L., O'Callaghan D.S., et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:150–158.
 23. Galie N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31:2080–2086.