

ЛАГ: за рамками идиопатической формы патологии

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. ЛАГ: за рамками идиопатической формы патологии. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 84–90. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200235

РАН: beyond the idiopathic form of disease

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiologists. Overview of symposiums. РАН: beyond the idiopathic form of disease. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 84–90. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200235

Опыт применения антагониста рецептора эндотелина бозентана в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией

Руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России доктор медицинских наук **Т.В. Мартынюк** начала свое выступление с упоминания о присутствующем сегодня на фармацевтическом рынке обширном арсенале лекарственных средств специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), воздействующих на основные патогенетические мишени – гиперактивацию системы эндотелина-1, дефицит эндогенного оксида азота и простагличина.

Препарат российской компании «Сотекс» бозентан, который относится к классу антагонистов рецепторов эндотелина, куда кроме него входят еще два препарата (амбризентан и мацитентан), занимает в этом ряду достойное место, о чем свидетельствует опыт его многолетнего широкого использования для лечения ЛАГ как в Российской Федерации, так и ряде стран Евразийского содружества.

Победоносное шествие бозентана началось с 2001 г. после опубликования результатов пилотных исследований Study 351 (12 нед) [1] и BREATHE-1 (16 нед) [2]. С тех пор было проведено большое количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) бозентана, включая РКИ при ЛАГ у детей (BREATHE-3) [3], у больных с врожденными пороками сердца (ВПС), синдромом Эйзенменгера (BREATHE-5) [4], у больных с функциональным классом (ФК) II (EARLY) [5] и других популяциях больных, подтвердивших эффективность данного препарата не только при лечении идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), но и ЛАГ, вызванной множеством других причин.

Следует подчеркнуть, что при изучении эффективности бозентана в качестве ЛАГ-специфической терапии учитывались разнообразные параметры оценки исходов терапии: время до клинического ухудшения [1, 2, 5], толерантность к нагрузкам (тест 6-минутной ходьбы – Т6МХ) [1, 2, 4, 6–8], гемодинамические показатели (ФК по Всемирной организации здравоохранения) [1, 3–7, 9, 10, 12], качество жизни [6, 13, 14], данные эхокардиографии [6, 15] и др., что также обеспечило высокую достоверность результатов РКИ.

Далее докладчица остановилась на результатах ранних исследований бозентана у пациентов с ИЛГ, проведенных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова под руководством И.Е. Чазовой, подчеркнув, что уже тогда была продемонстрирована впечатляющая эффективность препарата – после 12-недельного курса лечения каждый пятый пациент, принимавший бозентан в дозе 125 мг с увеличением ее до 250 мг через 3 нед (1-я группа) или 250 мг (2-я группа), достиг ФК I (до лечения преобладали больные с ФК II – 37,1% и ФК III – 45,7%). Для оценки динамики ФК использовали индекс одыш-

ки по Боргу и Т6МХ. В обеих группах наблюдалась достоверная положительная динамика по обоим показателям: к концу лечения (12 нед) индекс одышки по Боргу снизился с $2,78 \pm 0,5$ до $2,06 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) в 1-й группе и с $2,81 \pm 0,5$ до $1,93 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) во 2-й группе; дистанция в Т6МХ увеличилась на 52,9 м ($p < 0,022$) в 1-й группе и на 46,4 м ($p = 0,031$) – во 2-й. Однако комплексная оценка гемодинамических параметров при терапии бозентаном в разных дозовых режимах показала достоверное улучшение всех гемодинамических показателей только во 2-й группе: среднее давление в легочной артерии – ДЛА ($p = 0,002$), сердечный выброс ($p = 0,04$) и легочное сосудистое сопротивление ($p = 0,007$). В следующий этап исследования были включены 20 пациентов с ИЛГ (9 – с ФК II и 11 – с ФК III), которые продолжили лечение бозентаном в дозе 250 мг/сут. Согласно полученным данным, через 6 мес долгосрочной терапии бозентаном ФК I удалось достичь у 15% пациентов, а к концу лечения (15 ± 3 мес) – у 30%. В сумме доля больных с ФК I и ФК II к концу исследования составила 75%. Интересно отметить, что достоверная положительная динамика Т6МХ в общей группе пациентов отмечалась уже через 3 мес и продолжала нарастать, достигнув к концу исследования (15 ± 3 мес) +53 м. Помимо высокой эффективности бозентан демонстрировал благоприятный уровень переносимости, не вызывая значимого повышения уровня трансаминаз (гепатотоксичность) как при монотерапии, так и в комбинации с силденафилом. Только у одного пациента наблюдались эпизоды головной боли и чувство жара в первые 2 сут монотерапии бозентаном, но они не привели к отмене лечения. Назначение комбинированной терапии не приводило к снижению уровня системного артериального давления и увеличению частоты сердечных сокращений.

По данным Российского регистра, на сегодняшний день в структуре ЛАГ-специфической терапии у больных с ИЛГ доля монотерапии составляет 51%, бозентан используется у 13% пациентов. Но если взять ЛАГ в целом, то на долю специфической монотерапии приходится уже 61,8%, а бозентан получают почти 1/3 (28,9%) больных с ЛАГ разной этиологии.

Обращает на себя внимание еще один показатель эффективности препарата: годичная выживаемость больных ЛАГ, как ИЛГ, так и ассоциированными формами ЛАГ, получавших монотерапию бозентаном, по данным американского и французского регистров, составила 96%, трехлетняя выживаемость – 86%.

Ретроспективный анализ эффективности бозентана у больных с ЛАГ, вызванной системной склеродермией (ССД), которая имеет достаточно агрессивное течение, показал аналогичные результаты: двухгодичная выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД, получавших бозентан в качестве монотерапии, составила 71%. Кроме того, прием бозентана приводил к уменьшению количества новых дигитальных язв у пациентов с ССД

в сравнении с плацебо: на 38% через 12 нед ($p=0,048$) и на 30% через 24 нед лечения ($p=0,035$).

По данным Российского регистра, в структуре ЛАГ на втором месте после ИЛГ (40,9%) находятся ЛАГ, ассоциированные с ВПС (36,6%). Клинические формы ЛАГ-ВПС включают:

- синдром Эйзенменгера;
- ЛАГ-ВПС при преимущественно системно-легочном сбросе крови;
- ЛАГ, ассоциированная с малыми дефектами;
- ЛАГ после хирургической коррекции ВПС.

При проведении ЛАГ-специфической терапии у данной категории пациентов бозентан находится вне конкуренции – в качестве монотерапии он используется у 62% пациентов в сравнении с силденафилом – у 52% и мацитентаном – у 28%; кроме того, бозентан хорошо комбинируется с другими препаратами (24%) при проведении комбинированной терапии. Если говорить об отдельных вариантах ЛАГ-ВПС, то в качестве монотерапии бозентан применяется у 48% больных с синдромом Эйзенменгера, у 26% больных с ЛАГ-ВПС – со сбросом крови слева направо и резидуальной ЛАГ. В составе двойной терапии у больных с ЛАГ-ВПС наиболее частым партнером бозентана становится силденафил (38%), у каждого десятого пациента используется комбинация бозентан + риоцигуат. При резидуальной ЛАГ 66% пациентов требуют проведения тройной ЛАГ-специфической терапии, и в этих схемах бозентан также является «точкой опоры» и используется в сочетании с силденафилом + илопрост (50%) или риоцигуатом + илопрост (33%).

В пилотном исследовании первого российского генерического бозентана – препарата Бозенекс® – у пациентов с ЛАГ было показано, что по эффективности и безопасности Бозенекс® не уступает оригинальному препарату [16]. В исследование были включены 45 пациентов с ЛАГ, из них 35 – с ИЛГ и 7 – с ЛАГ-ВПС (4 пациента с малыми дефектами межпредсердной или межжелудочковой перегородки и 3 – с резидуальной ЛАГ после коррекции простых ВПС спустя более чем 3 года). У 22 больных впервые инициирована терапия бозентаном (Бозенекс®, «Сотекс», Россия), у 20 – перевод с оригинального бозентана (Траклир®, Astelion, Швейцария). Средний возраст пациентов в группе инициации терапии (1-я группа) составил 40,1±12,3 года, в группе переключения (2-я группа) – 42,5±13,4 года. В 1-й группе у 45% пациентов установлен ФК II, у 55% – ФК III; во 2-й группе – у 16% пациентов ФК I, у 58% – ФК II и у 26% – ФК III. На момент завершения лечения (24±2 нед) в 1-й группе была выявлена положительная динамика – 15% пациентов достигли ФК I, во 2-й группе – показатели функциональной активности сохранились на уровне таковых до переключения на препарат-генерик. К концу исследования в группе инициации терапии дистанция в Т6МХ увеличилась на 43 м ($p<0,01$), в группе переключения также отмечался прирост дистанции, но изменения не достигли достоверности ($p>0,05$).

При проведении эхокардиографии через 24 нед терапии в 1-й группе были выявлены: значительное снижение уровня

систолического ДЛА ($p<0,05$), уменьшение площади правого предсердия ($p<0,05$) по сравнению с исходным визитом. По данным катетеризации правых отделов сердца к окончанию исследования (24±2 нед) в группе инициации терапии наблюдались положительные изменения среднего ДЛА, среднего давления в правом предсердии и легочного сосудистого сопротивления. Остальные показатели центральной гемодинамики в этой группе и группе переключения не достигли статистической значимости. Особо следует отметить благоприятный профиль переносимости препарата Бозенекс®, который в данном исследовании был сопоставим с таковым у оригинального препарата. Наиболее частыми нежелательными явлениями в 1 и 2-й группах были головные боли (9,1 и 10% соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (9,1 и 10%), назофарингит (4,5 и 5%) и приливы (9,1 и 5%). За весь период наблюдения транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз (аланин- и аспартатаминотрансферазы) отмечалось у 9,1 и 5% пациентов в 1 и 2-й группах соответственно, что было сопоставимо с аналогичными показателями при лечении оригинальным бозентаном.

В заключение докладчица остановилась на Евразийских рекомендациях по лечению ЛАГ, отметив, что, согласно данному документу, бозентан имеет высокий уровень доказательности у этой категории больных:

- в качестве начальной монотерапии – класс I А у пациентов с ФК II и III и класс IIb С – у пациентов с ФК IV;
- в режиме последовательной комбинированной терапии (бозентан + риоцигуат) – класс I В у пациентов с ФК II и III и класс IIa С – у пациентов с ФК IV;
- в режиме последовательной комбинированной терапии (бозентан + ингаляционный илопрост) – класс IIb В у пациентов с ФК II и III и класс IIb С – у пациентов с ФК IV;
- в режиме последовательной комбинированной терапии (бозентан + силденафил) – класс IIb С у пациентов с ФК II–IV.

Бозентан показан для лечения ЛАГ II–IV ФК (Всемирная организация здравоохранения) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических синдромов у взрослых и детей старше 1 года (начальная доза 62,5 мг 2 раза, рекомендуемая доза 125 мг 2 раза).

У больных с ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, синдромом Эйзенменгера, в 6 РКИ [1, 2, 4, 5, 17, 18] бозентан доказал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до наступления клинического ухудшения в сравнении с плацебо.

Препарат Бозенекс® («Сотекс», РФ), который имеет доказанную биоэквивалентность с оригинальным препаратом, зарегистрирован не только в России, но и странах Евразийского содружества (Беларусь, Казахстан), где уже накоплен опыт его успешного применения для лечения ЛАГ не только при ИЛГ, но и целом ряде ассоциированных форм ЛАГ.

Литература/References

- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- Barst RJ, Ivy D, van Giersbergen PL et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2003; 73: 372–82.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
- Galiè N, Rubin LJ, 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: 2093–100.
- Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–7.
- Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: efficacy at 1 year. *Eur Respir J* 2006; 28: 138–43.
- Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–603.
- Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589–95.
- Williams MH, Das C, Handler CE et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006; 92: 926–32.
- Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A et al. Effects of Long-Term Bosentan in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC* 2005; 46 (4): 697–704.
- Jais X, Ghofrani A, Hoepfer MM et al. Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 173: A896.
- Guillemin L, Gabrielli A, Peter H et al. Long-term effects of bosentan on quality of life (QoL), survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (PAH-CTD). *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. 2): 392.
- Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J et al. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improved and maintained with bosentan. *J Heart Lung Transplantation* 2007; 26: 181–7.
- Galiè N, Seeger W, Naeije R et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 815–885.
- Архипова О.А., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Оценка эффективности и безопасности первого российского генерического бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 53–8.
- Архипова О.А., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Evaluation of the effectiveness and safety of patients with pulmonary arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 53–8 (in Russian).
- McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–13.
- Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691–4.

Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у больных с врожденными пороками сердца

А.А. Шмальц, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Значение легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), становится понятным, если посмотреть на обновленную классификацию ЛГ (2018 г.), в которой ВПС как причина ЛГ находятся в 4 из 5 основных разделов:

- легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца;
- ЛГ при обструкции легочных артерий;
- ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами [1].

В Европейских рекомендациях по терапии ЛАГ при ВПС 2015 г. говорится, что лечить ЛГ следует только при синдроме Эйзенменгера, а наилучшую доказательную базу при этом имеет бозентан (класс I В), что основано на результатах рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) BREATHE-5 [2], в то время как доказательная база других ЛАГ-специфических препаратов меньше (класс IIa С) [3].

В рекомендациях Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких (2019 г.) к показаниям к проведению ЛАГ-специфической терапии добавлена (помимо синдрома Эйзенменгера) ЛГ после операции Фонтена [4].

Эффективность специфической терапии при ЛАГ при малых/сопутствующих ВПС и ЛАГ после радикальной коррекции ВПС, которые патофизиологически и клинически схожи с идиопатической ЛАГ, показана в базовых РКИ ЛАГ-специфических препаратов, в которых пациенты этих двух групп составляли от 4 до 18% [5–11]. Так, субанализ РКИ PATENT-1 и 2 (n=45) продемонстрировал хорошую переносимость и эффективность риоцигуата у больных ЛАГ после радикальной коррекции ВПС [12]. В субанализе РКИ GRIPHON (n=110) селексиап снижал риск прогрессирования ЛАГ/смертности на 42% vs плацебо в подгруппе больных с корригированными ВПС [13].

Эффективность специфической терапии при синдроме Эйзенменгера также была показана в целом ряде контролируемых [2, 14, 15] и неконтролируемых [16–20] исследований ЛАГ-специфических препаратов, среди которых почетное место занимает РКИ бозентана BREATHE-5.

В классическом исследовании BREATHE-5, включавшем 54 больных с синдромом Эйзенменгера, бозентан достоверно снижал легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) ($p=0,038$) и увеличивал дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) в сравнении с плацебо ($p=0,008$) [2]. Кроме того, было показано увеличение дистанции Т6МХ у этой категории больных при долгосрочном применении бозентана: +61,3 м vs +33,2 м в группе плацебо.

Силденафил при синдроме Эйзенменгера имеет небольшую доказательную базу, в основном это неконтролируемые исследования [16–18].

Согласно данным ретроспективного одноцентрового РКИ (n=229), лечение ЛАГ-специфическими препаратами (73,5% пациентов получали бозентан, 25% – силденафил и 1,5% – эпопростенол) достоверно снижало кумулятивную летальность в сравнении с группой без ЛАГ-специфической терапии ($p=0,015$) у больных с синдромом Эйзенменгера [21].

Недавний метаанализ (2019 г.), включавший 15 исследований (456 пациентов), среди которых было 4 РКИ, 6 проспективных и 5 ретроспективных исследований, показал, что у больных с синдромом Эйзенменгера ЛАГ-специфическая терапия в течение первого года после назначения улучшала дистанцию Т6МХ ($p<0,001$), функциональный класс – ФК ($p<0,001$) и индекс одышки по Боргу ($p<0,001$), а также снижала среднее давление в легочной артерии – ДЛА ($p<0,001$) и ЛСС ($p=0,008$) [22]. Однако если взять более длительный срок, то здесь доказатель-

ная база накоплена только для бозентана. При пролонгированном лечении бозентан повышал дистанцию Т6МХ ($p<0,001$) и ФК ($p=0,006$) [23].

Эти данные совпадают с результатами еще одного метаанализа (17 исследований, 1 РКИ, 456 больных) бозентана у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, без разделения на подгруппы ЛАГ при ВПС, в котором показано, что терапия бозентаном в течение менее 6 мес улучшала дистанцию Т6МХ и ФК по Всемирной организации здравоохранения, но не влияла на индекс одышки по Боргу и сатурацию кислорода в покое (SpO_2), однако при пролонгированном лечении улучшались не только дистанция Т6МХ и ФК по Всемирной организации здравоохранения, но и SpO_2 и частота сердечных сокращений [23].

Согласно данным метаанализа исследований препаратов для лечения ЛАГ-ВПС у взрослых без разделения на подгруппы ЛАГ при ВПС, риоцигуат, бозентан, эпопростенол и силденафил улучшали функциональные возможности и гемодинамические показатели пациентов с ЛАГ при ВПС [24]. Следует заметить, что, к сожалению, во всех этих исследованиях не изучалось влияние ЛАГ-специфической терапии на смертность.

Что касается целесообразности применения ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС и лево-правым сбросом крови, то, с одной стороны, такая терапия позволяет добиться снижения ЛСС, создавая условия для оперативного лечения, снизить вероятность легочно-гипертензивных кризов в раннем послеоперационном периоде (при коротком курсе) [25–27], улучшить функциональное состояние и качество жизни неоперабельных больных [28]. Однако, с другой стороны, остаются опасения в отношении увеличения артерио-венозного сброса и возможного потенцирования развития легочно-сосудистой болезни (при длительном применении) [27].

Сегодня набирает силу подход treat-and-repair, когда у больных с «пограничной» ЛАГ-ВПС проводят короткий курс ЛАГ-специфической терапии с последующей хирургической коррекцией ВПС. Такой подход может быть рассмотрен (класс IIb С) согласно Европейским рекомендациям по педиатрической ЛГ (2019 г.) [29], однако «пока не является доказанным», согласно материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (2018 г.) [1]. В то же время у детей с ЛГ, если пациент признан неоперабельным, рекомендуется в качестве последней попытки краткосрочный курс ЛАГ-специфической терапии, что позволяет часть больных перевести в операбельное состояние [29].

Далее докладчик перешел к терапии ЛГ при сложных пороках, в частности сегментарной ЛГ, отметив, что в последнее время накапливаются доказательства, что ЛАГ-специфическая терапия, в первую очередь бозентан и силденафил, может быть эффективной и у этой категории больных [30, 31].

Есть еще одна группа сложных ВПС – пороки с унивентрикулярной гемодинамикой, при которых выполняется много-этапная хирургическая коррекция с операцией Фонтена на последнем этапе (полный обход правых отделов сердца, когда венозная кровь из полых вен перенаправляется напрямую в легочную артерию). Здесь низкое ЛСС имеет критически важное значение для гемодинамики по принципу Фонтена. Выживаемость при таком лечении составляет 90% через 15 лет, при этом 80% больных относятся к ФК I и II [31]. В то же время при операции Фонтена создаются предпосылки для повышения ЛСС, что, с одной стороны, может приводить к венозной гипертензии с последующим развитием гидроторакса, белково-дефицитной энтеропатии, отекам и застойной сердечной недостаточности, а с другой – к недостаточной преднагрузке системного желудочка и уменьшению сердечного выброса (СВ).

С целью уменьшения ЛСС может быть использована ЛАГ-специфическая терапия, и здесь бозентан имеет наибольшую доказательную базу [32–37]. Было показано, что у больных со сложными ВПС после операции Фонтена бозентан улучшал ФК и систолическую функцию системного желудочка [32], уменьшал частоту развития артерио-венозных фистул и белково-дефицитной энтеропатии, увеличивал дистанцию Т6МХ [33]. В РКИ ТЕМРО (n=75, завершили 69), лечение бозентаном в течение 14 нед повышало пиковое потребление кислорода при физической нагрузке после операции Фонтена в сравнении с плацебо: прирост 1,99 vs 0,50 мл/(кг мин) соответственно (относительный риск 1,39, 95 ДИ 0,18–2,59, $p=0,0245$) [35]. Кроме того, у больных, получавших бозентан, наблюдалась тенденция к улучшению ФК без значимых побочных эффектов и гепатотоксичности. В исследовании G. Derk и соавт. (2015 г.) бозентан у больных после операции Фонтена достоверно увеличивал дистанцию Т6МХ ($p=0,03$) и СВ ($p=0,03$) и улучшал ФК [36]. Следует отметить, что в настоящее время бозентан – единственный препарат ЛАГ-специфической терапии, для которого у пациентов после операции Фонтена выполнен метаанализ РКИ и было показано снижение ФК по NYHA на 0,4 [37]. Исследование, проведенное в ФГБНУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», показало, что бозентан в раннем послеоперационном периоде у больных с исходной ЛАГ значительно снижал продолжительность и объем плевральной транссудации в сравнении с традиционной терапией ($p<0,05$).

Силденафил также имеет некоторую доказательную базу у больных со сложными ВПС после операции Фонтена. В частности, показано, что силденафил достоверно увеличивал пиковое потребление кислорода при физической нагрузке, легочный кровоток и СВ ($p<0,05$) [38], а также уменьшал тяжесть белково-дефицитной энтеропатии, пластического бронхита [39], улучшал эффективность дыхания (снижал частоту дыхания и минутную вентиляцию легких) [40]. В более поздних исследованиях однократный прием силденафила после операции Фонтена снижал ЛСС в покое ($p=0,012$) и при физической нагрузке ($p=0,006$), повышал сердечный индекс в покое ($p=0,012$) и при физической нагрузке ($p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой [41]; прием силденафила в течение 3 мес приводил к снижению ЛСС ($p<0,001$), увеличению дистанции Т6МХ ($p<0,01$) и снижению ФК ($p<0,05$) [42]. В то же время в исследовании J. Collins и соавт. (2017 г.) показано, что рутинное, превентивное назначение силденафила в раннем периоде после операции Фонтена у больных с исходно низким ДЛА и ЛСС не приводит к улучшению клинического течения – объема и длительности плевральной транссудации и времени пребывания в стационаре в сравнении с группой пациентов, не принимавших силденафил [43].

На сегодня существует одно исследование мацитентана (n=8), показавшее, что терапия мацитентаном в течение 6 мес вызывала снижение ЛСС ($p<0,01$) и повышение сердечного индекса ($p=0,03$) [44], и одно исследование амбризентана (n=28, завершили исследование 19), в котором терапия амбризентаном в течение 12 нед приводила к повышению пикового потребления кислорода ($p=0,05$) и снижению отношения эквивалента вентиляции ($=0,019$) [45] у пациентов после операции Фонтена.

Также проведено 1 РКИ илопроста после операции Фонтена (n=18, завершили исследование 15), в котором показано, что однократная ингаляция илопроста способна вызывать уве-

личение кислородного пульса и пикового потребления кислорода на пиковой физической нагрузке по сравнению с контрольной группой [46].

Таким образом, если проследить эволюцию показаний к ЛАГ-специфической терапии после операции Фонтена, то можно заметить, что, если в Европейских рекомендациях (2015 г.) [3] обращалось внимание, что рабочая группа знает о наличии этой группы заболеваний, при которых легочно-сосудистая болезнь вероятна, ЛАГ-специфическая терапия нужна, но доказательная база еще недостаточна, то в рекомендациях Европейского педиатрического сообщества (2016 и 2019 гг.) уже сказано, что детей и подростков после операции Фонтена следует рассматривать как кандидатов на целевую терапию ЛГ (класс IIa–b C) [4]. Сегодня ожидается, что по результатам метаанализа бозентана [37] и будущих исследований будут сформулированы рекомендации с высоким классом и уровнем (I A?) доказательности.

Затем автор остановился на целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с унивентрикулярной гемодинамикой и противопоказаниями к гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка сердца ввиду ЛАГ (при умеренном врожденном стенозе легочной артерии и/или после суживания легочной артерии), отметив, что у этой категории пациентов существует та же проблема, что и при некорригированных ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой. С одной стороны, ЛАГ-специфическая терапия будет способствовать снижению ЛСС, ДЛА и повышать возможность гемодинамической коррекции [42]. С другой – при длительном применении такой терапии возможны прогрессирование легочно-сосудистой болезни и увеличение объемной преднагрузки единственного желудочка и даже ускорение его дисфункции [47].

В заключение докладчик привел рекомендации по медикаментозной терапии ЛАГ при ВПС (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 2020), основанные на результатах всех перечисленных исследований:

- ЛАГ-специфическая терапия рекомендована больным:
 - 1) с синдромом Эйзенменгера;
 - 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС;
 - 3) с ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах;
 - 4) с ЛАГ и/или недостаточностью кровообращения после операции Фонтена или двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительного источника легочного кровотока и отсутствии дисфункции системного желудочка (класс I B).
 - При отрицательном тесте на вазореактивность ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у больных:
 - 1) 3Б гемодинамической группы с посттрикуспидальными дефектами и сложными ВПС;
 - 2) после паллиативного суживания легочной артерии или открытого артериального протока;
 - 3) с функционально единственным желудочком сердца при противопоказаниях к операциям «обхода» правых отделов сердца ввиду ЛАГ;
 - 4) с сегментарной ЛАГ (большие аорто-легочные артерии без стенозирования и др.) при сложных ВПС (класс II-b C).
- Постоянная ЛАГ-специфическая терапия противопоказана неоперированным больным 1–3Б гемодинамических групп, имеющим положительный тест на вазореактивность (класс III C).

Литература/References

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
2. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL 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): En-

dorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317

4. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38 (9): 879–901. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022

- [Рекомендация Европейского педиатрического сообщества по вазкулярным заболеваниям легких. 2016 (in Russian).]
- Galie N et al. Treatment of Patients With Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension With Bosentan (EARLY Study): A Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
 - McLaughlin V et al. Bosentan Added to Sildenafil Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–13.
 - Torbicki A et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
 - Simonneau G et al. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–30.
 - Pulido T et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–18.
 - Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655
 - Beghetti M, Channick RN, Chin KM et al. Selexipag Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease After Defect Correction: Insights From the Randomised Controlled GRIPHON Study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21 (3): 352–9. DOI: 10.1002/ehf.1375
 - Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M et al. Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. *Heart* 2015; 101 (22): 1792–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307832
 - Beghetti M, Channick RN, Chin KM et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2018. DOI: 10.1002/ehf.1375
 - Galie N et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome: Results from the randomised controlled MAESTRO study. *Eur Heart J* 2017; 38 (Suppl 1): P5462. https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/suppl_1/ehx493.P5462/4086822
 - Singh TP, Rohit M, Grover A et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151 (4): 851.e1–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.006
 - Sun YJ, Yang T, Zeng WJ et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome. *J Clin Pharmacol* 2013; 53 (6): 611–8.
 - Garg N, Tripathy N, Sinha N. Comparative efficacy of sildenafil in Eisenmenger's syndrome secondary to atrial septal defect versus ventricular septal defect: a cardiac catheterisation follow-up study. *Cardiol Young* 2011; 21 (6): 631–8. DOI: 10.1017/s104795111000497
 - Zhang Z-N, Jiang X, Zhang R et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011; 97 (22): 1876–81. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300344
 - Zuckerman WA, Leader D, Rowan CA et al. Ambrisentan for Pulmonary Arterial Hypertension Due to Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2011; 107 (9): 1381–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.051
 - Min Ku Chon, Kyoung Im Cho, Kwang Soo Cha et al. Effects of Long-Term Iloprost Treatment on Right Ventricular Function in Patients With Eisenmenger Syndrome. *J Cardiol* 2017; 69 (5): 741–6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.07.002
 - Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S et al. Improved Survival Among Patients With Eisenmenger Syndrome Receiving Advanced Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2010; 121 (1): 20–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876
 - Li Q, Kuang HY, Wu YH et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98 (20): e15632. DOI: 10.1097/md.00000000000015632
 - Kuang HY, Wu YH, Yi QJ et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (10): e0075. DOI: 10.1097/MD.00000000000010075
 - Varela DL, Tebb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart* 2018; 5 (1): e000744. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000744
 - Kozlik-Feldman R et al. Pulmonary Hypertension in Children With Congenital Heart Disease (PAH-CHD, PPVHD-CHD). Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Paediatric Pulmonary Hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, Endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii42–ii48.
 - Abman SH et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132 (21).
 - Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2016; с. 833–50.
 - [Bokeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults. Toolkit. Moscow: NTSSKh im. A.N.Bakuleva, 2016; p. 833–50 (in Russian).]
 - Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. М., 2018.
 - [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart defects. Moscow, 2018 (in Russian).]
 - Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T-P et al. 2019 Updated Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplantation* 2019. DOI: 10.1016/j.jhealun
 - Lim ZS, Vettukattil JJ, Salmon AP et al. Sildenafil therapy in complex pulmonary atresia with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2008; 129 (3): 339–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.08.016
 - Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac* 2007; 31 (3): 344–53.
 - Bowater SE, Weaver RA, Thorne SA, Clift PF. The safety and effects of bosentan in patients with a Fontan circulation. *Congenital Heart Dis* 2012; 7 (3): 243–9.
 - Shang XK, Li YP, Liu M et al. Efficacy of Endothelin Receptor Antagonist Bosentan on the Long-Term Prognosis in Patients After Fontan Operation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2013; 41 (12): 1025–8.
 - Schuuring MJ, Vis JC, van Dijk AP et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15 (6): 690–8.
 - Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (treatment with endothelin receptor antagonist in Fontan patients, a randomized, placebo-controlled, double-blind study measuring peak oxygen consumption) study. *Circulation* 2014; 130 (23): 2021–30.
 - Derk G, Houser L, Miner P et al. Efficacy of Endothelin Blockade in Adults with Fontan Physiology. *Congenital Heart Dis* 2015; 10 (1): E11–E16.
 - Shang XK, Lu R, Zhang X et al. Efficacy of Bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36 (4): 534–40. DOI: 10.1007/s11596-016-1621-8
 - Giardini A, Balducci A, Specchia S et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; 29 (13): 1681–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn215>
 - Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V et al. Sildenafil in the management of the failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2010; 20 (5): 522–5. DOI: 10.1017/S1047951110000648
 - Ciliberti P, Giardini A. Impact of oral chronic administration of sildenafil in children and young adults after the Fontan operation. *Future Cardiol* 2011; 7 (5): 609–12. DOI: 10.2217/fca.11.52
 - Van De Bruene A, La Gerche A, Claessen G et al. Sildenafil Improves Exercise Hemodynamics in Fontan Patients. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2014; 7 (2): 265–73. DOI: 10.1161/circimaging.113.001243
 - Mori H, Park IS, Yamagishi H et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol* 2016; 221: 122–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.322>
 - Collins JLG, Law MA, Borasino S et al. Routine Sildenafil Does Not Improve Clinical Outcomes After Fontan Operation. *Pediatr Cardiol* 2017; 38 (8): 1703–8. DOI: 10.1007/s00246-017-1716-4
 - Agnolletti G, Gala S, Ferroni F et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2017; 153 (6): 1468–75. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.051
 - Cedars AM, Saef J, Peterson LR et al. Effect of Ambrisentan on Exercise Capacity in Adult Patients After the Fontan Procedure. *Am J Cardiol* 2016; 117 (9): 1524–32. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.024
 - Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *Int J Cardiol* 2013; 168 (3): 2435–40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.014
 - Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J* 2014; 35 (11): 691–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu437>
 - Yamamura K, Nagata H, Ikeda K et al. Efficacy of bosentan therapy for segmental pulmonary artery hypertension due to major aortopulmonary collateral arteries in children. *Int J Cardiol* 2016; 161 (1): e1–e3.

Системные аутоиммунные ревматические заболевания и кардиоваскулярная патология. Ответы на актуальные вопросы

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России **А.А. Клименко** посвятила свое выступление системным аутоиммунным ревматическим заболеваниям (САРЗ), отметив, что, по данным исследований последних лет, ведущей причиной снижения продолжительности жизни пациентов с САРЗ являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами [1, 2]. В этой связи большое значение приобретают ответы на вопросы, возникающие в практике, в том числе в совместной практике кардиолога и ревматолога:

1. Своевременная диагностика поражения сердца и назначения лечения.

2. Проблема легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при САРЗ.

3. Другая сосудистая патология: синдром Рейно и дигитальные язвы.

Поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при САРЗ могут проявляться в виде:

- нарушения ритма и проводимости;
- поражения клапанных структур;
- поражения миокарда;
- поражения перикарда;
- сосудистых нарушений.

Одним из наиболее актуальных сосудистых поражений при САРЗ, объединяющих усилия кардиолога и ревматолога, является ЛАГ. В структуре ЛАГ при САРЗ основное место принадлежит системной склеродермии – ССД (75%), затем идут си-

стемная красная волчанка (8–19%), смешанные заболевания соединительной ткани – СмЗСТ (8–9%), ревматоидный полиартрит (3–5%) и реже, но они также очень важны – дерматополимиозит (4%) и синдром Шегрена (1%).

По данным метаанализа примерно 25% смертельных случаев, связанных с ССД, обусловлены сердечными причинами, а клинически выраженное поражение сердца при ССД ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (летальность до 70% в ближайшие 5 лет). Поражение сердца при ССД может затрагивать миокард (83–90%), эндокард (18–35%) и перикард (13–21%). Выделяют:

- 1) первичную болезнь сердца/кардиомиопатию при ССД (ССД-КМ), которая включает миокардит, в том числе аутоиммунный; фиброз миокарда с развитием кардиомиопатии с диастолической/систолической дисфункцией, приводящей к легочной гипертензии 2-й группы (венозной); эндокардит; нарушения ритма и проводимости; перикардит;
- 2) вторичные поражения сердца при ССД, которые обусловлены ЛАГ, интерстициальным заболеванием легких, сопутствующей кардиоваскулярной патологией (ишемическая болезнь сердца – ИБС, артериальная гипертензия, атеросклероз) и др.

Предположительные механизмы поражения ССС при ССД связаны с патогенезом самого заболевания и включают:

- ишемическое повреждение интрамуральных сосудов с развитием фибриноидного некроза, фиброза и гипертрофии интимы с сужением просвета;
- линейные некрозы кардиомиоцитов вследствие преходящих спазмов сосудов (локальный синдром Рейно);
- изменения макрососудистого звена (коронарных артерий) в развитии и прогрессировании патологии сердца.

В реальной клинической практике задачу выявления поражений ССС у пациентов с ССД чаще всего приходится решать врачу общей практики, ревматологу, иногда пульмонологу (исключение других причин одышки), реже – кардиологу. Диагностический алгоритм включает выявление общих симптомов («красных флажков») поражения ССС (одышка, ортопноэ, сердечное биение, пре/синкопы) и специальную оценку (специфические симптомы ССД и наличие в анамнезе синдрома Рейно, уплотнения кожи, дигитальных язв и др.). Существует прямая связь между выраженностью симптомов ССД и степенью поражения ССЗ, поэтому своевременная диагностика ССД-КМ и макроваскулярных поражений/ИБС у этой категории больных крайне важна. Сегодня существует большой арсенал методов диагностики, позволяющий решить эту задачу.

Среди таких методов – радионуклидная диагностика, включающая:

- сцинтиграфию миокарда;
- однофотонную эмиссионную компьютерную томографию;
- позитронно-эмиссионную томографию.

Методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии позволяет количественно оценить дефекты перфузии миокарда, движение миокарда, дисфункцию желудочков при диффузной ССД, что существенно облегчает постановку диагноза и дифференциальную диагностику кардиоваскулярных поражений при диффузной ССД. Также используют магнитно-резонансную томографию, позволяющую уже на ранних стадиях выявить миокардит, в том числе аутоиммунный, у пациентов с ССД.

Существует алгоритм ведения пациентов с ССД и поражением сердца, который включает:

- При ССД-КМ:
 - базисную терапию ССК: иммуносупрессию (глюкокортикостероиды, цитостатики);
 - антиаритмическую терапию (медикаментозную, установку пейсмекера, проведение аблации);
 - ЛАГ-специфическую терапию в случае ЛАГ.
- При макрососудистых поражениях/ИБС:
 - фармакотерапию с воздействием на прогноз (ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпре-

вращающего фермента, диуретики, антиангинальные препараты и др.);

- воздействие на традиционные факторы риска (контроль массы тела, артериального давления, глюкозы крови, отказ от курения);
- интервенционные методы лечения (при необходимости, как в обычной практике).

Наряду с этим принципиальное значение у больных с ССД и поражением ССС имеет своевременное использование двухступенчатого алгоритма DETECT для раннего выявления признаков ЛАГ и определения показаний к катетеризации правых отделов сердца.

Согласно данным регистра REVEAL прогноз пациентов с ЛАГ-СЗСТ значительно хуже, чем при идиопатической ЛАГ: выживаемость в течение года составляет 86 и 93% при ЛАГ-СЗСТ и идиопатической ЛАГ соответственно.

На сегодняшний день существует 5 классов препаратов для ЛАГ-специфической терапии, направленных на разные терапевтические мишени: блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, стимуляторы гуанилатциклазы, аналоги простаглицина и антагонисты рецепторов простаглицина. Современный алгоритм ведения больных ЛАГ основан на оценке риска летального исхода и предусматривает как монотерапию, так и комбинированную терапию, в том числе при ЛАГ-ССД. Разработаны Европейские рекомендации как по стартовой, так и последовательной специфической ЛАГ-терапии (2019 г.), которые основаны на большом числе рандомизированных контролируемых исследований и являются гордостью кардиологического сообщества.

Достойное место в ЛАГ-специфической терапии занимает АРЭ бозентан, имеющий наилучшую доказательную базу при лечении легочной гипертензии (о чем много было сказано в двух предыдущих докладах).

Далее автор обратила внимание слушателей на то, что сегодня предлагается проводить оценку фенотипа пациентов с ЛАГ, что будет способствовать лучшему пониманию популяции пациентов, которые объединены важными клиническими характеристиками и которые по-разному могут отвечать на ЛАГ-специфическую терапию [3]. Например, если для лимитированной формы ССД характерно превалирование васкулопатий, прогрессирование ЛАГ, то для диффузной ССД – преимущественно прогрессирование интерстициального заболевания легких и, на втором месте, ЛАГ.

В действующих рекомендациях Ассоциации ревматологов России и Рекомендациях Европейской противоревматической лиги по лечению ССД уделяется внимание особенностям ведения больных с ССД и кардиоваскулярной патологией, включая ЛАГ-ССД, и привлекается внимание к фенотипам пациентов с ССД [4, 5]. В частности, сказано, что пациенты с САРЗ/ССД имеют и другую сосудистую патологию (синдром Рейно, дигитальные язвы), представляя собой особый фенотип, который часто имеют также ЛАГ и тяжелые сосудистые поражения, ассоциированные с ССД.

Согласно данным Российского регистра, большая доля больных с ЛАГ в качестве ЛАГ-специфической терапии получают АРЭ, среди которых бозентан занимает 2-е место по частоте назначения после силденафила – 31,6 и 54,5% соответственно [6]. С точки зрения ревматолога такое назначение у пациентов с ССД и поражением ССС совершенно оправдано, поскольку позволяет не только уменьшить скорость прогрессирования ЛАГ, но и воздействовать на прогрессирование феномена Рейно и формирование дигитальных язв. В рекомендациях Ассоциации ревматологов России по ведению больных с ССД, синдромом Рейно без дигитальных язв применение АРЭ не предусмотрено, однако сегодня уже получены доказательства того, что применение бозентана в течение 6 мес в дозе 62,5 мг/сут при дигитальных язвах и синдроме Рейно способствует улучшению микроциркуляции и тканевой перфузии в сосудах кожи, заживлению язв и уменьшению количества новых язв [7, 8].

Это позволило рекомендовать ингибиторы эндотелина-1 – бозентан 62,5 мг 2 раза в день, далее 125 мг 2 раза в день (А для предупреждения, В для заживления) в составе комбинированной терапии у пациентов с дигитальными язвами.

Таким образом, на основании изложенного можно дать ответы на вопросы, поставленные в начале данного доклада:

1. Существующий алгоритм диагностики поражения сердца и современные инструментальные методы исследования позволяют четко верифицировать поражение сердца при САРЗ.
2. Специфическая терапия ЛАГ значительно улучшает качество жизни и прогноз пациентов с ЛАГ-САРЗ.
3. Место бозентана также определено как в лечении ЛАГ, несмотря на то, что он перестал быть препаратом выбора 1-й линии, так и в лечении другой сосудистой патологии – синдрома Рейно и дигитальных язв при САРЗ.

В заключение были озвучены проблемы, которые с точки

зрения ревматологов существуют сегодня в ведении больных с ЛАГ-СЗСТ:

- Необходимо повысить заинтересованность врача-ревматолога в контроле состояния больного с САРЗ и ЛАГ.
- Проблема межклассового взаимодействия лекарственных препаратов (генно-инженерно-биологические препараты, цитостатики и ЛАГ-специфическая терапия).
- Необходимо врачу-ревматологу представить маршрутизацию больного ЛАГ.
- Нет регистра, учета больных ЛАГ-СЗСТ, что значительно снижает качество оказания помощи больным данной категории.

Литература/References

1. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18 (11): 1465–77. DOI: 10.2174/138161212799504740
2. Попкова Т.В. и др. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Popkova T.V. et al. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: *Rheumatology: national guide*. Ed. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
3. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 37–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082
4. Рекомендации Ассоциации ревматологов России по лечению ССД. 2016. [Rekomendatsii Assotsiatsii revmatologov Rossii po lecheniiu SSD. 2016. (in Russian).]
5. Рекомендации Европейской противоревматической лиги по лечению ССД. [Rekomendatsii Evropeiskoi protivorevmaticheskoi ligi po lecheniiu SSD (in Russian).]
6. Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Ter Arkh* 2019; 91 (1): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
7. Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y et al. Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Prospective, multicenter, open-label study. *J Dermatol* 2017; 44 (1): 13–7. DOI: 10.1111/1346-8138.13497
8. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (1): 32–8. DOI: 10.1136/ard.2010.130658

Симпозиум при поддержке компании «Сотекс».
Symposium sponsored by “Sotex”.