

Мартынюк Т.В., Алеевская А.М.

«Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова»,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СТАРТОВОЙ МОНОТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА: БОЗЕНТАН ПРОТИВ МАЦИТЕНТАНА

<i>Цель</i>	Провести сравнительный анализ результатов терапии бозентаном и мацитентаном в течение 24 недель в отношении клинико-функционального статуса, параметров легочной гемодинамики у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).
<i>Материалы и методы</i>	В исследование на основании Российского национального регистра (NCT03707561) ретроспективно было включено 44 пациента старше 18 лет с ЛАГ (34 – с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), 10 – с синдромом Эйзенменгера). На основании статистического метода сравнения пар сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, функциональному классу (ФК) (ВОЗ) и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДБМХ). 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – синдром Эйзенменгера) в группе 1 получали терапию мацитентаном 10 мг в сутки; 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – синдром Эйзенменгера) в группе 2 получали терапию бозентаном 250 мг в сутки. Клинико-инструментальные данные [ДБМХ, индекс одышки по шкале Борга, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца (КПОС)] оценивались исходно и через 24 недели терапии.
<i>Результаты</i>	К 24-й неделе лечения ФК и ДБМХ улучшились в обеих группах. При приеме мацитентана отмечалось достоверное уменьшение индекса Борга. Значимых отличий показателей ЭхоКГ между группами не было, при приеме бозентана отмечено уменьшение размеров правого желудочка (ПЖ) и тенденция к снижению расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Терапия мацитентаном в сравнении с бозентаном к 24-й неделе сопровождалась снижением кардиоторакального индекса (КТИ). В обеих группах при проведении КПОС отмечено снижение СДЛА, среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, улучшились показатели сердечного выброса и сердечного индекса, ударного объема (УО). Прирост УО к 24-й неделе в группе мацитентана оказался больше в сравнении с группой бозентана ($p=0,05$).
<i>Заключение</i>	В результате 24-недельной терапии бозентаном и мацитентаном у больных ЛАГ с исходным ФК II–III (ВОЗ) удается достигнуть значимого и сопоставимого улучшения функционального профиля. Уменьшение КТИ было значимо более выражено на фоне приема мацитентана в сравнении с бозентаном. В результате 24-недельной терапии бозентаном уменьшился передне-задний размер ПЖ, имелась тенденция к снижению СДЛА по данным ЭхоКГ. Мацитентан в сравнении с бозентаном способствовал более выраженной динамике одышки по данным теста ДБМХ и приросту УО по данным КПОС.
<i>Ключевые слова</i>	Легочная артериальная гипертензия; идиопатическая легочная гипертензия; синдром Эйзенменгера; антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, мацитентан
<i>Для цитирования</i>	Martynuk T.V., Aleevskaja A.M. Dynamics of the clinical functional and hemodynamic profile of patients with pulmonary arterial hypertension with initial monotherapy with endothelin receptor antagonists: bosentan vs. macitentan. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):28–35. [Russian: Мартынюк Т.В., Алеевская А.М. Динамика клинико-функционального и гемодинамического профиля больных с легочной артериальной гипертензией при применении стартовой монотерапии антагонистами рецепторов эндотелина: бозентан против мацитентана. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):28–35]
<i>Автор для переписки</i>	Мартынюк Тамилла Витальевна. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) представляет собой тяжелое прогрессирующее заболевание, приводящее к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. На протяжении длительного

времени до внедрения в клиническую практику ЛАГ-специфических препаратов возможности медикаментозной терапии этой категории больных были значительно ограничены. Современная специфическая терапия позволяет воздействовать на основные звенья патогенеза ЛАГ,

в том числе на активацию системы эндотелина-1, участвующего в ремоделировании мелких легочных артерий и артериол, приводящем к вазоконстрикции дистального артериального русла малого круга кровообращения [1–3].

Активация системы эндотелина у больных с ЛАГ является обоснованием для активного использования антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) в клинической практике [1, 4–6]. Бозентан представляет собой первый неселективный АРЭ, одобренный Фармакологическим комитетом Российской Федерации для лечения больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), ЛАГ вследствие склеродермии без выраженного фиброза легких и синдроме Эйзенменгера для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания.

Мацитентан – новый мощный АРЭ, созданный для повышения эффективности и безопасности терапии за счет высокой тканевой специфичности. Препарат имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы, благодаря чему улучшается проникновение препарата через липофильные клеточные мембраны и повышается пенетрация препарата в ткани [7–9]. В знаковом рандомизированном исследовании SERAPHIN влияние мацитентана на заболеваемость и смертность изучалось у 742 больных с ЛАГ. Применение мацитентана в суточной дозе 10 мг в сравнении с плацебо привело к снижению риска прогрессирования заболевания на 45% [4, 10].

В настоящее время как бозентан, так и мацитентан внедрены в широкую клиническую практику и используются для лечения больных с ЛАГ, однако налицо очевидный дефицит прямых сравнительных исследований.

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа особенностей клинико-функционального и гемодинамического профиля больных с ЛАГ, получающих терапию различными АРЭ (бозентан или мацитентан) на протяжении 24 недель.

Материалы и методы

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им А. Л. Мясникова: получено заключение о том, что оно проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В рамках Российского национального регистра (NCT03707561) в исследование ретроспективно на основании статистического метода сравнения пар были сформированы 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, функциональному классу (ФК) (Всемирная Организация Здравоохранения, ВОЗ) и дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ). 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – синдром Эйзенменгера) в группе 1 получали терапию мацитентаном 10 мг в сутки; 22 пациента (17 – ИЛГ, 5 – син-

дром Эйзенменгера) в группе 2 получали терапию бозентаном 250 мг в сутки. Длительность лечения в обеих группах составила 24 недели. Включено 44 пациента в соответствии со следующими критериями включения: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или синдром Эйзенменгера; ФК (ВОЗ) II–III; отрицательный тест на вазореактивность с ингаляционным оксидом азота или илопростом при катетеризации правых отделов сердца (КПОС); прием стандартной лекарственной терапии (диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в течение последних 3 месяцев; стабильное течение заболевания на фоне проводимой специфической терапии. Критериями исключения были: возраст <18 лет; ЛАГ другой этиологии; легочная гипертензия (ЛГ) вследствие поражения левых отделов сердца или заболеваний легких и/или гипоксии; хроническая тромбоэмболическая ЛГ; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; артериальная гипертония; стойкая гипотония, систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы; повышение уровней аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза; анемия (гемоглобин <100 г/л).

В рамках настоящего исследования проводилась оценка клинических, лабораторных, инструментальных и гемодинамических показателей, выживаемость пациентов. Больным выполнялись такие исследования, как Д6МХ с оценкой выраженности одышки по шкале Борга, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, КПОС.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Уровень статистической значимости соответствовал <0,05. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы (критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Качественные показатели представлены частотами распределения признака. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

При включении в исследование группы больных были сопоставимы по полу (91% женщин), среднему возрасту ($39,7 \pm 11,9$ и $40,0 \pm 12,6$ лет в группах 1 и 2 соответственно), ФК (ВОЗ) и Д6МХ ($402,4 \pm 53,6$ и $405,2 \pm 56,4$ м в группах 1 и 2 соответственно).

Рисунок 1. Жалобы больных при включении в исследование

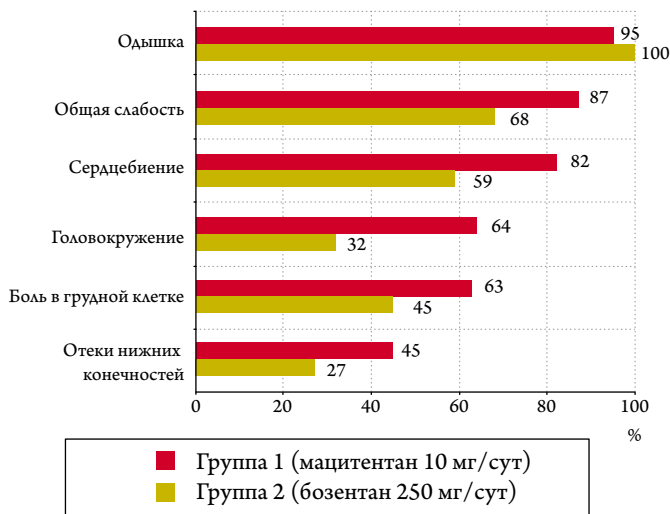
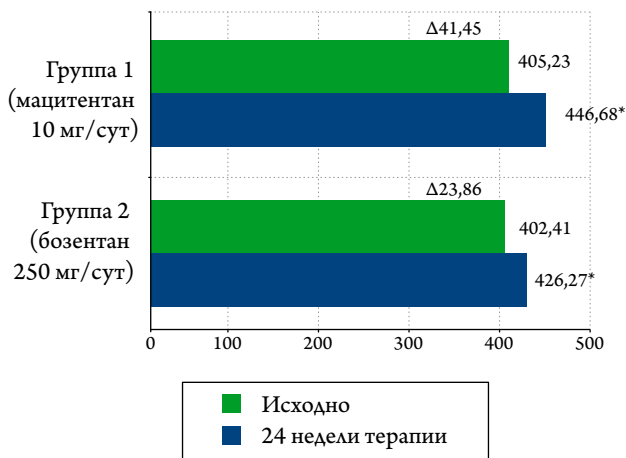


Рисунок 2. Дистанция в тесте 6-мин. ходьбы у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии



* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели.

Период от дебюта заболевания до верификации диагноза ЛГ (13 [7; 37] и 14,5 [5; 48] мес. ($p=0,93$) в группах 1 и 2 соответственно), а также время от первых симптомов до начала терапии мацитентаном/бозентаном (58 [5; 48] и 84 [17; 213] мес. ($p=0,68$) в группах 1 и 2 соответственно) не отличались в обеих группах.

Таблица 1. Динамика показателей рентгенографии органов грудной клетки у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1 (мацитентан 10 мг/сут.)		p	Группа 2 (бозентан 250 мг/сут.)		p
	Исходно	24 недели		Исходно	24 недели	
Ширина нисходящей ветви правой ЛА, мм	19,15±6,67	19,23±6,35	0,84	19,45±5,16	19,57±4,72	0,79
Коэффициент Мура, %	39,18±8,80	38,36±9,60	0,25	35,86±6,31	37,31±8,01	0,07
Коэффициент Люпи, %	36,22±4,42	36,05±3,95	0,62	36,45±3,17	35,41±4,47	0,23
КТИ, %	52,14±6,77	51,73±6,36	0,44	49,36±4,32	49,22±4,66	0,83

ЛА – легочная артерия, КТИ – кардиоторакальный индекс.

Наиболее частой жалобой больных была одышка (100% в группе 1 и 95% в группе 2). Также больные предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, сердцебиение, головокружение и общую слабость. На момент включения в исследование у 27% больных в группе бозентана и у 45% в группе мацитентана отмечались отеки нижних конечностей (рис. 1).

При оценке функционального статуса к 24-й неделе в группах мацитентана и бозентана ДбМХ увеличилась на 41,45 м ($p=0,00009$) и 23,86 м ($p=0,034$) соответственно (рис. 2). Группы не различались по динамике ДбМХ ($p=0,42$). Индекс одышки по Боргу к 24-й неделе был значимо ниже в группе мацитентана ($2,95 \pm 1,40$ и $3,95 \pm 1,96$ ($p=0,048$) в группах 1 и 2 соответственно).

К 24-й неделе наблюдения в группе мацитентана отмечалось улучшение ФК (ВОЗ), где 23% больных достигли I ФК (ВОЗ), на 67% уменьшилось число больных III ФК (ВОЗ) (I/II/III/IV ФК (ВОЗ) 0/10/12/0 исходно, 5/13/4/0 к 24-й неделе), в группе бозентана меньше больных достигли I ФК (ВОЗ) (I/II/III/IV ФК (ВОЗ) – 0/11/11/0 исходно, 3/13/6/0 – к 24-й неделе).

При анализе результатов рентгенографии органов грудной клетки достоверных различий внутри обеих групп к 24-й неделе наблюдения не обнаружено (табл. 1). К 24-й неделе уменьшение величины кардиоторакального индекса (КТИ) было более выражено в группе мацитентана, чем в группе бозентана ($p=0,04$).

При проведении ЭхоКГ в обеих группах исходно определялись признаки увеличения размеров правых отделов сердца, гипертрофии правого желудочка (ПЖ), повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА). К 24-й неделе в группе бозентана уменьшились размеры ПЖ ($p=0,03$), однако при сравнении динамики размера ПЖ к 24-й неделе различий между группами бозентана и мацитентана не получено ($p=0,56$). Другие показатели ЭхоКГ значимо не отличались как исходно, так и спустя 24 недели лечения (табл. 2).

При КПОС в обеих группах к 24-й неделе улучшились такие показатели легочной гемодинамики, как СДЛА, среднее давление в легочной артерии (ср.ДЛА), сердеч-

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛАГ С ОПСАМИТА

РАННИЙ
СТАРТ | ОПСАМИТ®
МАЦИТЕНТАН

ПРАВИЛЬНЫЙ
ВЫБОР

ЗАЛОГ
УСПЕХА

60% Снижение риска прогрессирования ЛАГ при раннем* назначении Опсамита в монотерапии²

38% Снижение риска прогрессирования ЛАГ при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5³

77% Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при раннем* назначении Опсамита в монотерапии²

37% Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5³

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОПСАМИТ®

Регистрационный номер: ЛП-003310. Торговое название: Опсамит®. Международное непатентованное название: мацитентан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство - эндотелиновых рецепторов антагонист. Показания: Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II-III функциональных классов (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации, у взрослых пациентов с: первичной (идиопатической и наследственной) ЛАГ; ЛАГ и компенсированным врождённым несложнённым пороком сердца; ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани. Противопоказания: повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата; редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, или повышенная чувствительность к белку сои; беременность; грудное вскармливание; применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; тяжёлая степень почечной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него; исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа; возраст до 18 лет. С осторожностью: анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит; у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ; у пациентов старше 75 лет; нарушение функции печени умеренной степени (7 - 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов; при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир); при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например рифампилин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин). Дозы: внутрь 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, целиком, запивая достаточным количеством воды. Побочное действие: назофарингит, бронхит, фарингит, гриппоподобный синдром, инфекции мочевыводящих путей, головная боль, анемия, реакции гиперчувствительности, выраженное снижение артериального давления, «заложенность» носа, периферические отёки/задержка жидкости, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение гемоглобина, лейкопения, тромбоцитопения.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.
ООО «Джонсон & Джонсон». 121614, г. Москва, Крылатская улица, д. 17 к. 2. Тел. +7 495 7558357. Эл. почта: drugsafety@its.jnj.com

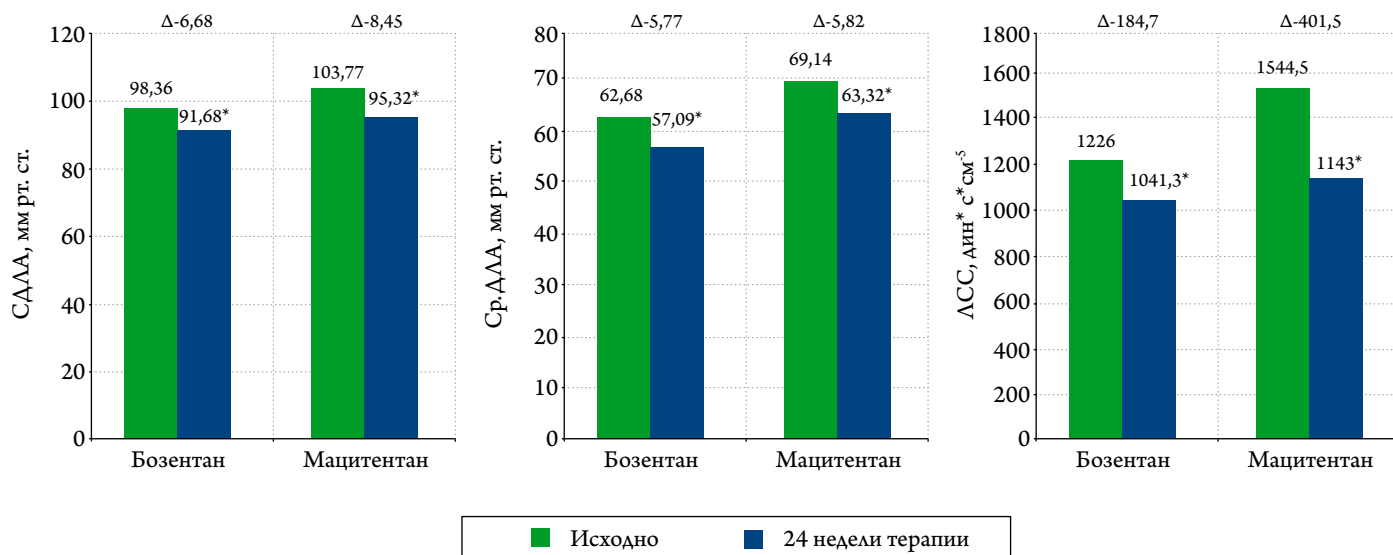
* Пациенты, у которых диагноз установлен ≤6 мес.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; иФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия; ФК — функциональный класс.

Литература: 1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Eur Heart J 2016; 37: 67-119. 2. Simonneau G. et al. Eur Respir J 2015; 46 (6): 1711-20. 3. Jansa P., Pulido T. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 1-11.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит®. Регистрационный номер ЛП-003310.

Рисунок 3. Динамика СДЛА, ср.ДЛА, ЛСС по данным КПОС у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии



* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели.

Таблица 2. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1 (мацитентан 10 мг/сут.)		P	Группа 2 (бозентан 250 мг/сут.)		P
	Исходно	24 недели		Исходно	24 недели	
ЛП, см	3,32±0,65	3,34±0,56	0,61	3,28±0,56	3,27±0,60	0,87
КДР ЛЖ, см	3,81±0,55	3,91±0,61	0,09	3,92±0,53	4,00±0,48	0,52
Площадь ПП, см	21,10±7,03	21,48±7,25	0,42	21,05±7,74	20,80±9,00	0,58
ПЗР ПЖ, см	3,50±0,60	3,50±0,80	0,96	3,88±0,78	3,63±0,80	0,03*
ТПС ПЖ, см	0,82±0,23	0,81±0,24	0,70	0,75±0,23	0,76±0,19	0,68
Ствол ЛА, см	3,30±0,78	3,25±0,85	0,40	3,39±0,73	3,45±0,68	0,39
СДЛА, мм рт. ст.	98,40±26,13	93,64±27,12	0,29	92,22±22,34	86,59±19,28	0,06
НПВ, см	2,05±0,40	2,05±0,40	1,00	2,10±0,42	2,00±0,39	0,09

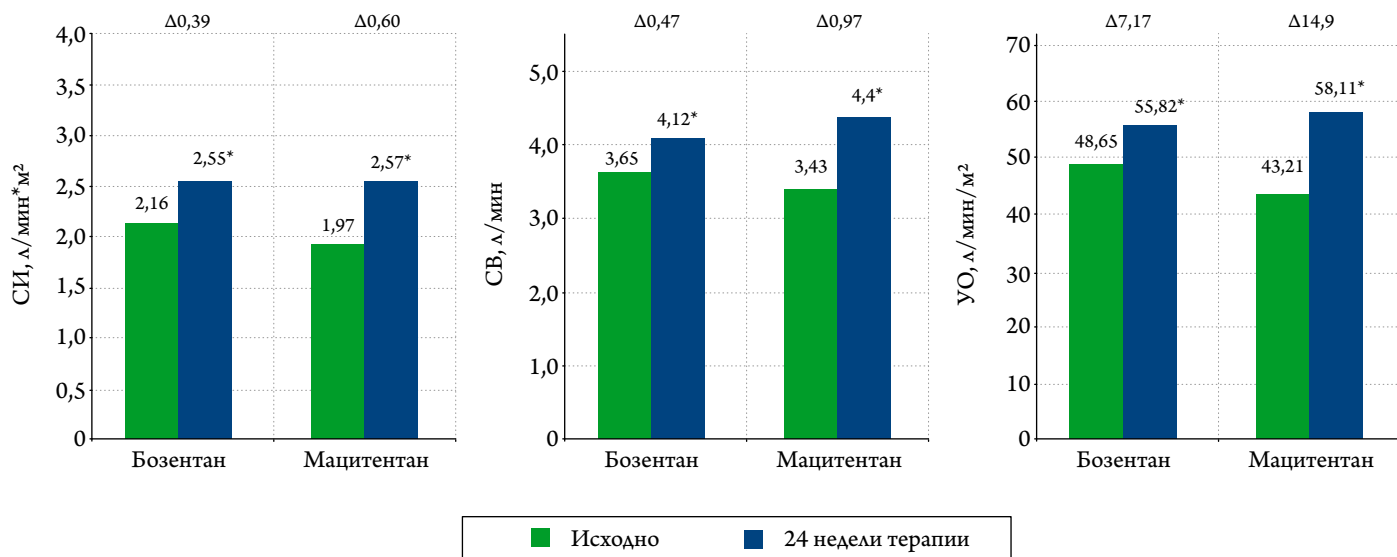
* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 нед. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка, ТПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, ЛА – легочная артерия, НПВ – нижняя полая вена, СДЛА- систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 3. Динамика показателей катетеризации правых отделов сердца у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии

Показатель	Группа 1 (мацитентан 10 мг/сут.)		P	Группа 2 (бозентан 250 мг/сут.)		P
	Исходно	24 недели		Исходно	24 недели	
СДЛА, мм рт.ст	103,77±27,90	95,32±27,80	0,0225*	98,36±25,93	91,68±22,25	0,0074*
Ср.ДЛА, мм рт.ст.	69,14±20,33	63,32±18,27	0,0083*	62,86±17,62	57,09±15,93	0,0001*
ДЗЛА, мм рт.ст	6,27±2,16	6,22±3,24	0,9539	7,09±4,30	7,89±4,01	0,4979
SaO ₂ , %	95,18±3,59	94,00±4,72	0,0542	93,73±5,49	92,06±7,99	0,2938
SvO ₂ , %	63,36±5,82	67,14±5,86	0,0008*	62,77±6,99	66,05±7,50	0,0032*
СВ, л/мин	3,43±0,95	4,40±0,99	0,0002*	3,65±0,87	4,12±1,02	0,0031*
СИ	1,97±0,43	2,57±0,57	0,00003*	2,16±0,43	2,55±0,90	0,0076*
УО, л/мин/м ²	43,21±11,59	58,11±16,34	0,0002*	48,65±16,27	55,82±18,48	0,0004*
ЛСС, дин*с*см ⁻⁵	1544,5±583,96	1143,0±646,42	0,00001*	1226±511,64	1041,30±489,64	0,0107*

* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели. ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии, SaO₂ – сатурация кислорода в артериальной крови, SvO₂ – сатурация кислорода в венозной крови, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Рисунок 4. Динамика СИ, СВ, УО по данным КПОС у больных, получающих терапию бозентаном/мацитентаном исходно и через 24 недели терапии



* – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри группы при сравнении показателей исходно и через 24 недели.

ный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) (табл. 3).

При сравнении динамики показателей гемодинамики по результатам КПОС отмечено, что 24-недельная терапия мацитентаном приводила к большему приросту ударного объема (УО), чем при назначении бозентана ($p=0,05$) (рис. 3, 4).

К 24-й неделе 3 больным в группе бозентана и 2 больным в группе мацитентана потребовалась эскалация ЛАГ-специфической терапии.

Лечение как бозентаном, так и мацитентаном не сопровождалось побочными реакциями, при ежемесячном контроле уровней печеночных трансаминаз в динамике ни у одного больного не отмечалось клинически значимых отклонений. Выживаемость больных в обеих группах в течение 24 недель составила 100%.

Обсуждение

Эффективность и безопасность терапии как бозентаном, так и мацитентаном у больных ЛАГ исследовалась в ряде пилотных работ и крупных рандомизированных клинических исследованиях [1, 4, 11–14]. Однако в настоящее время имеется очевидный дефицит работ по прямому сравнению эффективности бозентана и мацитентана у больных ЛАГ, и, следовательно, имеется потребность в проведении подобного рода исследований. В данной работе сравнивалась эффективность 24-недельной стартовой терапии мацитентаном и бозентаном у пациентов с ЛАГ (ИЛГ, синдром Эйзенменгера).

Проведение 24-недельной терапии бозентаном и мацитентаном приводило к улучшению функционального

статуса и результатов клинико-инструментального обследования.

В группе бозентана ДБМХ достоверно возросла на 23,86 м, улучшился ФК (ВОЗ). При проведении ЭхоКГ отмечены значимое уменьшение передне-заднего размера ПЖ (–0,25 см), а также тенденция к снижению расчетного СДЛА (–5,63 мм рт. ст., $p=0,06$). При КПОС обнаружено улучшение профиля легочной гемодинамики в виде снижения СДЛА (–6,68 мм рт. ст.), ср.ДЛА (–5,77 мм рт. ст.), ЛСС (–184,7 дин \times с \times см^{–5}), увеличения СИ (+0,39 л/мин \times м²), СВ (+0,47 л/мин), УО (+7,17 л/мин/м²) и сатурации венозной крови (+3,28%).

В выполненной ранее в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова пилотной работе по изучению эффективности 12-недельной терапии бозентаном у больных ЛАГ с исходными ФК II (35,3%), III (47,1%) и IV (17,6%) также отмечалось статистически значимое снижение ФК (ВОЗ) как в группе больных, получавших бозентан 125 мг в сутки, так и среди больных, получавших бозентан 250 мг в сутки. Кроме того, было отмечено сопоставимое с нашими данными статистически значимое снижение СДЛА (–5,4 мм рт. ст.) у пациентов, получающих бозентан в дозе 125 мг в сутки [11, 12]. У пациентов, принимавших рекомендованную дозу 250 мг в сутки, статистически значимых различий не отмечено. Если сравнивать с ранее проведенными работами, то средние значения снижения ср.ДЛА сопоставимы с данными исследования BREATHE-1 (–6,7 мм рт. ст.) [11, 12]. Дельта снижения ЛСС в данной работе была несколько меньше, а абсолют-

ное значение достигнутого ЛСС несколько выше ($936,9 \pm 400,2$ дин \times сек/см⁻⁵), чем в первом исследовании, выполненном в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова [2, 12].

Как и в других работах, 24-недельная терапия бозентаном приводила к улучшению ФК (ВОЗ): 16% пациентов улучшили ФК до I, число больных с ФК III уменьшилось в 2,1 раза. Прирост ДбМХ в нашей работе составил 23,86 м, что оказалось несколько меньше, чем в исследовании BREATHE-1 (+44 м) и пилотной российской работе (+46,4 м) [11, 12].

Проведенная 24-недельная терапия как бозентаном, так и мацитентаном приводила к уменьшению размеров кардиометрических показателей. Причем динамика изменения КТИ была достоверно более выражена на фоне приема мацитентана. В ранее проведенных работах указаний на оценку динамики кардиометрических показателей по результатам рентгенографии органов грудной клетки не было.

В группе пациентов, получавших терапию мацитентаном 10 мг в сутки на протяжении 24 недель, отмечено снижение ФК (ВОЗ), увеличение ДбМХ (+41,45 м), а также улучшение гемодинамических параметров по данным КПОС в виде снижения СДЛА (-8,45 мм рт. ст.), ср.ДЛА (-5,82 мм рт. ст.), ЛСС (-401,5 дин \times с \times см⁻⁵), увеличения СИ (+0,6 л/мин \times м²), СВ (+0,97 л/мин), УО (+14,9 л/мин/м²) и сатурации венозной крови (+3,78%).

В гемодинамическом субанализе первого рандомизированного клинического исследования, оценивающего эффективность и безопасность терапии мацитентаном у больных ЛАГ, SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) было продемонстрировано сопоставимое с нашими данными достоверное снижение ср.ДЛА (-6,4 мм рт. ст.) и увеличение СИ (+0,63 л/мин/м²) [13]. Однако в нашей работе отмечено более выраженное снижение ЛСС (-401,5 дин \times с \times см⁻⁵). Интересно сопоставить полученные результаты с данными исследования Tahara N. с соавт. В данную работу были включены больные с ЛАГ преимущественно II (53,3%) и III (43,3%) ФК, получавшие стартовую терапию мацитентаном в дозе 10 мг в сутки на протяжении 24 недель, в результате которой было обнаружено увеличение СИ на 0,41 л/мин \times м², снижение ср.ДЛА на 6,0 мм рт. ст. и ЛСС на 250 дин \times с \times см⁻⁵. 24-недельная терапия приводила к увеличению ДбМХ на 67 м, улучшению ФК у 46,4% больных [14].

При сравнении групп бозентана и мацитентана отмечены более выраженное снижение индекса одышки по Боргу, а также достоверно более высокие значения УО среди больных, получавших мацитентан 10 мг в сутки на протяжении 24 недель. Другие сравниваемые показатели были сопоставимы между группами.

Выживаемость больных в обеих группах в течение 24 недель составила 100%. Вместе с тем как в группе бозентана, так и в группе мацитентана не было отмечено нежелательных явлений.

Ограничения исследования

Из ограничений данного исследования следует отметить отсутствие рандомизации, малую выборку при формировании групп, ретроспективный анализ.

Заключение

Таким образом, 24-недельная терапия такими АРЭ, как бозентан и мацитентан, позволяет улучшить функциональный статус пациентов с ИЛГ и ЛАГ с синдромом Эйзенменгера II–III ФК (ВОЗ). Мацитентан достоверно сильнее, чем бозентан, снижает выраженность одышки в данной группе больных. В группе мацитентана спустя 24 недели терапии 23% больных достигли I ФК (ВОЗ), на 67% уменьшилась доля больных с III ФК (ВОЗ).

Терапия мацитентаном в сравнении с бозентаном влияет на улучшение кардиометрических показателей, в частности к 24-й неделе в группе мацитентана уменьшились значения КТИ.

У больных, получавших бозентан на протяжении 24 недель, отмечены обратное ремоделирование ПЖ, а также тенденция к снижению расчетного СДЛА по данным ЭхоКГ.

К 24-й неделе терапии бозентаном и мацитентаном достоверно улучшаются параметры легочной гемодинамики. Причем на фоне приема мацитентана в сравнении с бозентаном отмечается существенно больший прирост УО.

Терапия как бозентаном, так и мацитентаном отличалась хорошим профилем переносимости. 24-недельная выживаемость больных в обеих группах составила 100%.

Финансирование

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Янссен, ООО «Джонсон & Джонсон».

Статья поступила 18.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pul-

monary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), Internation-

- al Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
2. Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. – М.: LLC Medical news Agency; 2018. – 304 p. [Russian: Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. – 304 с]. ISBN 978-5-604-00080-9
 3. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., Volkov A.V., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive*. 2014;86(9):4–23. [Russian: Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23]
 4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
 5. Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal J-M, Fischli W, Gray GA et al. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature*. 1993;365(6448):759–61. DOI: 10.1038/365759a0
 6. Stewart DJ. Endothelin in cardiopulmonary disease: factor paracrine vs neurohumoral. *European Heart Journal*. 1993;14(Suppl I):48–54. PMID: 7904941
 7. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A et al. Pharmacology of Macitentan, an Orally Active Tissue-Targeting Dual Endothelin Receptor Antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;327(3):736–45. DOI: 10.1124/jpet.108.142976
 8. Raja SG. Macitentan, a tissue-targeting endothelin receptor antagonist for the potential oral treatment of pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2010;11(9):1066–73. PMID: 20730702
 9. Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(23):16066–8. PMID: 1644793
 10. Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017;2:20–7. [Russian: Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;2:20-7]
 11. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2001;358(9288):1119–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X
 12. Martynyuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal E.A., Eruslanova K.A., Danilov N.M., Chazova I.E. Use of non-selective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and look into the future. *Systemic Hypertension*. 2011;8(4):51–7. [Russian: Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., Еруслаанова К.А., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый Российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии*. 2011;8(4):51–7]
 13. Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani H-A et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2017;38(15):1147–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx025
 14. Tahara N, Dobashi H, Fukuda K, Funauchi M, Hatano M, Ikeda S et al. Efficacy and Safety of a Novel Endothelin Receptor Antagonist, Macitentan, in Japanese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal*. 2016;80(6):1478–83. DOI: 10.1253/circ.CJ-15-1305