

- Ann Rheum Dis 2011;70:15–24.
11. Machold K.P., Landewe R., Smolen J.S. et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:495–502.
 12. Van Dongen H., van Aken J., Lard L.R. et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2007;56(5):1424–32.
 13. Перова Н.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: источники повышения потребления человеком омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. *Справ поликлин врача* 2007;6:17–20.
 14. Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в медицинской практике. *Гинекология* 2009;11(4):51–5.
 15. Caughey G.E., Mantzioris E., Gibson R.A. et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996;63:116–22.
 16. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009;91:791–5.
 17. Saso L., Valentini G., Casini M.L. et al. Inhibition of protein denaturation by fatty acids, bile salts and other natural substances: a new hypothesis for the mechanism of action of fish oil in rheumatic diseases. *Jpn J Pharmacol* 1999;79:89–99.
 18. Ruggiero C., Lattanzio F., Lauretani F. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and immune-mediated diseases: inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2009;15:4135–48.
 19. Kremer J.M., Lawrence D.A., Petrillo G.F. Effects of high-dose oil on rheumatoid arthritis after Stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthr Rheum* 1995;38:1107–14.
 20. Вермель А.Е. Применение омега-3-жирных кислот (рыбий жир) в клинической практике *Клин мед* 2005;83(10):51–7.
 21. Bahadori B., Uitz E., Thonhofer R. et al. Omega-3 Fatty acids infusions as adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:151–5.
 22. Wall R., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010;68:280–9.
 23. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31(3):315–24.
 24. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
 25. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 26. Лечение ревматоидного артрита: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2006.
 27. Nishimoto N., Kishimoto T., Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl. 1):i21–i27.
 28. Patel A.M., Moreland L.W. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:263–78.
 29. Каратеев Д.Е., Синельникова Т.Г., Литвицкий П.Ф. Борьба с многоликим кахектином (опыт применения инфликсимаба по незарегистрированным показаниям). *Науч-практич ревматол* 2011;3:75–81.
 30. Каратеев Д.Е. Ангиогенез при ревматоидном артрите. *Вестн РАМН* 2003;7:47–51.
 31. Green M.J., Gough A.K., Devlin J. et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:83–8.
 32. Moses M.A. The Regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Stem Cells* 1997;15:180–9.

Поступила 01.11.2011

А.В. Волков¹, Т.В. Мартынюк², Н.Н. Юдкина¹,
Н.М. Данилов², Т.М. Решетняк¹, И.Е. Чазова², Е.Л. Насонов¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,

²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА 1 ТРАКЛИРА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Контакты: Александр Витальевич Волков sandyvlk@yahoo.com

Цель — изучить эффективность и безопасность ингибитора рецепторов эндотелина 1 траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани.

Материал и методы. В исследование включено четверо больных: трое с системной склеродермией, одна с системной красной волчанкой. Диагноз ЛАГ устанавливался по данным катетеризации правых отделов сердца и после исключения всех других причин легочной гипертензии. Помимо оценки гемодинамики, пациентам проводились эхокардиография (ЭхоКГ), функциональные легочные тесты, тест 6-минутной ходьбы, биохимическое исследование крови (определение уровня мочевины, креатинина, мочевого азота). Траклир назначали в дозе 62,5 мг дважды в течение первых 4 нед исследования, а затем в дозе 125 мг дважды следующие 12 нед. Каждые 4 нед осуществляли контроль уровня трансаминаз, а также проводили тест на беременность у пациенток фертильного возраста.

Результаты. После 16 нед приема препарата у всех пациенток отмечалась отчетливая положительная динамика в виде увеличения дистанции теста 6-минутной ходьбы и у двух пациенток — улучшение функционального класса легочной гипертензии. Оценка показателей гемодинамики свидетельствовала о положительном эффекте у всех пациенток, что

подтверждалось в первую очередь увеличением сердечного индекса и снижением легочного сосудистого сопротивления. По данным ЭхоКГ отмечено существенное увеличение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана, другие показатели были не информативны. На фоне приема траклира также отмечено увеличение диффузионной способности легких и снижение уровня мочевой кислоты. Нежелательных явлений в течение всего периода исследования не было.

Заключение. Таким образом, опыт применения траклира у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными аутоиммунными заболеваниями, свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности.

Ключевые слова: легочная гипертензия, системная склеродермия, системная красная волчанка, катетеризация правых отделов сердца, тест 6-минутной ходьбы

THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE WITH THE ENDOTHELIN 1 RECEPTOR INHIBITOR TRACLIR USED IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

A.V. Volkov¹, T.V. Martynyuk², N.N. Yudkina¹, N.M. Danilov², T.M. Reshetnyak¹, I.E. Chazova², E.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, ²A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Contact: Aleksandr Vitalyevich Volkov sandyvkl@yahoo.com

Objective: to study the efficacy and safety of the endothelin 1 receptor inhibitor traclir in patients with pulmonary hypertension (PH) associated with systemic connective tissue diseases.

Subjects and methods. The study included 4 patients: 3 with scleroderma systematica and 1 with exanthematous lupus erythematosus. The diagnosis of PH was established on the basis of right heart catheterization data and after exclusion of all its other causes of HP. In addition to hemodynamic evaluation, the female patients underwent echocardiography (EchoCG), lung function tests, 6-minute walk test, and blood biochemical study (determination of uric acid levels). Traclir was given in a dose of 62.5 mg twice in the first 4 weeks of the study and then in a dose of 125 mg twice for the subsequent 12 weeks. Every 4 weeks, the levels of transaminases were monitored and a pregnancy test was carried out in patients of fertile age.

Results. After 16-week intake of the drug, all the female patients were found to have obvious positive changes as a longer 6-min walk test distance and two female patients had improvement in the functional class of PH. Estimation of hemodynamic parameters suggested a positive effect in all the female patients, as confirmed primarily by an increase in cardiac index and a reduction in pulmonary vascular resistance. According to EchoCG data, there was a substantial increase in tricuspid annular plane systolic excursion; other parameters had no informative value. During traclir therapy, there was also an increase in lung diffusion capacity and a reduction in uric acid levels. There were no adverse events throughout the trial.

Conclusion. Thus, the experience with traclir used in patients with PH associated with systemic autoimmune diseases suggests its high efficacy and safety.

Key words: pulmonary hypertension, scleroderma systematica, exanthematous lupus erythematosus, right heart catheterization, 6-minute walk test

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся специфическим поражением легочных сосудов, приводящее к быстрому развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти [1]. У значительной доли пациентов с ЛАГ это тяжелое состояние развивается на фоне системных заболеваний соединительной ткани. Обсервационные наблюдения больших групп пациентов с ревматическими заболеваниями выявили развитие ЛАГ у 10—15% больных системной склеродермией (ССД) [2] и у 6—14% больных системной красной волчанкой (СКВ) [3, 4]. Особое внимание к этой группе пациентов с ЛАГ обусловлено худшим прогнозом, чем при других ее вариантах [5, 6], и тем, что ЛАГ является одной из причин смерти больных ССД — без лечения все больные погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза [7, 8].

Эндотелин — ключевой медиатор в развитии ЛАГ, в том числе ассоциированной с ССД. Воздействуя на два типа рецепторов (А и В), эндотелин приводит к функциональным и структурным изменениям сосудов легких и как следствие — к развитию ЛАГ [9]. Бозентан (траклир) — первый неселективный таблетированный ингибитор рецепторов эндотелина — показал свою эффективность при ЛАГ в трех рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях [10—12]. Анализ подгрупп пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями (в эти исследования включались как больные с идиопатической ЛАГ, так и с ЛАГ, ассоциированной с системными

заболеваниями) также подтвердил эффективность терапии бозентаном как препаратом первой линии в краткосрочном слепом и открытом исследованиях [13]. В нашей стране имеются лишь единичные наблюдения лечения траклиром пациентов с идиопатической ЛАГ [14, 15], для лечения ЛАГ у больных ССД он не применялся из-за высокой стоимости.

Материал и методы

В наше исследование были включены четыре пациентки с ЛАГ: трое больных ССД и одна СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом (АФС). Демографические данные представлены в табл. 1.

До назначения препарата пациентки, согласно рекомендациям Европейской кардиологической и Европейской респираторной ассоциаций [16], были подвергнуты тщательному дифференциально-диагностическому обследованию с целью исключения других вариантов легочной гипертензии. Алгоритм представлен в табл. 2.

Диагноз ЛАГ был верифицирован при катетеризации правых отделов сердца, среднее давление в легочной артерии (ЛА) у всех было >25 мм рт. ст., давление заклинивания ЛА было <15 мм рт. ст. (табл. 3). Исследование гемодинамических показателей при катетеризации было проведено в период скрининга (не ранее 1 мес до начала исследования) и по окончании исследования. Всем пациентам до назначения препарата, помимо физикального обследования, были проведены эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4
Диагноз	лССД	СКВ+АФС	лССД	лССД
Возраст, годы	43	35	60	53
Возраст к моменту развития ЛАГ, годы	42	33	56	50
Длительность ССД, годы	15	6	34	35
ФК ЛАГ	III	III	II	III
Стадия ХСН по NYHA	III	III	II	III
Данные обследования:				
ФЖЕЛ, % от должного	96	87	91	81
ОЕЛ, % от должного	101	95	97	105
ИЗЛ по данным КТВР	Нет	Нет	Нет	Нет
антицентромерные антитела	+	—	—	+
антитела к ДНК	—	+	+	—
антитела к Ro	—	—	+	—
Предшествующая терапия:				
блокаторы Са-каналов	+	+	+	+
силденафил	—	+	—	+

Примечание. лССД — лимитированная форма ССД, ФК — функциональный класс, ХСН по NYHA — стадия хронической сердечной недостаточности по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОЕЛ — общая емкость легких, ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, КТВР — компьютерная томография высокого разрешения.

Таблица 2

Алгоритм дифференциальной диагностики при подозрении на ЛАГ

Дифференциальный диагноз	Методы исследований
Исключение признаков поражения миокарда левого желудочка и/или клапанов	ЭхоКГ, при необходимости — чреспищеводная ЭхоКГ, катетеризация левых отделов сердца для исключения скрытых нарушений систолической функции левого желудочка
Исключение интерстициальных заболеваний легких	Спирография с бодиплетизмографией, КТВР
Исключение тромбофилий и эмболических осложнений	Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, ангиопульмонография, дуплексное сканирование вен
Исключение веноокклюзионной болезни легких	КТВР, катетеризация правых отделов сердца с инотропными пробами

состояния правых отделов сердца (индекс эксцентричности, соотношение площадей правого и левого желудочков, площадь правого предсердия, расчетное систолическое давление в легочной артерии, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана — TAPSE, наличие жидкости в полости перикарда — гидроперикард) [17], спирометрия с определением диффузионной способности легких (DLCO) и бодиплетизмографией, тест 6-минутной ходьбы, оценка функционального класса (ФК) ЛАГ, биохимическое исследование крови (определение уровня мочевой кислоты).

Две пациентки до включения в исследование принимали силденафил в связи с ЛАГ в течение 6 и 15 мес. Добавление к терапии траклира осуществлено в связи с прогрессированием заболевания и ухудшением гемодинамических показателей.

До начала терапии у пациенток фертильного возраста была исключена беременность.

После подтверждения диагноза пациенткам назначался траклир (бозентан) в начальной дозе 62,5 мг дважды в день в течение первых 4 нед, затем по 125 мг дважды в

день в течение оставшихся 12 нед.

Мониторинг безопасности осуществлялся 1 раз в 4 нед. Помимо регистрации нежелательных явлений, он включал определение уровня трансаминаз, а также тест на беременность у пациенток фертильного возраста в связи с тератогенным эффектом препарата.

После 16 нед со дня первого приема препарата пациенткам повторно проводилась катетеризация правых отделов сердца и осуществлялся комплекс инструментальных и лабораторных исследований, выполненных до начала лечения. Во избежание синдрома отмены терапия траклиром по окончании 16 нед не прерывалась.

Результаты

У всех 4 пациенток на фоне приема траклира было отмечено существенное улучшение состояния, объективно проявляющееся в уменьшении выраженности признаков правожелудочковой недостаточности (снижение ретенции жидкости, уменьшение одышки) и стабилизации гемодинамических показателей (снижение частоты сердечных сокращений, нормализация артериального давления). Дина-

Таблица 3

Динамика клинико-инструментальных показателей на фоне 16-недельной терапии траклиром

Показатель	Пациентка 1		Пациентка 2		Пациентка 3		Пациентка 4	
	до лечения	через 16 нед	до лечения	через 16 нед	до лечения	через 16 нед	до лечения	через 16 нед
Клинические проявления								
ЧД, мин	28	22	26	23	18	16	26	20
ЧСС, мин	118	96	106	93	86	84	102	86
ФК	III	II	III	III	II	II	III	II
Тест 6-минутной ходьбы, м	110	372	245	312	402	426	332	358
Функциональные легочные тесты								
ДСЛ, %	26,1	29,2	51,6	58,1	43,1	44,7	32,4	35,9
ЭхоКГ								
Индекс эксцентricности	1,49	1,44	1,49	1,46	1,06	1,04	1,15	1,01
ПЖ/ЛЖ	2,78	2,32	2,07	1,88	0,62	0,62	1,12	0,79
Площадь ПП, см ²	29,86	29,27	38,69	40,24	19,02	18,36	18,31	15,13
СДЛА, мм рт. ст.	78,77	102,78	68,16	68,02	64,23	50,55	106,16	73,67
TAPSE, мм	9,8	12,3	6,7	7,9	20,8	26,9	14,6	20,3
Гидроперикард	+1	+1	+1	+1	0	0	+1	0
Гемодинамика								
СрДЛА, мм рт. ст.	51	45	54	49	33	28	53	47
ДПП, мм рт. ст.	15	10	12	11	4	5	5	5
СИ	2,6	4,1	2,71	2,9	2,6	6,7	3,3	3,3
ЛСС	1354	722	1303	1076	892	287	1018	533
Биохимические маркеры								
МК	728	645	1150	750	433	257	650	509
Безопасность								
АЛТ	19	22	20	25	7	5	19	36
АСТ	22	19	37	36	14	13	25	27

Примечание. ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ДСЛ — диффузионная способность легких, ПЖ/ЛЖ — соотношение площадей правого и левого желудочков, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, СрДЛА — среднее давление в легочной артерии, ДПП — давление в правом предсердии, СИ — сердечный индекс, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МК — мочевая кислота, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

мика клинических, лабораторных и инструментальных показателей отражена в табл. 3.

Во всех случаях был отмечен прирост в дистанции теста 6-минутной ходьбы, в большей степени проявляющийся при III ФК ЛАГ (максимально у пациентки 1 — на 262 м; см. рисунок). У двух больных зафиксировано улучшение ФК ЛАГ (с III на II).

Оценка гемодинамических показателей также свидетельствовала о положительном эффекте у всех пациенток, проявлявшемся в первую очередь в увеличении сердечного индекса (СИ) и снижении легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Уровни среднего давления в легочной артерии и давления в правом предсердии изменялись незначительно.

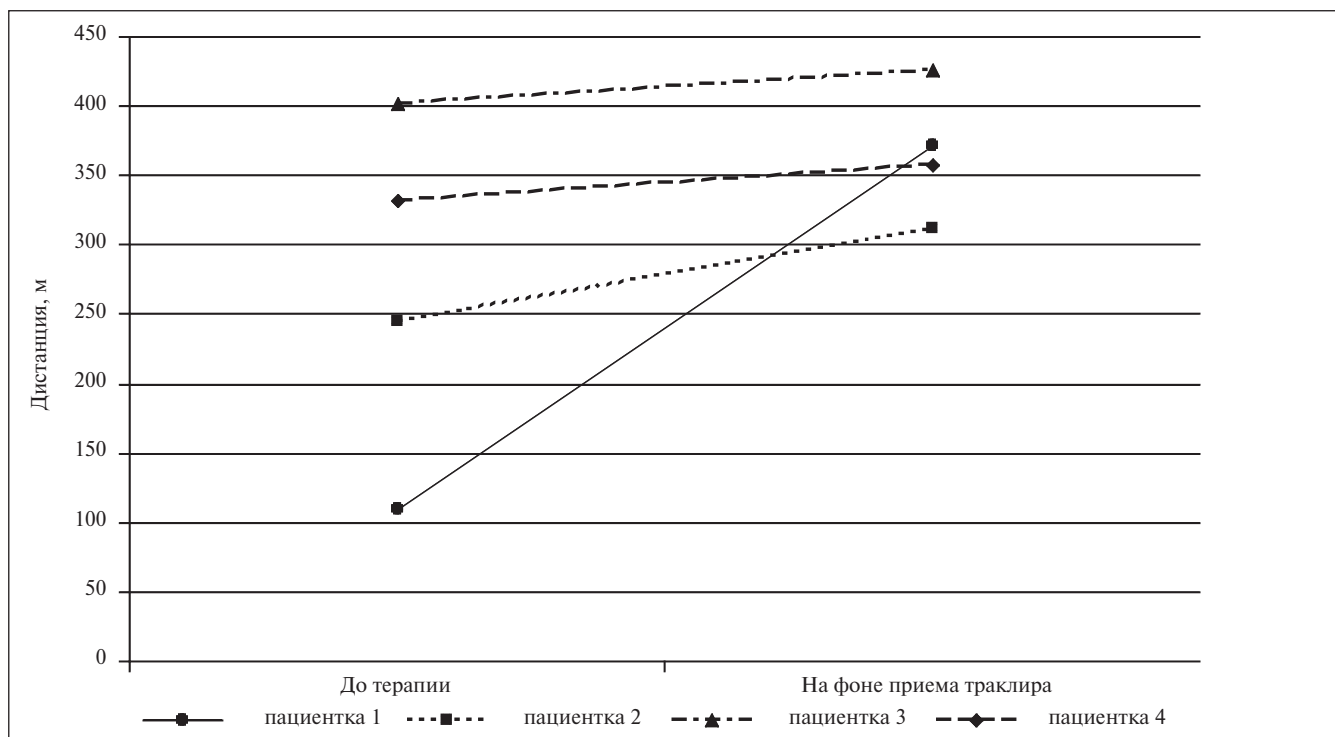
Данные ЭхоКГ не всегда коррелировали как с показателями гемодинамики при катетеризации, так и с физическими данными. Так, у пациентки 1 было отмечено «парадоксальное» увеличение расчетного систолического

давления в легочной артерии, в то время как клинически и по данным катетеризации отмечалось существенное улучшение. Наиболее сопоставимой с данными катетеризации оказалась систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, которая увеличилась у всех больных (максимально — на 6,1 мм у пациентки 3).

Обращено внимание на улучшение диффузионной способности легких во всех случаях лечения траклиром, другие показатели спирограммы не были изменены до начала терапии и не менялись на фоне лечения.

Уровень мочевой кислоты достиг нормальных значений только у одной больной, однако у всех была отмечена выраженная тенденция к уменьшению гиперурикемии.

За время проведения исследования не было зафиксировано ни одного нежелательного явления, уровень трансаминаз оставался неизменным на протяжении всех 16 нед наблюдения.



Динамика теста 6-минутной ходьбы на фоне приема траклира

Обсуждение

При системных аутоиммунных заболеваниях наиболее часто ЛАГ развивается у больных ССД, в меньшей степени при СКВ и смешанном заболевании соединительной ткани, редко при ревматоидном артрите. Вне зависимости от причины ЛАГ патогенетические изменения легочной циркуляции идентичны, что позволяет с успехом применять препараты для лечения всех вариантов ЛАГ.

Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований свидетельствуют об эффективности траклира при идиопатической и ассоциированной ЛАГ. Так, в «Исследовании-351» и BREATHE-1 выявлен достоверный прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы по сравнению с плацебо (в среднем 70 и 40 м соответственно) [10, 11]. Увеличение толерантности к физической нагрузке ассоциировалось с улучшением гемодинамических показателей, в первую очередь — со снижением ЛСС и увеличением СИ (в среднем $-230 \text{ дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$ и $+0,5 \text{ л}/\text{мин}/\text{м}^2$ соответственно). Улучшение ФК в исследовании BREATHE-1 было отмечено в 40% случаев.

Схожая положительная динамика отмечена и у наших пациентов, во всех случаях признаки клинического улучшения подтверждены результатами оценки гемодинамики при катетеризации. Наиболее демонстративные показатели улучшения оказались у более тяжелых пациенток с III ФК и яркими клиническими признаками сердечной недостаточности (пациентки 1 и 4). В то же время изменения в клиническом статусе у больной ССД с ЛАГ II ФК были не столь очевидными, что контрастировало с выраженными положительными изменениями показателей гемодинамики.

Эти особенности были выявлены в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EARLY, куда включались пациенты с ЛАГ II ФК [12]. Не было обнаружено статистически значимых различий в

динамике теста 6-минутной ходьбы, хотя отмечалась тенденция к увеличению толерантности к физической нагрузке у пациентов, получавших траклир. В то же время гемодинамические показатели, особенно ЛСС, достоверно различались. Этот феномен можно объяснить существованием возможно обратимых «функциональных» изменений у пациентов с начальными стадиями болезни и возможностями компенсаторных механизмов гемодинамики малого круга, что делает данную когорту пациентов более перспективной в плане лечения антагонистами эндотелиновых рецепторов.

Динамика ЭхоКГ-показателей была не столь очевидной, поскольку структурные изменения и ремоделирование правого желудочка на фоне снижения нагрузки происходят значительно медленнее или не происходят вообще. Расчетное систолическое давление в легочной артерии, исчисляемое при ЭхоКГ, не может служить для оценки состояния гемодинамики малого круга в связи с возможной неточностью, что имело место и в нашем исследовании и подтверждается данными литературы [18]. Инвазивное (прямое) исследование гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца является незаменимым атрибутом не только для верификации диагноза, но и для динамического мониторинга пациентов, в том числе с целью оценки эффективности терапии [19].

В нашей группе имелись две пациентки, исходно получавшие терапию силденафилом. Назначение комбинированной терапии оправдано при стойких признаках прогрессирования заболевания и существенно улучшает прогноз. В нашем исследовании также было отмечено потенцирование эффекта и отсутствие клинически значимых нежелательных взаимодействий, что также находит подтверждение в работах зарубежных авторов [20].

Динамика уровня мочевой кислоты как универсального маркера сердечной недостаточности была весьма де-

монстративна у наших пациенток, несмотря на кажущуюся низкую специфичность этого биохимического показателя. Гиперурикемия как универсальный маркер неблагоприятного исхода у больных с сердечной недостаточностью подтверждена и у пациентов с различными вариантами ЛАГ [21, 22].

Интересной находкой оказалась динамика диффузионной способности легких, специфического маркера ЛАГ при ССД. Улучшение показателей свидетельствует о положительном воздействии антагониста эндотелиновых рецепторов траклира на состояние альвеолярно-капиллярной мембраны и вентиляционной функции легких в целом [23].

Заключение

Опыт применения траклира у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединитель-

ной ткани, свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности у этой категории больных.

Необходимо помнить об обязательном применении до начала лечения траклиром дифференциально-диагностических алгоритмов, исключающих другие варианты ЛГ.

Наиболее достоверным методом оценки эффективности является катетеризация правых отделов сердца, в качестве суррогатного маркера возможно использование теста 6-минутной ходьбы.

ЭхоКГ дает лишь ориентировочную информацию и не может использоваться ни как метод верификации диагноза, ни для динамической оценки при проведении терапии.

Совместное применение траклира с другими препаратами для лечения ЛАГ способствует потенцированию эффекта и безопасно с позиции лекарственного взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hachulla E., Coghlan J.G. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1009—14.
2. Mukerjee D., St George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088—93.
3. Shen J.Y., Chen S.L., Wu Y.X. et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999;18:147—51.
4. Pan T.L., Thumboo J., Boey M.L. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:338—42.
5. Kawut S.M., Taichman D.B., Archer-Chicko C.L. et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344—50.
6. Чазова И.Е., Миронова Н.А. Оценка продолжительности жизни больных первичной легочной гипертензией. *Тер арх* 2005;77(3):43—8.
7. Koh E.T., Lee P., Gladman D.D., Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989—93.
8. Hachulla E., Carpentier P., Gressin V. et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Scleroderme study. *Rheumatology* 2009;48:304—8.
9. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227—37.
10. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119—23.
11. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896—903.
12. Galie N., Rubin L., 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—100.
13. Denton C., Humbert M., Rubin L., Black C. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336—40.
14. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан. *Сист гипертенз* 2008;4:25—9.
15. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К. и др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии. *Тер арх* 2010;11:70—3.
16. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Task force for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009;34(6):1219—63.
17. Galie N., Hinderliter A.L., Torbicki A. et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1380—6.
18. Farber H.W., Foreman A.J., Miller D.P., McGoon M.D. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011;17(2):56—64.
19. Hsu V.M., Moreyra A.E., Wilson A.C. et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* 2008;35(3):458—65.
20. Launay D., Sitbon O., Le Pavec J. et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010;49(3):490—500.
21. Zharikov S., Swenson E., Lanasa M. et al. Could Uric Acid be a Modifiable Risk Factor in Subjects with Pulmonary Hypertension? *Med Hypotheses* 2010;74(6):1069—74.
22. Dimitroulas T., Giannakoulas D., Dimitroula H. et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheum Int* 2010;31(2):263—7.
23. Delcour K.S., Singla A., Jarbou M. et al. Does reduced lung diffusing capacity for carbon monoxide predict the presence of pulmonary hypertension? *Am J Med Sci* 2010;340(1):54—9.

Поступила 19.09.2011