

Роль антагониста рецепторов эндотелина бозентана в современной стратегии лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией

О.А.Архипова[✉], Т.В.Мартынюк

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

[✉]olga_ark@list.ru

Доказательная база по применению бозентана в настоящее время включает наибольшее число рандомизированных клинических исследований по сравнению с другими ЛАГ-специфическими препаратами. Бозентан может с успехом назначаться пациентам с идиопатической легочной гипертензией (ЛГ), легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ), врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты) – ЛАГ-ВПС, для лечения ЛГ и замедления прогрессирования заболевания при сохранном функциональном классе, как в качестве монотерапии, так в комбинациях с препаратами других групп. Он является единственным лекарственным препаратом ЛАГ-специфической терапии, зарегистрированным для лечения детей, и единственным препаратом, внесенным в список жизненно необходимых. В статье представлен обзор литературы по клиническим исследованиям с участием бозентана, рассмотрены показания, противопоказания, побочные действия препарата. **Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, лечение легочной гипертензии, антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан.

Для цитирования: Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Роль антагониста рецепторов эндотелина бозентана в современной стратегии лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 66–71. DOI: 10.26442/2075-082_2018.66-71

Endothelin receptor antagonist bosentan role in modern strategy for patients with pulmonary arterial hypertension treatment

[Review]

О.А.Архипова[✉], Т.В.Мартынюк

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]olga_ark@list.ru

For citation: O.A.Arkipova, T.V.Martynyuk. Endothelin receptor antagonist bosentan role in modern strategy for patients with pulmonary arterial hypertension treatment. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 66–71. DOI: 10.26442/2075-082_2018.66-71

Abstract

At the present time evidential base on bosentan use comprises more randomized control trials results compared with other Lag-specific medications. Bosentan can be successfully used as monotherapy of in combination with medications of other groups in patients with idiopathic pulmonary hypertension (PH), pulmonary arterial hypertension (PAH) comorbid with connective tissue disease (PAH-CTD), HIV (PAH-HIV), congenital heart disorders (systemic-to-pulmonary shunts) – PAH-CHD, and also in PH treatment and for disease progression delay in patients with unimpaired functional class. It is the only Lag-specific medication approved for use in children and the only medication of this group included in the list of essential medicines. The articles presents literature review of clinical trials on bosentan and discusses indications, contradictions and side effects of its use.

Key words: pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension treatment, endothelin receptor antagonist, bosentan.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к 1-й группе в классификации легочной гипертензии – ЛГ (рис. 1), которая характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 ед. Вуда, нормальным давлением заклинивания легочной артерии менее 15 мм рт. ст., нормальным или сниженным сердечным выбросом (СВ), измеренным по данным катетеризации правых отделов сердца в покое. ЛАГ включает в себя идиопатическую (ИЛГ), наследуемую, индуцируемую приемом лекарственных препаратов или токсинов, а также ассоциированные формы с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ), врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты) (ЛАГ-ВПС), портальной гипертензией, шистосомозом [1, 2].

В эру до появления препаратов патогенетической терапии ЛАГ являлась тяжелым заболеванием, приводящим к правожелудочковой недостаточности, которая, в свою очередь, очень быстро прогрессировала, приводила к развитию сердечной недостаточности и летальному исходу. С 1990-х годов отмечен значительный прогресс в лечении в связи с появлением ЛАГ-специфических препаратов. Для лечения больных могут использоваться лекарственные препараты, воздействующие

на три наиболее изученных в настоящее время патогенетических механизма формирования ЛГ. Это подавление избыточного влияния эндотелина (ЭТ), увеличение концентрации оксида азота (NO) и стимуляция рецепторов простаглицина [3].

ЭТ является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов, представляет собой белок, состоящий из 21 аминокислоты. Впервые о его роли в регулировании сосудистого тонуса стали говорить в 1980 г. В настоящее время выделены три изоформы: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭТ-1 является самым распространенным из семейства ЭТ, а также самым мощным из них вазоконстриктором, который в 10 раз сильнее ангиотензина II и в 100 раз – норадреналина. Большая часть ЭТ-1 образуется в эндотелиальных клетках, а также может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов, эндометрии, нейронах, гепатоцитах, мезангиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез и тканевых базофилах [4].

Гемодинамические эффекты ЭТ-1 развиваются посредством стимулирования двух типов рецепторов: ЭТ_A и ЭТ_B. Установлено, что в легких ЭТА располагаются на поверхности миоцитов прекапилляров, а их активация приводит к сужению сосудов, задержке натрия, повышению кровяного давления. Рецепторы ЭТ_B обнаружены на поверхности миоцитов прекапилляров и в эндотелиальных клетках, и их активация приводит к обрат-

Рис. 1. Классификация ЛГ (5th World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension, 2013).

I. ЛАГ

- 1.1. Идиопатическая
- 1.2. Наследуемая
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. Другие
- 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.4. Ассоциированная:
 - 1.4.1. СЗСТ
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекция
 - 1.4.3. Портальная гипертензия
 - 1.4.4. ВПС (системно-легочные шунты)
 - 1.4.5. Шистосомоз

1' Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз

- 1'1. Идиопатическая
- 1'2. Наследуемая
 - 1'2.1. EIF2AK4
 - 1'2.2. Другие
- 1'3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1'4. Ассоциированная:
 - 1'4.1. СЗСТ
 - 1'4.2. ВИЧ-инфекция

1'' Стойкая ЛГ новорожденных**II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца**

- 2.1. Систолическая дисфункция
- 2.2. Диастолическая дисфункция
- 2.3. Клапанные пороки
- 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта
- 2.5. Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен

III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии

- 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
- 3.2. Интерстициальные заболевания легких
- 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна
- 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.6. Высокогорная ЛГ
- 3.7. Аномалии развития легких

IV. ХТЭЛГ

- 4.1. ХТЭЛГ
- 4.2. Другие обструкции легочной артерии:
 - 4.2.1. Ангиосаркома
 - 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли
 - 4.2.3. Артериит
 - 4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы ЛА)
 - 4.2.5. Паразитарные заболевания

V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза

- 5.1. Гематологические заболевания:
 - Хроническая гемолитическая анемия
 - Миелопролиферативные заболевания
 - Спленэктомия
- 5.2. Системные нарушения:
 - Саркоидоз
 - Легочный гистиоцитоз
 - Лимфангиолейомиоматоз
- 5.3. Метаболические нарушения:
 - Гликогенозы
 - Болезнь Гоше
 - Дисфункция щитовидной железы
- 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ

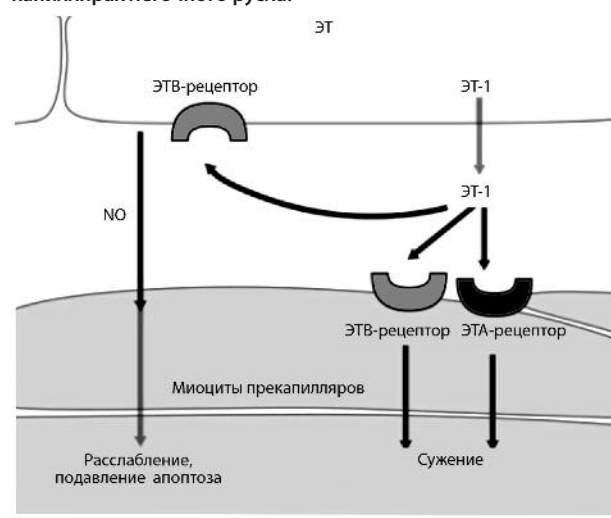
ным эффектам: выводу натрия, повышению диуреза, повышению синтеза NO, вазодилатации и снижению кровяного давления (рис. 2). Конечный эффект ЭТ зависит от его концентрации. При низкой концентрации больше проявляется его сосудорасширяющий эффект благодаря связыванию с ЭТВ-рецепторами на эндотелии. Однако при более высокой концентрации он начинает связываться с ЭТА-рецепторами на гладкомышечных клетках и проявляет свою основную активность, вызывая значительное сужение сосудов [4].

Обнаружение повышенной концентрации экспрессии ЭТ-1 в плазме больных ЛГ явилось основанием для создания и применения антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) в лечении этих пациентов [3]. В настоящее время среди АРЭ выделяют селективные (блокирующие рецепторы ЭТА) и неселективные (блокирующие рецепторы ЭТА и ЭТВ). К селективным относятся амбризентан и ситаксентан (в 2010 г. был запрещен к применению в связи с развитием необратимых гепатотоксичных эффектов); к неселективным – бозентан и мацитентан.

Первым представителем АРЭ, рекомендованным к применению, был бозентан. Неудивительно, что в настоящее время этот препарат имеет наибольшую доказательную базу по применению у разных категорий больных ЛГ. Начиная с 2001 г., была показана его эффективность у пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ, далее при ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-ВПС, у детей, у пациентов с сохранным функциональным классом (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и при хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ); рис. 3.

Первые результаты были показаны в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании АС-351 длительностью 12 нед [5]. В этом пилотном исследовании 32 больных с ФК III (ВОЗ) с ИЛГ или ЛАГ, связанной со склеродермией, были рандомизированы для приема бозентана или плацебо в соотношении 2:1. Пациенты получали стартовую дозу 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 нед с последующим увеличением до целевой дозы по 125 мг 2 раза в день. К 12-й неделе была получена статистически значимая разница в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) между двумя группами в 76 м ($p=0,021$). Дальнейший анализ показал, что эти

Рис. 2. Схема взаимодействия ЭТ с рецепторами в мелких капиллярах легочного русла.



различия проявились уже на 8-й неделе и сохранялись до 20-й. Отмечено значимое позитивное влияние на вторичные конечные точки, такие как ФК, индекс одышки по Боргу, гемодинамические показатели [сердечный индекс (СИ) +1,0 л/мин на 1 м^2 , $p<0,0001$; ЛСС – 415 дин $\times$ с/см 5 , $p=0,0002$; ДЛАСр – 6,7 мм рт. ст., $p=0,02$; среднее давление в правом предсердии – 6,2 мм рт. ст., $p=0,02$ в сравнении с плацебо] и увеличение времени до клинического ухудшения между двумя группами к 12-й неделе.

Далее началась серия работ BREATHE, посвященная оценки эффективности бозентана у больных с разной этиологией ЛГ. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BREATHE-1 были включены больные с ИЛГ (70%) и ЛГ-СЗСТ (системная склеродермия 22%, системная красная волчанка 8%) с III (91,4%) и IV (8,4%) ФК (ВОЗ) [6]. 213 пациентов были

Рис. 3. Временная шкала клинических исследований с бозентаном.

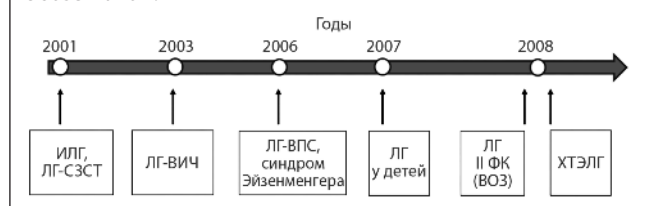
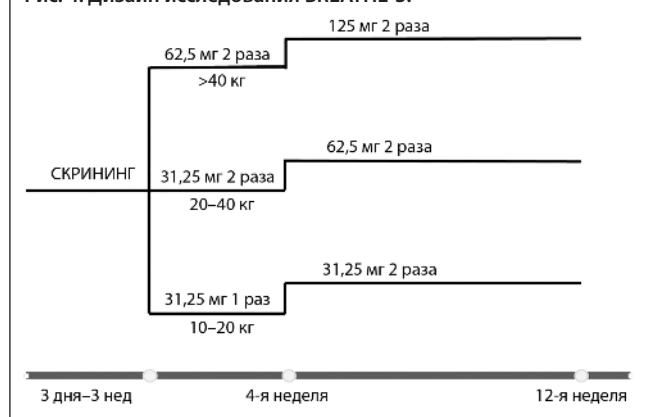


Рис. 4. Дизайн исследования BREATHE-3.



рандомизированы в соотношении 1:1:1 для приема 250 или 500 мг бозентана в сутки (после предварительного назначения 125 мг в течение 4 нед) и плацебо. К 16-й неделе в объединенной группе пациентов, принимающих бозентан, разница дистанции Т6МХ составила 44 м ($p<0,001$). Меньший прирост дистанции в Т6МХ по сравнению с исследованием AC-351, вероятнее всего, связан с включением в исследование BREATHE-1 больных с IV ФК. Назначение бозентана приводило к улучшению ФК, уменьшению индекса одышки по Боргу и достоверному увеличению времени до клинического ухудшения ($p=0,002$). Не было выявлено достоверных различий в конечных точках в зависимости от дозы бозентана, однако в группе, получающей бозентан 250 мг 2 раза в день в сравнении со 125 мг 2 раза в сутки, отмечалась более высокая частота побочных эффектов со стороны печени в виде повышения печеночных трансаминаз (14% против 5% соответственно), что послужило в дальнейшем основанием для выбора рекомендуемой к применению дозы.

При оценке результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ в этом исследовании было показано позитивное влияние бозентана на систолическую и диастолическую функцию желудочков сердца в виде увеличения к 16-й недели терапии СИ (+0,4 л/мин на 1 м², $p=0,007$), скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка – ЛЖ (+10,5 см/с, $p=0,003$), конечно-диастолической площади ЛЖ (+4,2 см², $p=0,003$); уменьшения конечно-диастолической площади правого желудочка (-2,3 см², $p=0,057$), процента боль-

ных, имеющих перикардиальный выпот (-17%, $p=0,05$) и других показателей [7].

Бозентан является первым и пока единственным препаратом, одобренным в Российской Федерации к применению у детей при массе тела 10 кг и более. У детей было проведено несколько многоцентровых открытых исследований, в одно из которых (BREATHE-3) были включены 19 пациенты в возрасте от 2 до 18 лет с ИЛГ, ЛАГ-ВПС и ЛАГ-СЗСТ, примерно 1/2 из которых находились на терапии эпопростенолом. В рамках исследования препарат назначался в зависимости от массы тела пациента (рис. 4) [8, 9]. В результате 12-недельной терапии было зарегистрировано достоверное снижение ДЛАСр (-8,0 мм рт. ст.; $p=0,0003$), ЛСС (-389 дин·с/см⁵, $p=0,0021$), индекса ЛСС (-300 дин·с/см⁵, $p=0,0026$), а также достоверное увеличение СВ (0,61 л/мин, $p=0,0490$), СИ (0,006 и 0,009 мл/м², $p=0,0267$). 5 пациентов улучшили ФК, у 1 зарегистрировано ухудшение с III до II ФК. Была отмечена хорошая переносимость терапии, фармакокинетический профиль был схож со взрослыми.

В серии открытых исследований FUTURE у детей также изучались фармакокинетика, эффективность и безопасность разных доз бозентана у детей от 3 мес до 18 лет. Были показаны возможности положительного влияния бозентана на ФК, качество жизни, время до клинического ухудшения, гемодинамические показатели, параметры ЭхоКГ, уровень натрийуретического гормона, а также выживаемость у детей [10].

Эффективность терапии бозентаном была оценена в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5, куда были включены 54 пациента с синдромом Эйзенменгера III ФК вследствие больших ВПС (67% с дефектом межжелудочковой перегородки 1 см и более, 24% с дефектом межпредсердной перегородки 2 см и более и 9% с комбинацией этих дефектов). К 16-й неделе лечения бозентан продемонстрировал снижение ЛЛС (-472 дин·с/см⁵, $p=0,038$), ДЛАСр (-5,5 мм рт. ст., $p=0,036$) и увеличение толерантности к физическим нагрузкам (Т6МХ +53,1 м, $p=0,0079$). При этом терапия бозентаном не ухудшала насыщение крови кислородом и характеризовалась хорошей переносимостью [11]. В группе активной терапии 35% больных против 13% в плацебо улучшили ФК до II.

У больных ЛАГ вследствие ВИЧ-инфекции бозентан продемонстрировал положительную динамику относительно толерантности к физическим нагрузкам (Т6МХ +91 м, $p<0,001$), гемодинамических (СИ +0,9 л/мин на 1 м², $p<0,001$; ЛСС -339 дин·с/см⁵, $p<0,001$; ДЛАСр -11 мм рт. ст., $p=0,002$) и доплер-ЭхоКГ-показателей, а также улучшение качества жизни спустя 16 нед терапии. Лечение бозентаном не повлияло на эффективность антиретровирусной терапии. Не было выявлено существенных лекарственных взаимодействий между этими препаратами [12].

С учетом схожести патогенетических изменений и клинической картины у больных ХТЭЛГ и пациентов, относящихся к 1-й группе (ЛАГ), было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BENE-FiT у неоперабельных больных ХТЭЛГ и/или в случае рецидивирования тромбоэмболии легочной артерии спустя 6 мес и более после проведения эндартерэктомии из легочной арте-

Таблица 1. Оценка эффективности бозентала при ЛАГ разной этиологии

	Толерантность к физической нагрузке (Т6МХ)	ФК (ВОЗ)	Гемодинамические показатели	Обратное ремоделирование сердца (ЭхоКГ)	Качество жизни (опросники)	Время до клинического ухудшения
ИЛГ	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ЛАГ-СЗСТ	☑	✓	✓	☑	✓	☑
ЛАГ-ВПС	✓		✓			
ЛАГ-ВИЧ	✓		✓	✓	✓	
Дети с ЛГ		✓	✓			
ХТЭЛГ	☑	✓	✓			
ФК II (ВОЗ)			✓			✓

рии. Полученные данные показали позитивные результаты в отношении гемодинамических показателей (ЛСС -24,1%, $p<0,0001$; общего ЛСС -193 динхс/см⁵, $p<0,0001$; СИ +0,3 л/мин на 1 м², $p=0,0007$) без влияния на толерантность к физическим нагрузкам (дистанция в Т6МХ +2,2 м, $p=0,5449$) [13]. Вероятно, отсутствие достоверной разницы в Т6МХ связано с небольшой длительностью лечения (16 нед). В другом исследовании длительностью до 2,5 года было зарегистрировано достоверное увеличение дистанции в Т6МХ к году терапии бозентаном (52 ± 10 м, $p<0,001$), а также улучшение гемодинамических показателей (увеличение СИ $0,2\pm 0,07$ л/мин на 1 м² ($p=0,004$), снижение ЛСС -138 $\pm$ 42 динхс/см⁵ ($p=0,003$) [14].

Завершившееся в 2008 г. проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EARLY показало, что у пациентов на ранних стадиях ЛАГ (ФК II) без лечения наблюдается прогрессирование заболевания по клиническим и гемодинамическим параметрам без значительного ухудшения физической работоспособности. 24-недельная терапия бозентаном в сравнении с плацебо сопровождалась снижением ЛСС (-22,6%, $p<0,0001$), замедлением клинического ухудшения (3,2% против 14% соответственно), меньшей прогрессией ФК без достоверного влияния на толерантность к физической нагрузке (суммарная разница в Т6МХ 19,1 м, $p=0,076$) [15].

Накоплены данные о долгосрочной терапии бозентаном. Положительные тенденции сохраняются также на фоне годичного приема бозентана [16] [128]. На фоне монотерапии бозентаном выживаемость пациентов (кривые Каплан-Майера) к 12 и 24 мес составила 85% и 70% против предсказанной 69% и 57% соответственно [17]. О подобной частоте выживаемости 90% и 87% за 1 и 2 года против предсказанных 61% и 44% соответственно сообщается еще в одном одноцентровом ретроспективном исследовании [18].

В ряде исследований по оценке результатов комбинированной терапии бозентаном, назначенный в качестве второго препарата, продемонстрировал клиническое улучшение по сравнению с плацебо. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-2 изучались эффективность и безопасность комбинированной терапии бозентаном и непрерывной инфузии эпипростенолом у 33 больных ЛАГ III (76%) и IV (24%) ФК. Больным назначался эпипростенон. Через 2 дня пациенты были рандомизированы для назначения бозентана (62,5 мг 2 раза в день с увеличением дозы через 4 нед до 125 мг 2 раза) и плацебо в соотношении 2:1. К 16-й неделе в обеих группах отмечались снижение общего ЛСС, ЛСС, ДЛАСр, среднего давления в правом предсердии, увеличение СИ, дистанции в Т6МХ и улучшение ФК, и хотя изменения не были достоверны, имелась тенденция к лучшим результатам в группе, получающей комбинированную терапию [19] [184].

В исследовании COMPASS-2 бозентан назначался вторым препаратом пациентам, получающим силденафил [19]. Спустя 16 нед терапии отмечен достоверный прирост дистанции в Т6МХ +21,8 м ($p=0,01$) и тенденция снижения риска заболеваемости и смертности (-17%, $p=0,25$).

Комбинация бозентана с ингаляционным илопростом или плацебо (исследование STEP-1) показала достоверное улучшение ФК ($p=0,002$), гемодинамических показателей (ДЛАСр -8 мм рт. ст., $p<0,001$; ЛСС -254 динхс/см⁵, $p<0,001$), увеличение времени до клинического ухудшения ($p=0,022$). Дистанция в Т6МХ суммарно увеличилась на 26 м ($p=0,051$) [20].

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о эффективности бозентана у пациентов с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-ВПС, при ХТЭЛГ, у детей с ЛАГ, а также у пациентов с ФК II (табл. 1). Результаты этих исследований позволили европейским экспертам по диагностике и лечению ЛАГ включить бозентан в рекомендации по применению его в качестве препарата 1-й линии для пациентов со II и III ФК с наивысшим классом и уровнем доказательности IA (табл. 2) [1].

Бозентан является единственным препаратом ЛАГ-специ-



Бозенекс®

МНН Бозентан

путь свободен

Способствует улучшению ключевых гемодинамических параметров и толерантности больных к физическим нагрузкам*

Пролонгирует время до клинического ухудшения*

Позитивно влияет на клинические исходы*



cotek

* данные из инструкции по медицинскому применению
Реклама. РУ ЛП-004208 21.03.2017 г. Отпускается по рецепту врача.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ,
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

фической терапии, включенным в список жизненно необходимых препаратов. Он зарегистрирован для лечения ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II–IV ФК по классификации ВОЗ, взрослых и детей старше 3 лет, включая первичную (идиопатическую и наследственную) ЛАГ; вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких; ЛАГ, ассоциированную с ВПС и, в частности, с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера; а также для снижения числа новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей.

В настоящее время еще нет достаточного числа рандомизированных клинических исследований по применению стартовой комбинированной терапии, вместе с тем комбинация АРЭ и ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) рекомендована экспертами как возможная (IIaC); табл. 3. Бозентан также может быть назначен в качестве одного из компонентов одновременно с парентеральными простааноидами в составе 2- или 3-компонентной терапии у пациентов при III и IV ФК (в настоящее время в РФ простааноиды для парентеральной терапии не зарегистрированы).

Когда решается вопрос последовательной комбинированной терапии, то эксперты рекомендуют рассматривать присоединение риоцигуата, илопроста или силденафила к бозентану, присоединение бозентана к силденафилу. В принципе разрешается применение любых последовательных 2- и 3-компонентных комбинаций с участием бозентана (IIb C) (табл. 4).

Назначается бозентан 60 mg в начальной дозе $62,5 \text{ mg}$ 2 раза в день первые 4 нед независимо от приема пищи, далее в случае хорошей переносимости и отсутствия динамики печеночных ферментов и гемоглобина доза должна быть увеличена до 125 mg 2 раза в день.

Наиболее частыми побочными эффектами на фоне приема бозентана являются: головная боль (22%), инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (12%), назофарингит (11%), приливы (9%), отеки нижних конечностей (8%), артериальная гипотензия (7%); наиболее серьезные: нарушения функции печени (8%) и анемия (снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л в 5,6% случаев). Повышение печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) имеет дозозависимый характер, наблюдается, как правило, в первые 16 нед терапии, протекает бессимптомно и возвращается к исходным значениям после уменьшения дозы/отмены препарата. Повышение уровня хотя бы одного из ферментов более 5 верхних границ нормы (ВГН) и более требует немедленного прекращения приема бозентана. Механизм этого побочного эффекта остается до конца невыясненным. Снижение концентрации гемоглобина также обладает дозозависимым эффектом, не является прогрессирующим и, как правило, стабилизируется после первых 4–12 нед терапии. В случае появления клинически значимого снижения гемоглобина необходимо провести обследование для уточнения причин и, при необходимости, начать специфическую терапию. У молодых мужчин АРЭ могут вызывать атрофию яичек и мужское бесплодие [21].

Противопоказаниями к применению являются: нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд–Пью); исходное повышение активности печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза и/или аланинаминотрансфераза) более чем в 3 ВГН; одновременный прием циклоспорина А; применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции (потенциально тератогенен, поэтому противопоказан к назначению беременным женщинам; мо-

Таблица 2. Рекомендации по эффективности лекарственной монотерапии при ЛАГ в соответствии с ФК по ВОЗ

Меры/лечение			Класс-уровень						
			II ФК (ВОЗ)		III ФК (ВОЗ)		IV ФК (ВОЗ)		
Блокаторы кальциевых каналов			I	C	I	C	-	-	
АРЭ	Амбризентан		I	A	I	A	IIb	C	
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C	
	Мацитентан		I	B	I	B	IIb	C	
ИФДЭ-5	Силденафил		I	A	I	A	IIb	C	
	Тадалафил		I	B	I	B	IIb	C	
	Варденафил		IIb	B	IIb	B	IIb	C	
Стимуляторы гуанилатциклазы			Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C
Аналоги простаглицлина	Эпопростенол	Внутривенно	-	-	I	A	I	A	
		Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C	
	Илопрост	Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C	
		Подкожно	-	-	I	B	IIb	C	
	Трепростенил	Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C	
		Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C	
		Перорально	-	-	IIb	B	-	-	
	Берапрост		-	-	IIb	B	-	-	
Агонисты IP-рецепторов			Селексипаг (перорально)	I	B	I	B	-	-

Таблица 3. Рекомендации по эффективности начальной комбинированной терапии при ЛАГ (1-я группа), в соответствии с ФК

Меры/лечение		Класс-уровень					
		II ФК (ВОЗ)		III ФК (ВОЗ)		IV ФК (ВОЗ)	
Амбризентан + тадалафил		I	B	I	B	IIb	C
Другие ЭРА + ИФДЭ-5		IIa	C	IIa	C	IIb	C
Бозентан + силденафил + внутривенно эпопростенол		-	-	IIa	C	IIa	C
Бозентан + внутривенно эпопростенол		-	-	IIa	C	IIa	C
Другие ЭРА или ИФДЭ-5 + подкожно трепростенил				IIb	C	IIb	C
Другие ЭРА или ИФДЭ-5 + другие внутривенные аналоги простаглицина				IIb	C	IIb	C

Таблица 4. Рекомендации по эффективности последовательной комбинированной терапии при ЛАГ в соответствии с ФК по ВОЗ

Меры/лечение	Класс-уровень					
	II ФК (ВОЗ)		III ФК (ВОЗ)		IV ФК (ВОЗ)	
Мацитант, добавленный к силденафилу	I	B	I	B	IIa	C
Риоцигуат, добавленный к бозентану	I	B	I	B	IIa	C
Селексиаг, добавленный к ЭРА и/или ИФДЭ-5	I	B	I	B	IIa	C
Силденафил, добавленный к илопросту	-	-	I	B	IIa	B
Трепростинил ингаляционный, добавленный к силденафилу или бозентану	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Илопрост ингаляционный, добавленный к бозентану	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Тадалафил, добавленный к бозентану	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Амбризентан, добавленный к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан, добавленный к эпопростенолу	-	-	IIb	C	IIb	C
Бозентан, добавленный к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил, добавленный к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат, добавленный к силденафилу или другим ИФДЭ-5	III	B	III	B	III	B

жет снижать концентрацию гормональных контрацептивов); возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма); повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата.

Рекомендовано соблюдать осторожность при применении у пациентов с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.), хронической обструктивной болезнью легких, легких нарушениях функции печени (менее 7 баллов по шкале Чайлд–Пью); при ЛАГ I ФК (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности применения).

С конца 2017 г. в арсенале российских врачей появился генерический бозентан – препарат Бозенекс® («Сотекс», РФ), который имеет доказанную биоэквивалентность с оригинальным препаратом. Это повысит доступность препарата для российских пациентов. В настоящее время ведется оцен-

ка эффективности и безопасности этого препарата в клинической практике.

Таким образом, эффективность бозентана доказана более чем 15-летним опытом его применения у пациентов с разной этиологией ЛГ. Доказательная база по применению бозентана в настоящее время включает наибольшее число рандомизированных клинических исследований по сравнению с другими ЛАГ-специфическими препаратами. Бозентан может с успехом назначаться пациентам с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-ВПС для лечения ЛГ и замедления прогрессирования заболевания при сохранном ФК, как в качестве монотерапии, так в комбинациях с препаратами других групп. Он является единственным лекарственным препаратом ЛАГ-специфической терапии, зарегистрированным для лечения детей, и единственным препаратом, внесенным в список жизненно необходимых.

Литература/References

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 903–75.
- Клинические рекомендации. Легочная гипертензия 2016 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text>. / Klinicheskie rekomendatsii. Legochnaia gipertenziia 2016 g. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text>. [in Russian]
- Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015. / Legochnaia gipertenziia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
- Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 10: 210–4. / Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endoteliny v norme i patologii. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy. 2016; 10: 210–4. [in Russian]
- Channick RN, 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 (9258): 1119–23.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896–903.
- Galiè N, Hinderliter AL, 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; 41:1380–6.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000401/WC500041457.pdf
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня, завтра. Рос. кардиол. журн. 2009; 4 (78): 73–81. / Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Antagonists retseptorov endotelina pri legochnoi arterial'noi gipertenzii: vchera, segodnia, zavtra. Ros. kardiolog. zhurn. 2009; 4 (78): 73–81. [in Russian]
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000401/WC500041455.pdf
- 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 (1): 48–54.
- Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170 (11): 1212–7.
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (25): 2127–34.
- Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. Eur Respir J 2006; 28 (1): 138–43.
- Galiè N, Rubin LJ, 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 (9630): 2093–100.
- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005; 25: 244–9.
- 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 (5): 589–95.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004; 24 (3): 353–9.
- McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 405–13.
- McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174 (11): 1257–63.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. Am Coll Cardiol 2009; 53: 1573–619.
- Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К. и др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии. Терапевт. архив. 2010; 82 (11): 70–3. / Arkhipova O.A., Martyniuk T.V., Lazutkina V.K. i dr. Primenenie neselektivnogo antagonista retseptorov endotelina pri idiopatsicheskoi legochnoi gipertenzii. Terapevt. arkhiv. 2010; 82 (11): 70–3 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Архипова Ольга Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПНП. E-mail: olga_ark@list.ru

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПНП