

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000049

# Оценка эффективности и безопасности первого российского генерического бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией

O.A.Архипова<sup>1</sup>, С.Е.Грацианская<sup>1</sup>, Т.В.Мартынюк<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉olga\_ark@list.ru

**Цель** – изучить эффективность и безопасность терапии генерическим бозентаном у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в течение 24 нед.

**Материалы и методы.** Всего включены 42 пациента, из которых у 22 терапия бозентаном (Бозенекс®, «Сотекс», Россия) была инициирована впервые, у 20 – осуществлен перевод с предшествующего лечения оригинальным бозентаном (Траклир, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Швейцария). Длительность наблюдения составила 24±2 нед.

**Результаты.** К 24-й неделе было отмечено уменьшение доли больных с III функциональным классом (ФК) с 55 до 30%, увеличение II ФК с 45 до 55%, появление пациентов с I ФК (15%); дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась на 52,1 м. В группе переключения отмечены стабилизация ФК, прирост дистанции +14,8 м ( $p>0,05$ ). При проведении эхокардиографии выявлено достоверное снижение систолического давления в легочной артерии – СДЛА (-4 мм рт. ст.) и площади правого предсердия (-0,9 см<sup>2</sup>), в группе переключения различия не достигли статистической значимости. По данным рентгенографии органов грудной клетки в обеих группах значения кардиоторакального индекса, коэффициентов Мура и Люпи не достигли статистической значимости. При проведении катетеризации правых отделов сердца выявлены положительное изменение среднего давления в ЛА (-6,7 мм рт. ст.), среднего давления в правом предсердии (-1,6 мм рт. ст. с достижением нормальных значений) и легочного сосудистого сопротивления (-293,2 дин·с/см<sup>5</sup>);  $p<0,05$ . Терапия Бозенексом характеризовалась хорошей переносимостью и не сопровождалась клинически значимыми нежелательными явлениями.

**Выводы.** Применение первого генерического бозентана к 24-й неделе приводило к улучшению клинико-гемодинамических показателей, а также улучшало функциональную способность пациентов с ЛАГ II–III ФК (Всемирная организация здравоохранения). Переключение лечения с оригинального препарата на Бозенекс® не сопровождалось ухудшением клинического статуса больных и развитием нежелательных явлений. На фоне приема Бозенекса были зарегистрированы побочные эффекты, характерные для данного класса лекарственных препаратов; частота их не превышала заявленную ранее.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, лечение легочной гипертензии, антагонисты рецепторов эндотелина, Бозенекс.

**Для цитирования:** Архипова О.А., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Оценка эффективности и безопасности первого российского генерического бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 53–58. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000049

## Evaluation of effectiveness and safety of the first Russian-manufactured generic bosentan use in patients with pulmonary arterial hypertension

[Clinical trial]

O.A.Arkipova<sup>1</sup>, S.E.Gratsianskaya<sup>1</sup>, T.V.Martynuk<sup>1,2</sup><sup>1</sup>A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉olga\_ark@list.ru

**For citation:** Arkipova O.A., Gratsianskaya S.E., Martynuk T.V. Evaluation of effectiveness and safety of the first Russian-manufactured generic bosentan use in patients with pulmonary arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 53–58.

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000049

**Abstract**

**Objective.** To study effectiveness and safety of generic bosentan use for 24 weeks in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

**Materials and methods.** The study included 42 patients. In 22 patients Bosentan therapy (Bosenex®, Sotex, Russia) was used for the first time. In 20 patients switching therapy from original bosentan (Tracleer, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Switzerland) was performed. The patients were followed up for 24±2 weeks.

**Results.** After 24 weeks of treatment percent of patients with functional class (FC) III decreased from 55 to 30%, percent of patients with FC II increased from 45 to 55%, some patients (15%) achieved FC I, and the 6-minute walk distance increased on 52.1 meters. In the group of therapy change heart failure FC stabilization was observed, 6-minute walk distance increased on +14.8 meters ( $p>0.05$ ). Echocardiography in the first group showed significant decrease of pulmonary artery systolic pressure (PASP) at -4 mm Hg and of right atrium area on 0.9 cm<sup>2</sup>. In the switched therapy group the difference was not significant. According to chest X-ray examination change of cardio-thoracic ratio, Murray and Lupi indexes was not significant in both groups. According to results of right heart catheterization improvement of mean pulmonary arterial pressure (-6.7 mm Hg), mean right atrial pressure (-1.6 mm Hg with reference value reached), and pulmonary vascular resistance (-293.2 dynes·sec/cm<sup>5</sup>) was achieved;  $p<0.05$ . Bosenex therapy was tolerated well and development of clinically significant adverse effects was not observed.

**Conclusion.** Use of first generic bosentan for 24 weeks resulted in improvement of clinical and haemodynamic parameters as well as in improvement of functional ability of patients with PAH of II–III FC (World Health Organization). Switching from original medication to Bosenex® was not followed by patients' clinical status impairment or with adverse effects development. Patients who used Bosenex® developed only adverse effects that typically occur in this medications class use, the frequency of adverse effects development did not exceed the claimed one.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension treatment, receptor antagonists, Bosenex.

В последнее десятилетие в России для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) с успехом применяются специфические лекарственные препараты, влияющие на патогенетические процессы формирования эндотелиальной дисфункции, пролиферации клеток, воспаления, фиброза и другие, происходящие в легочном сосудистом русле и приводящие к формированию сердечно-сосудистого ремоделирования [1]. Мишенями для лекарственного воздействия являются гиперактивация систе-

мы эндотелина-1, дефицит эндогенного оксида азота и простагличина (рис. 1).

Бозентан являлся первым представителем антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), рекомендованным к применению у пациентов с ЛАГ в Российской Федерации. В Европе и США он изучался у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ СЗСТ), начиная с 2001 г. Затем была показана его эффективность при ЛАГ, ассо-

Рис. 1. Основные мишени терапии.

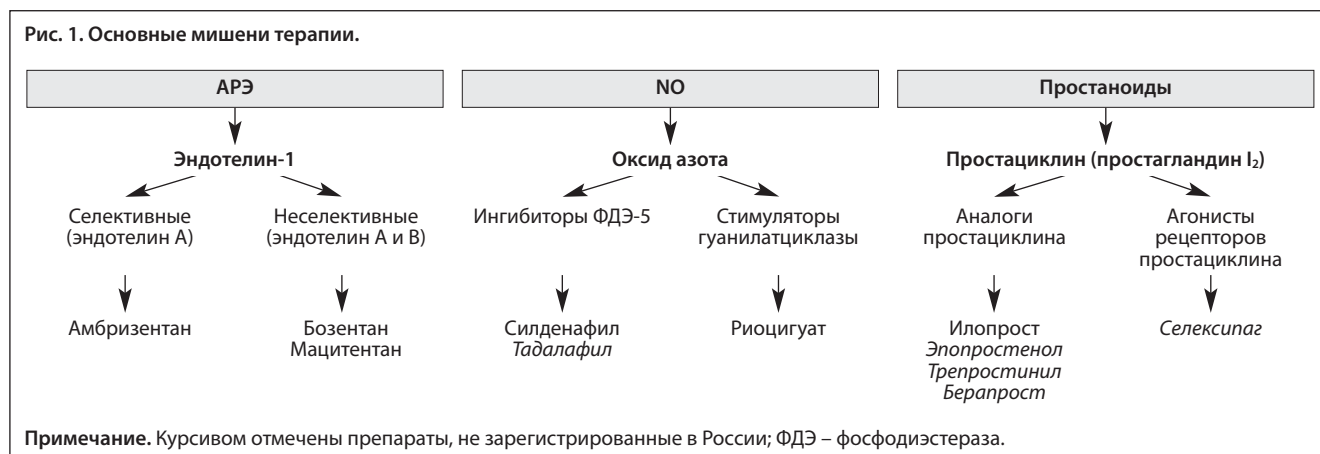
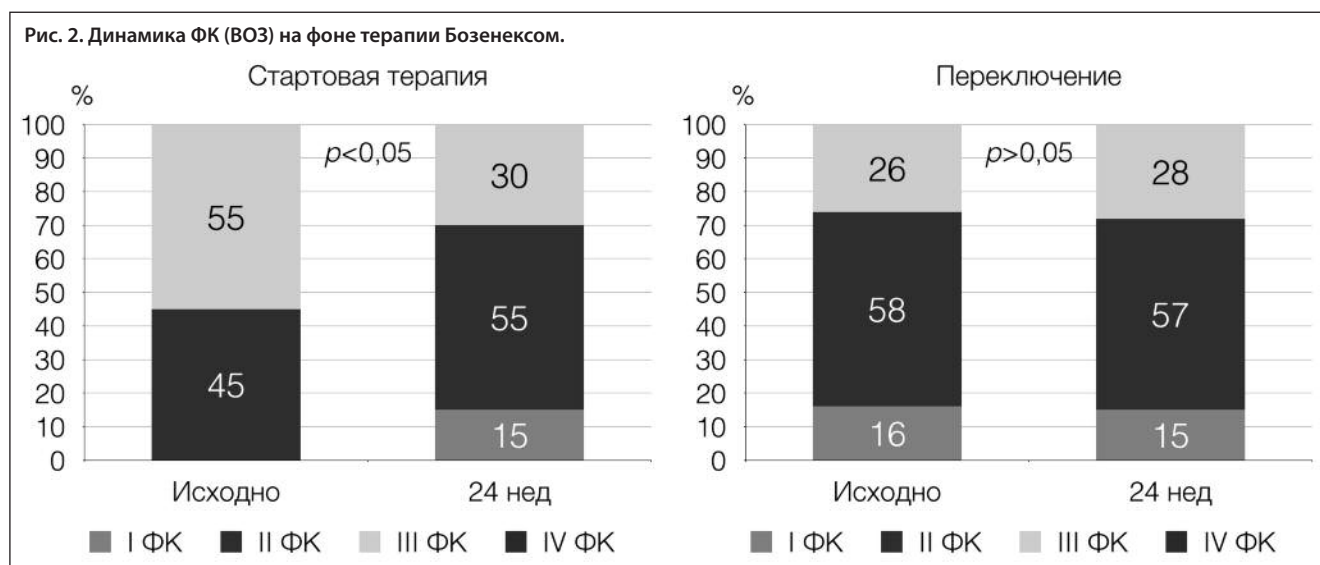


Рис. 2. Динамика ФК (ВОЗ) на фоне терапии Бозенексом.



цированной с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ ВИЧ), ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ ВПС), у детей, у пациентов с сохранным функциональным классом (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и при хронической тромбоэмболической ЛГ [2, 3].

Ключевыми рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), посвященными изучению эффективности и безопасности лечения бозентаном у больных ЛАГ, являются AC-351 [4], BREATHE-1 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy) [5], BREATHE-4 [6], BREATHE-5 [7], EARLY [8]. В РКИ AC-351 длительностью 12 нед включались больные ИЛГ или ЛАГ СЗСТ ФК III; в BREATHE-1 – с ИЛГ (70%) и ЛГ СЗСТ III (91,4%) и IV (8,4%) ФК. РКИ BREATHE-4 и BREATHE-5 изучали эффективность и безопасность у больных ЛАГ ВИЧ и ЛАГ ВПС соответственно. В 2008 г. завершилось исследование EARLY, которое показало замедление клинического ухудшения (3,2% против 14% соответственно), уменьшение прогрессии ФК у пациентов на ранних стадиях ЛАГ (ФК II).

В 2011 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова завершилось пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности оригинального бозентана в дозах 125 и 250 мг/сут у российских больных ИЛГ [9].

Таким образом, бозентан в настоящее время обладает наибольшей доказательной базой среди всех препаратов патогенетической терапии при ЛАГ и рекомендован к применению при ЛАГ II и III ФК в качестве препарата 1-й линии с наивысшим классом и уровнем доказательности IA [10].

С конца 2017 г. в арсенале лекарственных препаратов специфической терапии появился первый российский препарат из класса APЭ – бозентан Бозенекс® (фармацевтическая компа-

ния «Сотекс», РФ), который имеет доказанную биоэквивалентность с оригинальным препаратом.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности терапии Бозенексом у больных ЛАГ в течение 24 нед.

**Материалы и методы**

В исследование включались пациенты, наблюдавшиеся в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в период с 01.12.2017 по 31.09.2018 и получающие Бозенекс® («Сотекс», Россия). Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или ЛАГ ВПС; отрицательная острая фармакологическая проба с ингаляционным оксидом азота в анамнезе; прием стандартной лекарственной терапии ЛАГ (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в стабильных дозах в течение как минимум последних 3 мес.

К критериям исключения относились: возраст моложе 18 лет; ЛАГ другой этиологии (СЗСТ, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия); ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца; ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией; хроническая тромбоэмболическая ЛГ; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; артериальная гипертензия; стойкая гипотония, систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ); печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, исходное повышение активности аспартатами-

нотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза.

Из 42 пациентов (100% женщин) у 22 терапия Бозенексом была инициирована впервые, у 20 – осуществлен перевод с предшествующего приема оригинального препарата бозентана (Траклир, Actelion Pharmaceuticals Ltd., Швейцария).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование с оценкой функционального состояния (ФК по ВОЗ, дистанция в Т6МХ с определением степени одышки по Боргу и сатурации капиллярной крови кислородом –  $\text{SaO}_2$ ), рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ), катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Кроме эффективности оценивались переносимость и безопасность терапии. Наблюдение в среднем длилось  $24 \pm 2$  нед. Все включенные пациенты завершили участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica v. 10 for Windows (Stat Soft Inc, USA).

Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критериям Колмогорова–Смирнова. Распределение в группах соответствовало нормальному. Статистической обработкой материала предусматривалось получение комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей: структуры ( $p$ ), средних величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\pm \text{std}$ ). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов использовались  $t$ -критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Из 42 пациентов, включенных в исследование, у 35 был установлен диагноз ИЛГ и у 7 – ЛАГ была ассоциирована с ВПС (4 пациента с малыми дефектами межпредсердной или межжелудочковой перегородки; 3 пациента с резидуальной ЛАГ вследствие коррекции простых ВПС спустя более чем 3 года). Средний возраст на момент включения составил  $40,1 \pm 12,3$  года в группе инициации терапии и  $42,5 \pm 13,4$  года – в группе переключения. У 45% в группе начала терапии был установлен II, у 55% – III ФК; в группе переключения 16% имели I, 58% – II и 26% – III ФК.

Среди пациентов, которым была инициирована терапия бозентаном, 63,6% ранее не получали ЛАГ-терапию, у 36,4% препарат присоединялся к терапии силденафилом в дозе 60 мг/сут. Среди пациентов группы переключения 65% ранее получали монотерапию бозентаном, а 35% находились на комбинированной терапии бозентаном 250 мг/сут и силденафилом 60 мг/сут. Длительность предшествующей терапии силденафилом составила в среднем  $18 \pm 4$  нед для группы инициации Бозенекса и  $16 \pm 5$  нед – для группы переключения ( $p > 0,05$ ).

При оценке функциональной способности в группе инициации терапии к 24-й неделе была выявлена положительная динамика. Зарегистрировано достоверное улучшение ФК в виде увеличения доли пациентов со II ФК, появление I ФК (рис. 2). Через 24 нед в группе переключения достоверных изменений не зарегистрировано. При проведении Т6МХ отмечен прирост дистанции  $+53,1$  м ( $p < 0,01$ ) спустя 24 нед. После переключения также отмечался прирост дистанции  $+14,8$  м, но изменения не достигли достоверности (рис. 3).

Исходно в 1-й группе степень одышки по Боргу составляла  $2,8 \pm 1,5$ , во 2-й –  $2,5 \pm 1,1$ . Достоверного снижения степени одышки по Боргу к 24-й неделе наблюдения отмечено не было:  $2,6 \pm 1,2$  и  $2,3 \pm 1,3$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Был выявлен незначительный прирост  $\text{SaO}_2$  как на фоне назначения бозентана – с  $95,4 \pm 2,4$  до  $95,9 \pm 1,9\%$ , так и в группе переключения – с  $96,2 \pm 2,2$  до  $96,9 \pm 1,5\%$  ( $p > 0,05$ ).

При проведении ЭхоКГ через 24 нед после инициации терапии было выявлено достоверное снижение уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), уменьшение



# 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



площади правого предсердия (ПП). Различия остальных показателей в этой группе, а также в группе переключения не достигли статистической значимости (табл. 1).

При анализе результатов рентгенографии органов грудной клетки в обеих группах значения кардиоторакального индекса (КТИ), коэффициента Мура (процентное отношение расстояния от наибольшей выпуклости дуги ЛА до срединной линии к половине ширины грудной клетки), коэффициента Люпи (процентное отношение расстояния от наиболее выпуклой точки ЛА до первого деления правой ветви ЛА к поперечнику грудной клетки) не достигли статистической значимости (табл. 2).

По данным КПОС зарегистрированы положительные изменения среднего давления в ЛА (ДЛАСр), среднего давления в ПП (ДППср) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Остальные показатели в этой группе и значения в группе переключения не достигли статистической значимости (табл. 3).

При оценке переносимости терапии бозентаном 125 мг/сут к 4-й неделе ни у одного из пациентов не было отмечено повышения уровня печеночных трансаминаз более 2 границ нормальных значений. Через 4 нед всем пациентам, согласно установленным алгоритмам терапии, доза была увеличена до 250 мг/сут. За весь период наблюдения у 2 пациентов из группы назначения отмечалось транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз до 1,5–2 норм, не требующее отмены или коррекции дозы препарата (табл. 4). В группе переключения на 3-и сутки было отмечено повышение АЛТ и АСТ от 3 до 5 верхних границ нормы, которое вначале было расценено как побочное явление, связанное с приемом Бозенекса. Однако повышение уровня печеночных трансаминаз позже было зарегистрировано у пациентки, не принимающей препараты из группы АРЭ. Анализируя оба случая, мы пришли к заключению, что такая реакция может быть связана с применением сопутствующей терапии, которая в обоих случаях совпадала и могла приводить к повышению печеночных ферментов в интервале 3–5 дней от момента назначения. Случаев клинического ухудшения зарегистрировано не было.

Из других побочных эффектов наиболее часто регистрировались головная боль, инфекции верхних дыхательных путей

и чувство прилива жара к лицу, которые были кратковременными и не потребовали снижения дозы или отмены лечения (см. табл. 4). Не было выявлено ни одного случая снижения гемоглобина ниже 110 г/л, гипотонии и отеков конечностей в обеих группах.

Таким образом, терапия Бозенексом в течение 24 нед характеризовалась хорошей переносимостью и не сопровождалась клинически значимыми нежелательными явлениями.

### Обсуждение

Опыт применения бозентана насчитывает более 15 лет. Его эффективность ранее была изучена в серии исследований у пациентов с ЛАГ. Вместе с тем появление на рынке отечественного генерического препарата (Бозенекс®) вызывает много вопросов у пациентов и практических врачей относительно его эффективности и безопасности, что и диктует потребность в проведении исследований в этом ключе.

В данной работе были оценены результаты 24-недельной терапии у больных ЛАГ, которым Бозенекс® назначался впервые или вследствие переключения с терапии оригинальным препаратом.

У пациентов 1-й группы были зарегистрированы улучшение функциональной способности, а также положительная динамика по данным проведенного инструментального обследования.

Так, при проведении ЭхоКГ выявлено достоверное снижение СДЛА (-4 мм рт. ст.) и площади ПП (-0,9 см<sup>2</sup>). Стоит отметить, что результаты других работ также демонстрируют небольшие дельты значений. В исследовании BREATHE-1 были выявлены увеличение конечно-диастолической площади левого желудочка – ЛЖ (+4,2 см<sup>2</sup>,  $p=0,003$ ), уменьшение конечно-диастолической площади правого желудочка – ПЖ (-2,3 см<sup>2</sup>,  $p=0,057$ ) [5]. В проведенной ранее в ИКК им. А.Л.Мясникова пилотной работе по изучению эффективности бозентана в РФ также имелось достоверное снижение СДЛА (-5,4 мм рт. ст.) у пациентов, получающих его в дозе 125 мг/сут [9]. Вместе с тем у пациентов, принимавших рекомендованную дозу 250 мг/сут, статистически значимых различий не отмечено. Также у пациентов отмечалось увеличение конечно-диастолического размера ЛЖ – КДР ЛЖ (+0,6 см,  $p<0,05$ ).

При оценке кардиометрических показателей при проведении рентгенографии органов грудной клетки отмечены незначительные положительные изменения коэффициентов Мура и Люпи, а также КТИ. Ранее количественные рентгенографические показатели ЛАГ никогда не оценивались в качестве критериев эффективности лечения в рамках РКИ, вероятно, в силу большой инертности этих изменений. Так и в нашей ранее проведенной работе из перечисленных показателей статистически значимые изменения были выявлены лишь по коэффициенту Мура (-0,2%,  $p=0,01$ ) [11].

Результаты ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки скорее свидетельствуют о необходимости длительного лечения для достижения эффекта обратного ремоделирования, в то время как ответ гемодинамических показателей происходит значительно быстрее. При проведении

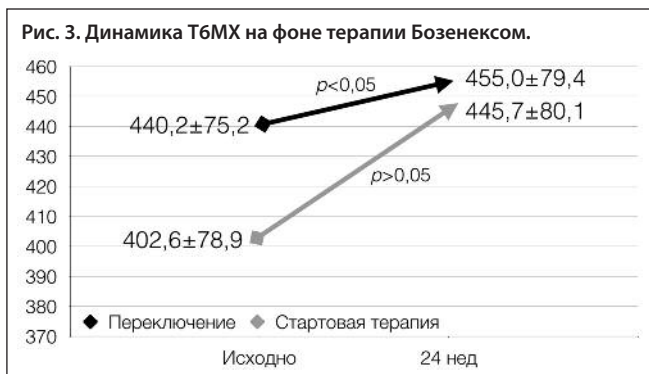


Таблица 1. Динамика показателей трансторакальной ЭхоКГ на фоне терапии

Показатель	Подгруппа инициации терапии бозентаном (n=22)		Подгруппа переключения (n=20)	
	исходно	24 нед	исходно	24 нед
СДЛА, мм рт. ст.	77,8 ± 16,2	73,8 ± 13,6*	71,8 ± 11,6	72,5 ± 12,2
СПП, см <sup>2</sup>	20,4 ± 5,1	19,5 ± 5,4*	20,4 ± 4,9	19,9 ± 4,4
Переднезадний размер ПЖ, см	3,7 ± 0,6	3,5 ± 0,6	3,8 ± 0,7	3,7 ± 0,8
КДР ЛЖ, см	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,5	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,6
Ствол ЛА	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,6	3,4 ± 0,4	3,3 ± 0,7
Степень ТК регургитации	2,5 ± 0,5	2,0 ± 0,5	2,8 ± 0,6	2,5 ± 0,5
Степень ЛК регургитации	1,1 ± 0,6	0,9 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,5

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

Примечание. СПП – площадь ПП; степень ТК регургитации – степень трикуспидальной регургитации; степень ЛК регургитации – степень регургитации на клапане ЛА.

КПОС спустя 24 нед выявлены статистически значимое положительное изменение ДЛАСр (-6,7 мм рт. ст.), ДППСр (-1,6 мм рт. ст. с достижением нормальных значений) и ЛСС (-293,2 динхс/см<sup>5</sup>). Если сравнивать с ранее проведенными работами, то средние значения снижения ДЛАСр одинаковы с исследованием АС-351 (-6,7 мм рт. ст.); чуть ниже, чем в проведенной нами ранее работе (-8,6 мм рт. ст.). ДППСр снизилось меньше, чем в исследовании АС-351, однако в настоящей работе оно изначально было не очень высоким и достигло нормальных значений. Обращает на себя внимание меньшая дельта снижения значений ЛСС спустя 24 нед терапии Бозенексом в сравнении с бозентаном, но в данной ситуации сопоставить эти результаты сложно. Во-первых, в исследовании АС-351 все включенные пациенты имели III ФК. Если сравнивать с исследованием EARLY, в которое включались пациенты со II ФК, то динамика снижения в нашей работе более значимая (-28% против 22,6% в EARLY). Наиболее приемлемым для сравнения является исследование Т.В.Мартынюк и соавт. [9], в которое были включены пациенты со II (35,3%), III (47,1%) и IV ФК (17,6%). Дельта снижения ЛСС в этой работе была больше, однако абсолютное значение, до которого ЛСС снизилось, оставалось выше (936,9±400,2 динхс/см<sup>5</sup>), чем в настоящем исследовании.

Как и в других работах, 24-недельная терапия Бозенексом приводила к улучшению ФК (ВОЗ): 16% пациентов улучшили ФК до I, число больных с ФК III уменьшилось в 2,1 раза. Прирост дистанции в Т6МХ составил +53,1 м, что сопоставимо с BREATHE-1 (+44 м) и работой Т.В.Мартынюк и соавт. (+46,4 м).

У 20 пациентов, получающих ранее терапию бозентаном, замена Траклира на Бозенекс® не привела к достоверному ухудшению ни по одному из оцениваемых показателей. Отмечен дополнительный прирост дистанции в Т6МХ +14,8 м, однако изменения не достигли статистической значимости.

За период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирования ЛАГ или развития серьезных нежелательных явлений. Из наиболее частых побочных эффектов, зарегистрированных у пациентов на фоне приема Траклира [12], головная боль и инфекции верхних дыхательных путей после назначения Бозенекса регистрировались реже (9,1% против 15%; 9,1% против 22% соответственно). После замены

Траклира на Бозенекс® частота этих побочных эффектов не отличалась от таковой при инициации терапии. Частота жалоб на чувство прилива жара к лицу и нарушение функции печени у пациентов, получающих Бозенекс®, впервые была сопоставима с таковой у пациентов, получающих Траклир (4,5% против 4%; 9,1 против 11% соответственно). Среди пациентов группы переключения в одном случае было отмечено повышение АЛТ и АСТ от 3 до 5 верхних границ нормы на 3-и сутки. Однако этот случай требует детального разбирательства, так как нельзя исключить связь нарушения функции печени в ответ на назначение сопутствующей терапии.

В исследованной нами группе больных не было зарегистрировано случаев развития отеков нижних конечностей, снижения артериального давления и уровня гемоглобина ниже 110 г/л, связанных с приемом Бозенекса. На фоне назначения препарата не зарегистрировано снижения сатурации кислородом капиллярной крови.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует положительные эффекты назначения терапии Бозенексом на клинико-гемодинамические показатели, а также улучшение функциональной способности пациентов с ЛАГ II–III ФК (ВОЗ). Переключение лечения с Траклира на отечественный аналог Бозенекс® не приводило к ухудшению этих показателей. На фоне приема Бозенекса были зарегистрированы побочные эффекты, характерные для данного класса лекарственных препаратов; частота их не превышала заявленную ранее.

Таблица 2. Динамика показателей рентгенографии органов грудной клетки на фоне терапии Бозенексом

Показатель, %	Подгруппа инициации терапии бозентаном (n=22)		Подгруппа переключения (n=20)	
	исходно	24 нед	исходно	24 нед
КТИ	50,2±4,8	48,9±4,6	49,1±4,4	48,9±5,0
Коэффициент Мура	35,8±6,7	34,5±5,8	32,6±5,2	33,6±6,1
Коэффициент Люпи	34,6±4,0	33,2±4,7	33,4±4,2	32,9±4,0

Таблица 3. Динамика показателей параметров центральной гемодинамики по данным КПОС на фоне терапии Бозенексом

Показатель	Подгруппа инициации терапии бозентаном (n=22)		Подгруппа переключения (n=20)	
	исходно	24 нед	исходно	24 нед
ДЛАСр, мм рт. ст.	55,1±9,5	48,4±10,3**	45,2±9,5	46,0±8,3
ДППСр., мм рт. ст.	6,5±3,2	4,9±3,1*	5,2±2,3	5,1±2,8
ДЗЛА, мм рт. ст.	6,2±3,1	8,6±2,5	7,5±2,4	8,0±3,1
СВ, л/мин	3,9±0,8	4,1±0,9	4,2±0,8	4,3±1,0
СИ, л/мин×м <sup>2</sup>	2,2±0,4	2,3±0,6	2,4±0,4	2,5±0,7
ЛСС, динхс/см <sup>5</sup>	1033,2±363,1	740,0±313,4*	940,0±218,2	901,0±315,0
SaO <sub>2</sub> , %	95,9±2,9	96,4±2,9	96,5±3,0	95,3±2,7
SvO <sub>2</sub> , %	63,4±8,1	65,2±7,5	66,3±6,5	67,2±7,8

\*p<0,05; \*\*p<0,01 по сравнению с исходным визитом.

Примечание. ДЗЛА – давление заклинивания ЛА, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, SaO<sub>2</sub> – сатурация кислородом артериальной крови, SvO<sub>2</sub> – сатурация кислородом крови из ЛА.

Таблица 4. Побочные эффекты на фоне терапии Бозенексом

Показатель	Подгруппа инициации терапии бозентаном (n=22), %	Подгруппа переключения (n=20), %
Головная боль	9,1	10
Инфекции верхних дыхательных путей	9,1	10
Приливы	4,5	5
Отеки нижних конечностей	0	0
Гипотония	0	0
Нарушение функции печени	9,1	5*
Анемия (гемоглобин <110 г/л)	0	0

\*Требуется уточнения.

## Литература/References

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛГ. Евразийский кардиол. журн. 2014; 4: 4–24. / Chazova I.E., Martyniuk T.V., Avdeev S.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu LG. Evraziiskii kardiolog. zhurn. 2014; 4: 4–24. [in Russian]
2. 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: 10.26442/2075-082X\_2018.2.66-71 / O.A.Arkipova, T.V.Martyniuk. Endothelin receptor antagonist bosentan role in modern strategy for patients with pulmonary arterial hypertension treatment. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 66–71. DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.2.66-71 [in Russian]
3. Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Опыт применения бозентана при легочной артериальной гипертензии: российский и зарубежный опыт. Терапевтический архив. 2017; 89 (8): 95–103. / Valieva Z.S., Martyniuk T.V., Chazova I.E. Opyt primeneniia bozentana pri legochnoi arterial'noi gipertenzii: rossiiskii i zarubezhnyi opyt. Therapeutic Archive. 2017; 89 (8): 95–103. [in Russian]
4. 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; 6 (358): 1119–23.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 34: 6896–903.
6. 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 2004; 170: 1212–7.
7. 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.
8. 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.
9. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. Системные гипертензии 2011; 9 (4): 51–7. / Martyniuk T.V., Arkipova O.A., Kobal' E.A., dr. Primenenie neselektivnogo antagonisty retseptorov endotelina bozentana u bol'nykh idiopaticheskoi legochnoi gipertenziei: pervyi rossiiskii opyt i vzgliad v budushchee. Systemic Hypertension. 2011; 9 (4): 51–7. [in Russian]
10. 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.
11. Архипова О.А. Состояние систолической и диастолической функции миокарда и особенности легочного кровотока по данным радионуклидных методов исследования у больных с легочной гипертензией различной этиологии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. <http://medical-diss.com/medicina/sostoyanie-sistolicheskoy-i-diaistolicheskoy-funktsii-miokarda-i-osobennosti-legochnogo-krovotoka-po-dannym-radionuklidnykh> / Arkipova O.A. Sostoianie sistolicheskoi i diastolicheskoi funktsii miokarda i osobennosti legochnogo krovotoka po dannym radionuklidnykh metodov issledovaniia u bol'nykh s legochnoi gipertenziei razlichnoi etiologii. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. <http://medical-diss.com/medicina/sostoyanie-sistolicheskoy-i-diaistolicheskoy-funktsii-miokarda-i-osobennosti-legochnogo-krovotoka-po-dannym-radionuklidnykh> [in Russian]
12. Информация о препарате Траклир. [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3680.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3680.htm) / Informatsiia o preparate Traklir. [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3680.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3680.htm) [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 «НМИЦ кардиологии». E-mail: olga\_ark@list.ru

**Грацианская Светлана Евгеньевна** – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»