

Сведения об авторе

Колпакова Алла Федоровна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории био-

информатики ФГБУ “Конструкторско-технологический институт вычислительной техники” СО РАН.
Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. акад. Ржанова, 6.
E-mail: kolpakova44@mail.ru

УДК 616.24-008.331.1-085

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Н. Иванов¹, Т.Г. Волкова¹, Р.В. Волков², Ю.А. Хрусталева¹, В.Г. Ефименко¹

¹ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России

²Государственная Новосибирская областная клиническая больница

E-mail: ivanov7478@rambler.ru

ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)

S.N. Ivanov¹, T.G. Volkova¹, R.V. Volkov², Yu.A. Khrustaleva¹, V.G. Efimenko¹

¹Federal State Institution “Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. E.N. Meshalkin” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²Novosibirsk State Regional Hospital

В аналитической статье представлен обзор литературы по использованию антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Обсуждаются основные препараты, широко используемые в практике, – это бозентан (траклир) и амбризентан. В настоящее время в России зарегистрированы оба препарата этой группы. В статье приводятся основные клинические исследования по применению антагонистов рецепторов эндотелина.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, бозентан (траклир), амбризентан.

This analytical article provides a review of the literature for using the endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. The authors discuss the use of two main drugs widely used in clinical practice: bosentan (Tracleer) and ambrisentan. Both these drugs have been registered in the Russian Federation. The article presents findings of the main clinical trials of endothelin receptor antagonists.

Key words: pulmonary arterial hypertension, bosentan (Tracleer), ambrisentan.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – заболевание, характеризующееся обструкцией сосудов и различной степенью вазоконстрикции, ведущих к повышению резистентности легочных сосудов и правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖН) [1]. Без лечения ЛАГ в конечном итоге приводит к развитию ПЖН и смерти. Медиана выживаемости нелеченных пациентов составляет 2,8 лет [2]. Эпидемиологические данные разнятся, но распространенность заболевания в Европе оценивается на уровне 15 случаев на миллион человек [3].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ЛАГ, включают в себя дисфункцию легочных сосудов, которая приводит к дисбалансу вазоактивных субстанций и факторов пролиферации, что ведет к развитию ремоделирования сосудов и легочной вазоконстрикции. Эндотелин (ЭТ) рассматривается в качестве важного медиатора развития ЛАГ. Установлено, что при ЛАГ повышается уровень ЭТ-1, что способствует прогрессированию заболевания [4]. Выявлена значимая корреляция

между сывороточным уровнем эндотелина 1 и тяжестью заболевания, определенной по уровню легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), среднего давления в легочной артерии (сДЛА) и давления в правом предсердии [5]. Ранее были опубликованы детализированные, основанные на доказательствах рекомендации по лечению ЛАГ [6].

Существуют два фармакологических подхода к лечению заболевания: применение препаратов группы поддерживающей или симптоматической терапии (направленной на снижение степени вазоконстрикции, одышки и тромбоэмболических осложнений) и применение препаратов, воздействующих на патофизиологические механизмы развития заболевания. Антагонисты рецептора ЭТ-1 являются препаратами, способными ограничивать как вазоконстрикторное, так и пролиферативное влияние эндотелина, и таким образом улучшать клиническое течение заболевания [7].

Траклир (бозентан) является первым и в настоящее

время наиболее широко используемым препаратом из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов, который блокирует оба типа эндотелиновых рецепторов (ЭТ_A и ЭТ_B) и, таким образом, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса без увеличения частоты сердечного ритма [8]. Кроме того, траклир подавляет фиброз, воспаление и гипертрофию сосудов. В опытах на животных с легочной гипертензией длительное применение траклира вызывало снижение сопротивления и гипертрофии легочных сосудов и уменьшение гипертрофии правого желудочка. На модели легочного фиброза у животных траклир уменьшал отложение коллагена в легких.

В доклинических исследованиях установлены следующие эффекты траклира: уменьшение воспалительных реакций, профилактика развития фиброза, снижение проницаемости легочных сосудов, уменьшение ЛАГ, подавление ремоделирования легочных сосудов и уменьшение гипертрофии сердца при легочной гипертензии [9]. Эффективность бозентана у больных с ЛАГ была убедительно доказана в ходе многочисленных мультицентровых, двойных-слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и проспективных исследований. У больных ЛАГ бозентан продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс (ФК), гемодинамические и эхокардиографические параметры, а также качество жизни у пациентов с идиопатической ЛАГ и у больных склеродермией [10].

Исследования 351 Study [11] и BREATHE-1 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy) [12] – это рандомизированные, двойные-слепые, плацебо-контролируемые исследования, имевшие сходный дизайн.

В исследовании 351 у больных, получавших траклир, пройденная за 6 мин дистанция через 12 недель увеличилась в среднем на 71 м ($p < 0,05$), а в группе плацебо существенно не изменилась (снижение в среднем на 6 м). Разница между группами составила 76 м ($p = 0,021$). Через 20 недель было отмечено дальнейшее улучшение состояния пациентов в группе пациентов, получавших траклир. К этому сроку пройденная за 6 мин дистанция увеличилась на 79 м по сравнению с исходным показателем и достоверно превосходила таковую в группе плацебо.

Сходные результаты были получены в исследовании BREATHE-1. Через 16 недель у всех пациентов, получавших траклир, пройденная за 6 мин дистанция увеличилась в среднем на 36 м, а в группе плацебо снизилась на 8 м. Разница между группами составила 44 м ($p < 0,001$). Разница была более выраженной у больных, получавших траклир в дозе 250 мг, хотя препарат в обеих дозах достоверно превосходил плацебо.

В исследовании 351 увеличение пройденной за 6 мин дистанции сопровождалось параллельным улучшением гемодинамических показателей. Лечение траклиром привело к значительному снижению сопротивления легочных сосудов, среднего давления в легочной артерии, давления заклинивания в легочной артерии и давления в правом предсердии. В группе плацебо все перечислен-

ные показатели, напротив, увеличились. Улучшение гемодинамических показателей не сопровождалось изменениями частоты сердечных сокращений или среднего АД.

По данным исследования BREATHE-1, при назначении бозентана в дозах 125 или 250 мг/сут пациентам с ИЛАГ и ЛАГ на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани отмечалось существенное улучшение гемодинамических показателей, результатов теста 6-минутной ходьбы (6-МТХ), клинических исходов [13]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях у пациентов со среднетяжелой [14] и умеренной (ФК II по классификации ВОЗ) [15] легочной гипертензией.

Данные об эффективности и безопасности длительного (1–2 года) применения бозентана при идиопатической ЛАГ и ЛАГ у больных склеродермией были получены в нескольких открытых исследованиях (которые, как правило, представляли собой открытые фазы завершенных краткосрочных плацебо-контролируемых исследований) [16]. Сообщается также о том, что бозентан существенно увеличивает выживаемость пациентов с ЛАГ [17].

Следует отметить, что существует опыт успешного применения бозентана в терапии хронической тромбоэмболической ЛАГ [18] и ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца (ВПС) [19], в том числе у больных с синдромом Эйзенменгера [20]. При синдроме Эйзенменгера использование бозентана не ухудшает кислородный режим периферических тканей и, следовательно, не увеличивает кровоток через шунт. Применение бозентана достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам (6-МТХ); достоверно снижает легочное сосудистое сопротивление; демонстрирует высокий профиль безопасности, аналогичный таковому в других исследованиях [21]. Так, K. Dimopoulos et al. провели оценку эффективности использования современной терапии у 229 пациентов с синдромом Эйзенменгера [22]. Среди 68 пациентов, получавших современную терапию, большинство (73,5%) начали терапию на бозентане, 25% пациентов на силденафиле и 1,5% на эпопростеноле. Среди пациентов, которые начали терапию бозентаном, только 2 (4%) были переведены на терапию силденафилом, 3 (6%) были переведены на комбинированную терапию. Среди пациентов, которые начали терапию с силденафила, 3 (17,6%) были переведены на антагонисты эндотелиновых рецепторов, 2 (11,8%) были переведены на комбинированную терапию. Пациенты, получавшие эпопростенол, были переведены на комбинированную терапию бозентан и силденафил. Средняя продолжительность терапии составила 2,4 года. Из 68 пациентов, получавших терапию, в течение в среднем 2,4 лет умерли только 2 пациента, по сравнению с 50 умершими пациентами, не получавшими современную терапию.

Таким образом, данные этого ретроспективного исследования убедительно продемонстрировали, что при использовании современной терапии улучшается выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера.

Длительное использование современной терапии улучшает выживаемость пациентов в течение длительного периода времени и значительно снижает риск смертельного исхода, а также значительно улучшает гемодинамические показатели.

В исследовании Vital показано долгосрочное влияние бозентана на качество жизни пациентов с ЛАГ III–IV ФК (идиопатической/наследственной, или на фоне заболеваний соединительной ткани). Исходный уровень качества жизни пациентов с ЛАГ аналогичен качеству жизни при других тяжелых заболеваниях. При лечении бозентаном происходило улучшение по сравнению с начальным уровнем всех параметров качества жизни, связанных с течением ЛАГ.

Достигнутые улучшения качества жизни поддерживались в течение длительного времени. Профили безопасности и переносимости соответствуют выявленным в предыдущих исследованиях.

В субисследовании BREATHE-1 были включены 85 пациентов в 12 центрах; 56 из них получали бозентан и 29 – плацебо. Исходно и через 16 недель проводили эхокардиографию. Полученные данные показали, что лечение бозентаном приводит к улучшению систолической функции правого желудочка и раннего диастолического наполнения левого желудочка, уменьшению степени дилатации правого желудочка и увеличению размера левого желудочка. Более того, бозентан улучшал ряд показателей, являющихся предикторами выживаемости у больных ЛАГ, таких как индекс правого желудочка и размер перикардиального выпота. Это субисследование показало, что бозентан замедляет прогрессирование ЛАГ [13].

Исследование EARLY – первое и пока единственное проспективное рандомизированное контролируемое исследование популяции пациентов с ЛАГ II ФК по ВОЗ [23]. Установлено, что траклир (бозентан) у пациентов с II ФК по ВОЗ существенно улучшает гемодинамические показатели, значительно замедляет время до клинического ухудшения, влияет на стабилизацию ФК, значительно снижает концентрацию в плазме натрийуретического пептида. Бозентан демонстрировал хорошие профили безопасности и переносимости. Эффективность бозентана в комбинации с простаноидами изучалась в двух исследованиях. В одном из них оценивали результаты применения бозентана в течение в среднем 7,3 мес. у 36 больных, получавших эпопростенол, и 8 пациентов, получавших подкожно трепостинил. После 3-месячного лечения бозентаном удалось снизить дозу или отменить простаноиды, что не приводило к ухудшению гемодинамики.

Во втором исследовании у 20 больных ИЛАГ бозентан добавляли к лечению илопростом ингаляционно или берапростом [24].

Исследование BREATHE-3 проведено у детей в возрасте от 2 до 18 лет, страдающих ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с ВПС и ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани [25]. Препарат назначали, исходя из массы тела: детям менее 10 кг – 15,6 мг 2 раза в день, от 10 до 20 кг – 31,25 мг 2 раза в день, при массе тела 20–40 кг – 62,5 мг 2 раза в день, если вес превышал 40 кг, – 125 мг 2 раза в день. Оценивали действие бозентана в качестве монотерапии и в комбинации с эпопростенолом.

Лечение бозентаном привело к значительному улучшению индекса сопротивления легочных сосудов, сердечного индекса и среднего давления в правом предсердии во всех группах детей, выделенных по массе тела.

Бозентан существенно улучшает гемодинамику у детей с ЛАГ после 12 недель лечения в качестве монотерапии и в комбинации с эпопростенолом. Комбинация бозентана и эпопростенола также имеет хорошую переносимость [26].

Количество данных по долговременной эффективности и безопасности бозентана у детей неуклонно растет [27].

Исследование BREATHE-4 – это открытое неконтролируемое многоцентровое исследование, в котором изучали эффективность и безопасность бозентана у больных ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции [28]. В него были включены 16 ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛАГ III–IV ФК. Течение ВИЧ-инфекции было стабильным в течение по крайней мере 3 мес. до начала исследования, а число CD4 клеток превышало 100 в мм³ (независимо от того, проводилась ВААРТ или нет). После 2-недельного скрининга пациенты получали бозентан в дозе 62,5 мг два раза в день в течение 4 недель, а затем по 125 мг два раза в день в течение еще 12 недель. Лечение бозентаном привело к значительному увеличению пройденной за 6 мин дистанции по сравнению с исходной (в среднем на 91±15 м; p<0,001). ФК по NYHA также значительно улучшился: через 16 недель у 80% он снизился до I или II. Терапия бозентаном сопровождалась также значительным улучшением сердечного индекса (+0,9±0,2 л/мин/м²; p<0,001) и сопротивления легочных сосудов (–305±54 дин/с/см⁻⁵; p<0,001). Таким образом, бозентан значительно улучшал переносимость физической нагрузки, ФК, гемодинамику и качество жизни и не влиял на контроль ВИЧ-инфекции. Эти данные подтверждают эффективность бозентана в лечении ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов [29].

Кроме этого, у детей в возрасте от 2 до 11 лет изучена безопасность бозентана – данные постмаркетингового исследования (Европейская программа исследования выживаемости пациентов с ЛАГ).

Полученные результаты показали сравнимый профиль безопасности у взрослых и детей с более низкой частотой повышения уровня аминотрансфераз у детей; подтвердили важность ежемесячного мониторинга функции печени [30].

Траклир показан в качестве препарата первой линии больным ЛАГ II–IV ФК, при отрицательной острой пробе на вазореактивность. При положительном тесте первоначально должны быть назначены блокаторы кальциевых каналов [31].

Бозентан назначается внутрь, максимальная концентрация в плазме достигается через 3–5 ч после приема дозы. Период полувыведения составляет около 5 ч, достигая стабильной концентрации через 3–5 дней лечения. Метаболиты экскретируются с желчью, и лишь менее 3% препарата выводится в неизменном виде с мочой [29, 32]. Из побочных эффектов особо следует отметить гепатотоксичность и тератогенность бозентана. У 11% больных возникает повышение аланинтрансаминазы и аспартаттрансаминазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой (у 2% – в группе плацебо), которое является дозозависимым и в большинстве случаев обратимым. По данным международных клинических исследований, только у 3% пациентов потребовалась отмена препарата по при-

чине повышения уровня трансаминаз. Биодоступность бозентана составляет 50% и не изменяется при длительном лечении. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Основной метаболизм происходит в печени, где из бозентана образуются три метаболита, причем только один из них обладает фармакологической активностью. Выведение активного метаболита может нарушаться у пациентов с холестазом. Концентрация метаболита в плазме крови довольно низкая. Менее 3% дозы, принятой внутрь, выводится через почки, поэтому для пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы препарата. Рекомендуется ежемесячно контролировать уровни трансаминаз и билирубина в крови для оценки безопасности терапии и при необходимости корректировать дозу [33]. Отмена бозентана приводила к нормализации печеночных ферментов. Существует риск отсутствия контрацептивного эффекта при одновременном приеме оральных контрацептивов и бозентана. По этой причине женщины детородного возраста должны пользоваться дополнительными или альтернативными методами контрацепции во время приема бозентана, чтобы избежать возможного тератогенного эффекта. Противопоказаниями к назначению бозентана являются беременность, лактация, гиперчувствительность, выраженные нарушения функции печени, сопутствующая терапия циклоспорином А. Прием бозентана не вызывает иммуноаллергических реакций или гемолиза, не оказывает токсического влияния на костный мозг [34]. Резкая отмена бозентана не сопровождается синдромом отмены [35]. Совместное применение бозентана с циклоспорином (вследствие повышения концентрации бозентана) и глибуридом (гепатотоксичный эффект) абсолютно противопоказано. С целью уменьшения риска нежелательного воздействия на печень рекомендуется назначать бозентан в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки на 4 недели с последующим увеличением дозировки при отсутствии динамики печеночных трансаминаз [36]. Оценка эффективности препарата должна осуществляться не ранее чем через 8 недель терапии и не ранее чем через 4 недели приема препарата в дозе 125 мг 2 раза в сутки. В случае отсутствия улучшения или при отрицательной динамике состояния больного (например, при уменьшении дистанции 6-MTX не менее чем на 10% по сравнению с исходным) следует рассматривать возможность альтернативного лечения (хотя в некоторых случаях положительный эффект наблюдался при более длительном приеме бозентана или при увеличении его дозировки до 250 мг 2 раза в сутки). В случае необходимости отмена препарата производится постепенно с одновременным назначением других лекарственных средств. Помимо гепатотоксичности, частыми побочными эффектами бозентана являются головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. У части больных бозентан может вызывать развитие анемии и задержку жидкости. Антагонисты эндотелиновых рецепторов могут вызывать тестиккулярную атрофию и стерильность у мужчин, поэтому необходим контроль спермограммы.

Взрослым лечение бозентаном начинают с 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель с последующим увеличением дозы препарата до 125 мг 2 раза в день.

Существуют другие препараты этого класса, в числе которых относительно селективные ингибиторы эндотелиновых рецепторов типа А – ситаксентан и амбризентан. Эффективность *ситаксентана* у пациентов с ИЛАГ, а также при ЛАГ на фоне склеродермии и ВПС была продемонстрирована в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (STRIDE 1 и STRIDE 2) [37], а также в нескольких открытых проспективных клинических испытаниях [38]. В первом из них 178 больных с ИЛАГ, ЛАГ на фоне заболеваний соединительной ткани или ВПС (II–III ФК) были рандомизированы в три группы: ситаксентан в дозах 100, 300 мг и плацебо. В результате 12-недельной терапии ситаксентаном в обеих дозах у больных достоверно по сравнению с плацебо улучшались толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры, клинические исходы. Причем динамика теста 6-MTX, общего ЛСС и сердечного выброса к 12-й неделе наблюдения на фоне терапии ситаксентаном в дозах 100 и 300 мг была достоверной и сопоставимой. Однако в группе ситаксентана 300 мг более чем трехкратное повышение уровня трансаминаз отмечено у 9,5% больных, при применении 100 мг – не наблюдалось вовсе. Препарат может вызывать снижение уровня гемоглобина, повышение МНО вследствие ингибирования CYP2C9 – основного печеночного изофермента, ответственного за метаболизм варфарина, что требует коррекции дозы последнего.

Исследование STRIDE-2: 245 больных в возрасте 12–78 лет с различными формами ЛАГ, получавших терапию вазодилататорами, диуретиками, сердечными гликозидами, кислородом, в течение 18 недель рандомизированно получали плацебо, ситаксентан 50 и 100 мг (двойным-слепым методом) или бозентан 62,5 мг дважды в сутки с увеличением дозы через 4 недели лечения до 125 мг дважды в сутки (открыто). Если в группе плацебо дистанция 6-MTX уменьшилась на 6,5 м, при терапии ситаксентаном 50 мг недостоверно увеличилась на 18 м, то в группах, получавших ситаксентан 100 мг или бозентан, дистанция возрастала на 25 ($p=0,03$) и 23 м ($p=0,05$) соответственно. Достоверная положительная динамика ФК имела место только в группе ситаксентана 100 мг. Ситаксентан обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме (более 90%) и длительным действием (период полувыведения – 10 ч). В 2007 г. ситаксентан в дозе 100 мг один раз в сутки рекомендован для лечения больных ЛГ III ФК с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Суточная доза ситаксентана составляет 100–300 мг, амбризентан назначается в дозах 1–5 мг/сут. Спектр побочного действия у этих препаратов в целом такой же, как и у бозентана, однако они характеризуются меньшей гепатотоксичностью [39].

Ситаксентан был зарегистрирован для лечения ЛАГ в странах Евросоюза и в Канаде, но впоследствии был изъят из продажи по всему миру. Все клинические испытания этого лекарства были остановлены для защиты безопасности пациентов после того, как стало известно о двух случаях смерти пациентов после внезапной острой печеночной недостаточности.

Амбризентан (волибрис – АРЭ, производимый в стра-

нах Европейского союза и в ряде других стран компанией GlaxoSmithKline – GSK и в США под названием Letairis компанией Gilead Sciences Inc) в 2007 г. одобрен FDA США и в 2011 г. в России для лечения больных ЛАГ (II–III ФК) в дозах 5 и 10 мг для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. Амбризентан – несульфонамидный селективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа А (ET_A), относящихся к классу пропановой кислоты. Эффективность и безопасность амбризентана оценивали в серии рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследований применения препарата для лечения ЛАГ (ARIES).

В 2004 г. было проведено два 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (ARIES-1 и ARIES-2) для оценки безопасности и эффективности амбризентана у 394 больных ЛАГ. Препарат в дозах 2,5; 5,0 и 10,0 мг получал 261 больной, плацебо – 132 пациента [40]. Лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции 6-МТХ, имевшим к 12-й неделе терапии дозозависимый характер: 2,5 мг – на 31 м, 5,0 и 10,0 мг – на 51 м. В группе амбризентана время до клинического ухудшения было достоверно увеличено, но разница не зависела от дозы.

В исследовании ARIES-1 было показано значительное улучшение ФК у больных, получавших амбризентан по сравнению с группой контроля, а в исследовании ARIES-2 показано сходное улучшение, но без статистической значимости. У пациентов, получавших амбризентан в дозах 2,5; 5 и 10 мг, отмечалось значительное снижение концентрации натрийуретического пептида типа В (у 29, 30 и 45% соответственно). В исследовании ARIES-2 установлено улучшение качества жизни по шкале физического функционирования SF-36. В результате проведенной терапии стабилизировалось состояние больных, уменьшилась потребность в трансплантации, предсердной сектостомии, госпитализациях по поводу прогрессирования ЛАГ.

Исследование ARIES-E – продолжение исследований ARIES-1 и ARIES-2, в которых все пациенты, завершившие участие или выбывшие вследствие несоответствия критериям участия, могли продолжить монотерапию амбризентаном в течение еще двух лет [41]. Эффективность терапии оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы, индексу одышки Борга, ФК, долгосрочной выживаемости и времени до клинического ухудшения состояния. При длительном наблюдении за 383 больными, получавшими амбризентан, 95% больных сохраняли жизнь в течение года, причем 94% продолжали принимать препарат. Самыми частыми событиями клинического ухудшения была госпитализация (n=76), смерть (n=42) и добавление к терапии простациклина (n=34). Кроме этого, констатировано улучшение таких показателей, как среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс, резистентность легочных сосудов и фракция выброса правого желудочка сердца [41].

ARIES-3 – долгосрочное, открытое, несравнительное, многоцентровое исследование, при котором оценивали эффективность и безопасность амбризентана у пациентов 1, 3, 4 и 5-й групп ЛАГ [42]. Всего в исследование было

включено 224 пациента, которые принимали по 5 мг амбризентана в день в течение 24 недель. В отличие от аналогичных исследований, пациентов не исключали, если они принимали другие препараты для лечения ЛАГ (эпопростенол, илопрост, силденафил). Переносимость физических нагрузок была значительно выше у пациентов, получавших базисную терапию силденафилом, простациклином и амбризентаном в режиме монотерапии. После 24 недель терапии концентрация натрийуретического пептида типа В снизилась на 26%, индекс одышки Борга на 0,5, а ФК значительно улучшился.

Из побочных эффектов наиболее часто отмечались периферические отеки (6%), заложенность носа (4%), синуситы (3%), приливы (3%), сердцебиение (3%), назофарингит (2%), боли в животе (2%), запоры (2%), головная боль (1%). У 0,8% больных в течение 12 недель лечения и у 2,8% при годовичном наблюдении на фоне терапии амбризентаном отмечено более чем трехкратное повышение уровня трансаминаз. Эти показатели следует определять перед началом терапии, а затем ежемесячно. Прием препарата не требовал коррекции дозы варфарина [42].

Амбризентан показан для лечения взрослых пациентов с ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам, облегчения симптомов ЛАГ и увеличения периода времени до ухудшения клинической картины.

Клинический профиль амбризентана (селективный АЭР в отношении эндотелиновых рецепторов типа А) у взрослых сопоставим с таковым у других пероральных препаратов направленного действия, однако он обладает потенциально важными преимуществами. Амбризентан принимается один раз в сутки, что способствует лучшей приверженности лечению. Отмечено, что у амбризентана отсутствует значимый гепатотоксический эффект, и имеется низкий риск лекарственного взаимодействия. При терапии амбризентаном не требуется ежемесячно проводить аминотрансферазные тесты, вести мониторинг риска поражения печени.

Результаты анализа базы данных TRAX (the Tracleer Excellence database) показали, что риск повышения уровня аминотрансфераз при применении бозентана у детей ниже в сравнении со взрослыми [43]. Тем не менее, риск гепатотоксичности при использовании амбризентана у взрослых невысок, и в случае подтверждения безопасности препарата у детей это может быть полезным с клинической точки зрения. Дети, как и взрослые с ЛАГ, часто нуждаются в применении большого количества сопутствующей терапии. Низкий риск лекарственного взаимодействия и удобный однократный за сутки режим дозирования амбризентана являются важными факторами, облегчающими лечение этого сложного заболевания. В России амбризентан одобрен для лечения только взрослых больных, страдающих ЛАГ.

Алгоритмы лечения ЛАГ у детей получены из клинических исследований взрослого населения и из клинической практики, но опыт лечения детей ограничен. По данным проведенного ретроспективного анализа, 86 последовательно выявленных детей с ЛАГ, получавших бозентан, – дети с ИЛАГ или наследственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с ВПС или заболеваниями соединительной тка-

ни. Дети начали лечение бозентаном в период с мая 2001 г. по апрель 2003 г. и наблюдались в двух третях педиатрических центров (параллельно производился сбор данных на пациентов до 2006 г.): 86 детей (37 мужского пола, 49 женского пола) в возрасте 11 ± 5 лет с ИЛАГ и наследственной ЛАГ ($n=36$), ЛАГ, связанной с врожденными пороками сердца ($n=48$), или ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани ($n=2$). Из общего числа детей 42 получали бозентан в качестве монотерапии, а 44 – в комбинации с ранее назначенными внутривенными инфузиями эпопростенола или подкожным введением трепростинила. Медиана периода наблюдения составила 39 мес. (интервал 2-60 мес.). В течение периода наблюдения 34 (40%) пациента получили дополнительно хотя бы один ЛАГ-специфический препарат. В конце сбора данных 25 (29%) пациентов продолжали принимать бозентан, 43 (50%) прекратили его прием, 11 (13%) умерли на фоне терапии бозентаном и 7 больных выбыли из наблюдения.

За 4 года наблюдения частота прогрессирования заболевания на фоне приема бозентана составила 54%, а выживаемость – 82%. Факторами риска, влияющими на выживаемость детей, были ФК и индекс легочного сосудистого сопротивления.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что антагонисты рецепторов эндотелина эффективно повышают переносимость физических нагрузок, снижают риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения и выживаемость больных с легочной артериальной гипертензией.

Литература

- Moledina S., Hislop A., Foster H. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study // *Heart*. – 2010. – Vol. 96, Issue 17. – P. 1401–1406.
- Krum H. New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23(10). – P. 724–730.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173(9). – P. 1023–1030.
- Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61. – P. 227–237.
- Nootens M., Kaufmann E., Rector T. et al. Neurohormonal activation in subjects with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 1581–1585.
- Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 1219–1263.
- Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S. et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121(1). – P. 20–25.
- Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К. и др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии // *Тер. архив*. – 2010. – № 11. – С. 1–4.
- Peacock A., Keogh A., Humbert M. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening // *Cur. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Suppl. 1. – P. S1–S9.
- Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39. – P. 589–596.
- 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. – Vol. 358(9288). – P. 1119–1123.
- Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346(12). – P. 896–903.
- Ahmadi-Simab K., Lamprecht P., Hellmisch B. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) with oral endothelin-receptor antagonist bosentan in systemic sclerosis: BREATHE-1 trial and clinical experience // *Rheumatol.* – 2004. – Vol. 63(6). – P. 495–497.
- 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. – Vol. 358(9288). – P. 1119–1123.
- Galie N., Rubin L.J., 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, Jun. 21. – Vol. 371(9630). – P. 2093–2100.
- Denton C.P., Humbert M., Rubin L. et al. 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, Oct. – Vol. 65(10). – P. 1336–1340.
- McLaughlin V.V. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006, Sep. – Vol. 36, Suppl. 3. – P. 10–15.
- Bonderman D., Nowotny R., Skoro-Sajer N. et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Chest*. – 2005, Oct. – Vol. 128(4) – P. 2599–2603.
- Горбатов Ю.Н., Ленъко Е.В., Иванов С.Н. и др. Выбор алгоритма ведения взрослых больных с врожденными дефектами перегородок сердца, открытым артериальным протоком // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2011. – № 1. – С. 84–92.
- Galie N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Circulation*. – 2006, Jul. 4. – Vol. 114(1). – P. 48–54.
- Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006, Nov. 1. – Vol. 174(9). – P. 1034–1041.
- Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S. et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension // *Circulation*. – 2010, Jan. 5. – Vol. 121(1). – P. 20–25.
- Galie N., Rubin L.J., Hoeper M.M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 2098–2100.
- Gan C.T., McCann G.P., Marcus J.T. et al. NTproBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2006, Dec. – Vol. 28(6). – P. 1190–1194.
- Barst R.J., Ivy D., Dingemans J. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. –

- Vol. 73(4). – P. 810–815.
26. Akagi S., Matsubara H., Miyaji K. Additional effects of bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension already treated with high-dose epoprostenol // *Circ. J.* – 2008, Jul. – Vol. 72(7). – P. 1142–1146.
 27. Иванов С.Н., Горбатов Ю.Н., Волкова Т.Г. и др. Опыт диагностики и лечения детей с легочной артериальной гипертензией // *Оренбургский медицинский журнал.* – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 49–50.
 28. Sitbon O., Gressin V., Speich R. et al. Haemodynamic and clinical improvement with bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection // *European Society of Cardiology Congress.* – Vienna, Austria, 30 August – 3 Sept. 2003. – Abstract No. 2568.
 29. ACCF/AHA 2009. Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2250–2294.
 30. Berger R., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 537–546.
 31. Мартынюк Т.В. Первые Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.* – 2007. – № 4. – С. 45–51.
 32. Диагностика и лечение легочной гипертензии // *Российские рекомендации.* – М., 2007. – 32 с.
 33. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension // *N. Eng. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1425–1436.
 34. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 2002, Mar. 21. – Vol. 346(12). – P. 896–903.
 35. Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии // *Consilium Medicum* – 2003. – Т. 5, № 5 – С. 293–300.
 36. Suntharalingam J., Hodgkins D., Cafferty F.H. et al. Does rapid dose titration affect the hepatic safety profile of Bosentan? // *Vascular Pharmacology.* – 2006, Jun. – Vol. 44(6). – P. 508–512.
 37. Barst R.J., Langleben D., Badesch D. et al. STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006, May 16. – Vol. 47(10). – P. 2049–2056.
 38. Benza R.L., Barst R.J., Galie N. et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival // *Chest.* – 2008, Oct. – Vol. 134(4). – P. 775–782.
 39. McGoon M.D., Frost A.E., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities // *Chest.* – 2009, Jan. – Vol. 135(1). – P. 122–129.
 40. Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan in pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2 // *Circulation.* – 2008, Jun. 10. – Vol. 117(23). – P. 3010–3019.
 41. Oudiz R.J., Galie N., Olschewski H. et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1971–1981.
 42. Badesch D.B., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension // *Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 30. – P. 93–99.
 43. Beghetti M., Hoepfer M.M., Kiely D.G. et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2–11 years with pulmonary arterial hypertension: results from the European post-marketing surveillance program // *Pediatr. Res.* – 2008. – Vol. 64(2). – P. 200–204.

Поступила 06.05.2014

Сведения об авторах

Иванов Сергей Николаевич, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, главный детский кардиолог ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: ivanov7478@rambler.ru

Волкова Тамара Георгиевна, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

Волков Рэм Валерьевич, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог Государственной Новосибирской областной клинической больницы.

Адрес: 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130.

Хрусталева Юлия Александровна, врач кардиолог, заочный аспирант ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

Ефименко Валентина Геннадьевна, ординатор-кардиолог ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.