

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Мартынюк Т.В.*, Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

ФГУ РКНПК, Институт Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова, Отдел системных гипертензий

Стандартная терапия больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) на протяжении целого ряда лет была представлена такими лекарственными препаратами, как антагонисты кальция, антикоагулянты, диуретики, инотропные средства. Однако их применение часто не позволяло предотвратить прогрессирование заболевания, продлить жизнь больных, существенно улучшить ее качество.

В последнее десятилетие наметился значительный прогресс в лечении больных с ЛАГ, связанный с современными представлениями о патофизиологии заболевания и ключевой роли в ней дисфункции эндотелия как причины ремоделирования мелких легочных артерий и артериол [1]. Эндотелиальные клетки (ЭК) продуцируют вазоактивные вещества и могут связывать, усиливать сигналы, действующие на сосудистый тонус, вызывать клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [2].

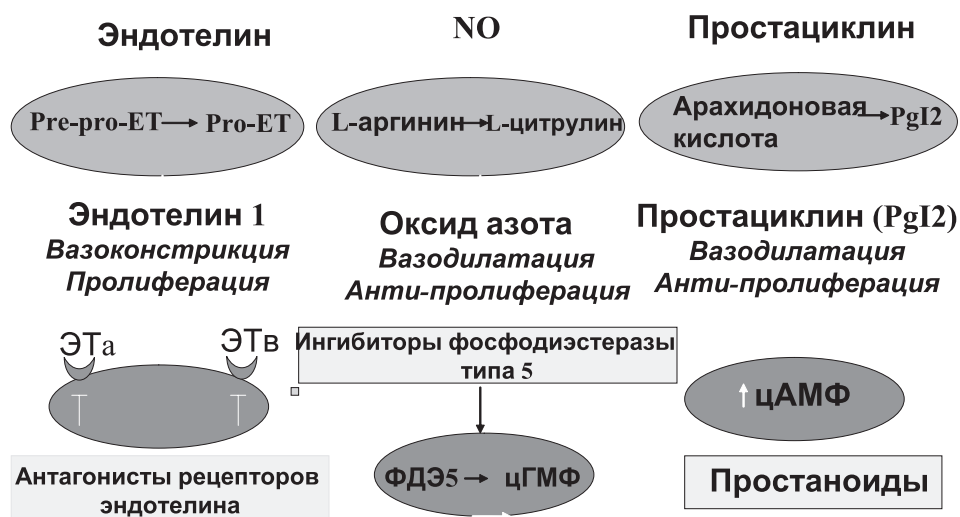
Как видно на рис. 1, при ЛАГ можно определить три патогенетических пути, а, значит, три потенциальные мишени для воздействия лекарственных препаратов: простацikliновый путь, на который воздействуют аналоги простацikliна — простаноиды;

оксид азота, синтез которого увеличивают ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 и, наконец, блокада связывания эндотелина-1 (ЭТ-1) со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток с помощью антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) [3].

Важно подчеркнуть, что из перспективных классов препаратов в нашей стране для лечения больных с ЛАГ одобрен единственный представитель класса АРЭ — бозентан (Траклир, "Actelion", Швейцария). В то же время активно пополняется доказательная база по применению других АРЭ у больных с ЛАГ. Поэтому представляется целесообразным обобщить данные об эффективности АРЭ с точки зрения их сравнительного анализа.

Семейство эндотелинов представлено тремя изопептидами, состоящими из 21 аминокислоты — ЭТ-1, эндотелина-2, эндотелина-3, среди которых только первый играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса. ЭТ-1 является наиболее мощным из известных в настоящее время вазоконстриктивных веществ [2].

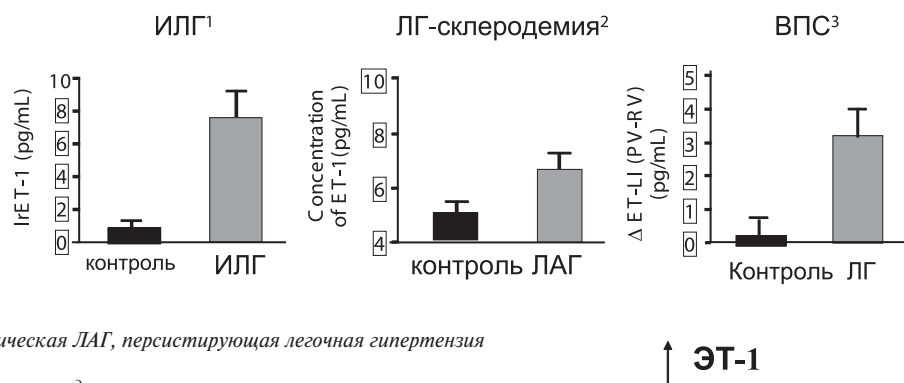
В 1988 г. при изучении нуклеотидной последовательности ДНК препроэндотелина было показано, что синтез ЭТ-1 связан с необычным протеолитичес-



Адаптировано: M. Humbert et al. N Engl J Med 2004; 351: 1425-36

Рис. 1. Основные мишени терапии.

¹Stewart DJ et al. *Ann Inter Med* 1991; 114:464-9.
²Vancheeswaran R et al. *J Rheum* 1994; 21:1838-44.
³Yoshibayashi M et al. *Circulation* 1991; 84:2280-5.



- Идиопатическая ЛАГ, персистирующая легочная гипертензия
- ЛГ-СЗСТ
- Эйзенменгера синдром
- Митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность
- ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких
- Высокогорная легочная гипертензия, синдром апноэ во сне
- Легочная гипертензия после кардиохирургических вмешательств

Рис. 2. Уровни ЭТ-1 в плазме крови повышены при ЛАГ.

ким процессом. По химической структуре активный пептид ЭТ-1 сходен с высокотоксичным ядом змеи семейства Atractaspis сарафотоксином — эндогенным модулятором потенциал-зависимых натриевых каналов [4]. Кроме того, ЭТ-1 обладает широким спектром патологических эффектов, в частности, вызывает гипертрофию и гиперплазию различных клеток, пролиферацию фибробластов, избыточную продукцию внеклеточного матрикса, воспалительный процесс, продукцию вазоактивных веществ (простациклин, оксид азота (NO), факторов, активирующих тромбоциты [4].

На роль ЭТ-1 в патогенезе легочной гипертензии различной этиологии указывают значительно повышенные его уровни в плазме крови больных, в также его повышенная экспрессия в легочной ткани [2,5]. Повышенная продукция ЭТ-1 показана как у больных с первичной (идиопатической) ЛАГ (ИЛАГ), так и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, врожденными пороками сердца (ВПС) и т. д. (рис. 2). При анализе соотношения уровней ЭТ-1 в крови, взятой из желудочков сердца у больных с ИЛАГ, был выявлен существенный градиент его концентрации по сравнению с контролем, что указывает на нарушенный клиренс и/или повышенную легочную продукцию ЭТ-1 [1,2].

Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет связывания с двумя типами рецепторов — типа А (ЭТА), которые локализируются на гладкомышечных клетках (ГМК) и типа В (ЭТВ), локализующимися на ГМК и эндотелиальных клетках [4]. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации, гипертрофии сосудистой стенки. Активация ЭТВ-рецепторов эндотелиальных клеток способствует высвобождению вазодилатиру-

ющих медиаторов (NO, простациклин), антипролиферативному эффекту, повышению клиренса ЭТ-1 в легких [2].

Активация системы ЭТ-1 у больных с ЛАГ является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих оба типа рецепторов — ЭТА и ЭТВ — или исключительно ЭТА-рецепторы.

Бозентан — неселективный АРЭ, способный связываться с обоими типами рецепторов (ЭТА и ЭТВ). Этот первый препарат из класса АРЭ для приема внутрь дважды в день был одобрен для лечения больных с ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания [6]. В настоящее время бозентан рекомендован для лечения больных ЛГ с III ФК (функциональный класс) в соответствии с классификацией ВОЗ в Европе, США, Канаде и IV ФК в США, Канаде. В нашей стране с конца 2006г. бозентан рекомендован для лечения больных с ЛАГ для повышения переносимости физических нагрузок, замедления темпов прогрессирования заболевания.

В экспериментальных работах на биологических моделях ЛАГ, применение бозентана приводило к уменьшению общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС), регрессу гипертрофии и сосудистой стенки и правого желудочка, уменьшению содержания коллагена в легочной ткани, уменьшению воспалительных реакций [7].

В табл.1 суммированы результаты ряда рандомизированных исследований по применению бозентана у больных ЛАГ различного генеза, которые доказали его способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс (ФК), гемодинамические и эхокардиографические параметры, а также прогноз больных.

Таблица 1

Бозентан при ЛАГ: клинические исследования

Исследование	Кол-во пациентов	Дизайн	Результаты
Исследование 351	32	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 12 недельное, ИЛАГ + ЛАГ СЗСТ	6 МТХ + 76 метров, СИ +1,0 л/мин/м ² ОЛСС на 415 в сравнение с плацебо
BREATH-1	213	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недельное, ИЛАГ + ЛАГ СЗСТ	6 МТХ + 44 м (p < 0,001), улучшение по ФК (ВОЗ), достоверное увеличение времени до клинического ухудшения
BREATH-2	33	+ Pgl ₂ Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недельное, тяжелая ЛАГ	ОЛСС: 36% с бозентаном, 22% с плацебо (p = 0,076), положительная динамика показателей гемодинамики
BREATH-3	19	Открытое исследование у детей с ЛАГ	Сходная фармакокинетика, гемодинамические улучшения, зависимость дозы от веса
BREATH-4	16	Открытое 16-недельное, ЛАГ ассоциированная с ВИЧ	Значимое улучшение симптомов, 6 МТХ и гемодинамики
BREATH-5	54	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недельное, ЛАГ синдром Эйзенменгера	6 МТХ + 53 метра, ОЛСС – 472 (p = 0,04)
BENEFIT	157	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 16 недель, ХТЛГ	Достоверное улучшение ОЛСС (-24,1%), 6 МТХ – без изменений.
EARLY	185	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 6 мес, ЛАГ II ФК	Достоверное улучшение гемодинамики, дистанции 6 МТХ, увеличение времени до клинического ухудшения.

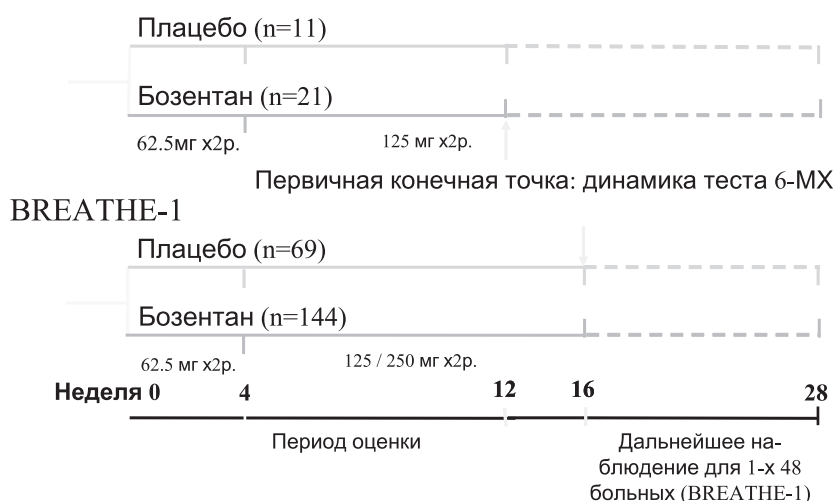
Важнейшими пилотными исследованиями по применению бозентана при ЛАГ были исследование 351 и BREATH-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy). Как видно на рис. 3, схемы рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований были подобными за исключением используемых дозировок препарата и длительности периода до оценки первичной конечной точки — динамики дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (6-МТХ). Следует отметить, что все больные с ЛАГ (ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией), включенные в исследование 351, имели III ФК (ВОЗ),

в то время как в исследовании BREATH-1 примерно 10% пациентов с ЛАГ имели IV ФК [6].

В исследовании 351 у больных с ЛАГ лечение бозентаном привело к значительному улучшению результатов 6-МТХ, увеличению дистанции, в среднем, на 71м к 12-й неделе. У больных, принимавших плацебо, отмечалось ухудшение по сравнению с исходным примерно на 6м. Таким образом, к 12 неделе лечения разница между двумя группами составила 77 метров (p=0.021).

В исследовании BREATH-1 к 16 неделе в объединенной группе пациентов, принимающих бозен-

351 исследование



Channick et al. Lancet 2001;358:1119 Rubin et al. N Engl J Med 2002;346:896

Рис. 3. Два плацебо – контролируемых исследования с бозентаном при ЛАГ.

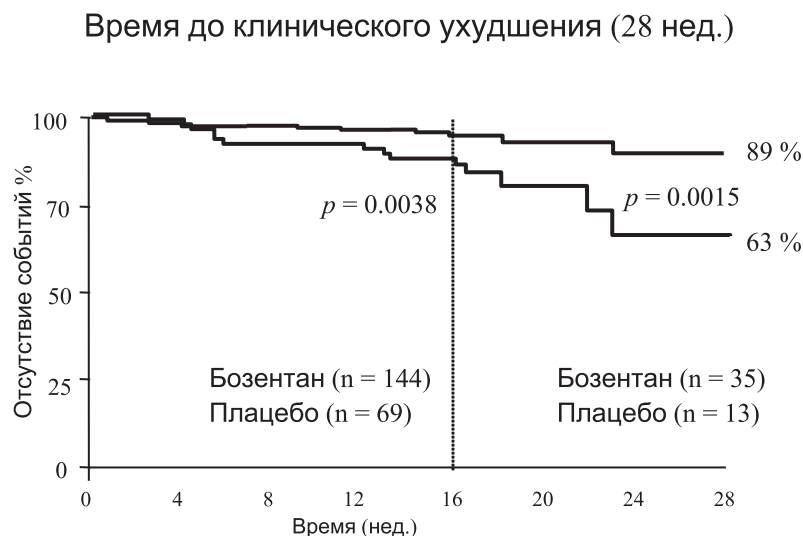


Рис. 4. Бозентан замедляет прогрессирование болезни.

тан, дистанция с 6-МХ увеличилась на 36 м. С учетом отрицательной динамики в группе плацебо (-8м), средняя разница между группами лечения составила 44м ($p < 0.001$). Наибольший прирост в дистанции 6-МХ отмечался в группе больных, получавших бозентан в дозе 250 мг $\times$ 2р (+46м), однако при этом у 14% больных более чем в три раза повышался уровень трансаминаз. На фоне лечения бозентаном в дозе 125 мг $\times$ 2 раза подобная отрицательная динамика печеночных ферментов наблюдалась только у 4% больных.

Главным итогом исследований 351 и BREATHE-1 явилось то, что бозентан достоверно увеличивает дистанцию в 6-MTX у больных с ЛАГ. Вторичные конечные точки в этих исследованиях были разными, что позволило оценить воздействие препарата на целый ряд важнейших клинически значимых параметров. В обоих исследованиях бозентан вызывал достоверное снижение, по сравнению с плацебо, индекса по Боргу, отражающего степень выраженности одышки при проведении 6-МХ, а также функционального класса (ФК) (ВОЗ) [6].

Клиническое ухудшение определялось как наступление следующих событий: смерть, трансплантация легкого, предсердная септостомия, потребность в присоединении простаноидов, госпитализация по причине ухудшения, прекращение лечения в связи с утяжелением ЛАГ. В исследовании 351 к 12 неделе наблюдения ни у одного пациента в группе бозентана не наблюдалось клинического ухудшения. Анализ соотношения пациентов, не имевших клинического ухудшения (кривые Каплана-Майера), показал, что период до клинического ухудшения значительно увеличивался у пациентов из группы бозентана (BREATHE-1) (рис. 4).

В исследовании 351 функциональное улучшение, по данным 6-МХ, у больных с ЛАГ подтверждалось

при оценке гемодинамических параметров. К 12 неделе лечения бозентан вызывал достоверное, по сравнению с исходным, снижение общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС), среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.), давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и давления в правом предсердии (ДПП), повышение сердечного индекса (СИ).

85 пациентов с ЛАГ (56 больных, получавших бозентан, и 29 — плацебо) принимали участие в подисследовании для оценки данных эхокардиографии (ЭхоКГ) исходно и через 16 недель лечения (BREATHE-1). По сравнению с группой плацебо у пациентов, принимавших бозентан, было выявлено значительное улучшение СИ (по данным доплерЭхоКГ), раннего диастолического наполнения левого желудочка, конечно-диастолической площади левого желудочка, отношения диастолических площадей правого и левого желудочков, индекса Tei . Лечение бозентаном приводило к улучшению систолической функции правого желудочка и раннего диастолического наполнения левого желудочка, уменьшению дилатации правого желудочка и увеличению размера левого желудочка. Положительная динамика показателей с доказанным прогностическим значением таких, как индекс Tei и наличие выпота в перикарде у больных с ЛАГ, подтверждает способность бозентана замедлять темпы прогрессирования заболевания [7].

Итак, в рандомизированных исследованиях 351 и BREATHE-1 было впервые показано, что у больных с ЛАГ бозентан способствует увеличению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению ФК (ВОЗ), гемодинамических и эхокардиографических параметров, а также времени до клинического ухудшения. Дополнительное открытое исследование

продемонстрировало, что эффективность бозентана сохраняется при многолетнем лечении, достоверно улучшается выживаемость больных с ЛАГ по сравнению с данными регистра Национальных Институтов здоровья (NIH) (США).

В исследовании BREATHE-2, посвященном изучению совместного применения бозентана и эпопростенола, у 33 больных с ЛАГ III-IV (ВОЗ) начинали терапию эпопростенолом 2 нг/кг/мин в течение 2 дней с титрованием дозы до терапевтической 14+2 нг/кг/мин. [8]. Через 2 дня пациентов рандомизировали для назначения траклира 62,5 мг × 2 раза ежедневно или плацебо в течение 4 недель. В дальнейшем в группе бозентана на протяжении 12 недель дозу увеличивали до 125 мг × 2 раза ежедневно. Первичной конечной точкой явилось процентное изменение ОЛСС. Кроме того, оценивалась динамика других гемодинамических параметров, результаты 6-MTX, ФК (ВОЗ), безопасность и переносимость терапии. У пациентов, получавших бозентан, отмечались более выраженные гемодинамические улучшения по сравнению с группой плацебо, но эти различия не достигали статистической значимости. У большего числа пациентов в группе бозентана улучшался ФК по сравнению с группой плацебо (59% и 46% соответственно) [3,8].

На протяжении ряда лет доказательная база по применению бозентана у больных с ЛАГ постоянно пополнялась. В исследовании BREATHE-3 было показано, что бозентан вызывал значительное улучшение гемодинамических показателей (ОЛСС, СИ, ДЛАСр.) по сравнению с исходными у детей с ЛАГ старше 8 лет во всех весовых группах [3]. Динамика 6-MTX и других показателей толерантности к нагрузкам не достигала статистической значимости. Лечение бозентаном отличалось хорошей переносимостью.

В 2003 г. появились убедительные данные, свидетельствующие об эффективности препарата у больных с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ. В открытое, неконтролируемое исследование BREATHE-4 для оценки эффективности и безопасности бозентана было включено 16 больных с ЛАГ вследствие ВИЧ-инфекции, имеющих III – IV ФК (ВОЗ) и стабильное, на протяжении последних 3 месяцев до включения в исследование, течение заболевания. Пациенты получали бозентан 62,5 мг дважды в день в течение 4 недель, а затем в дозе 125 мг дважды в день в течение 12 недель. В результате 16-недельной терапии бозентаном отмечалось значительное увеличение результатов теста 6-MX по сравнению с исходным (+91 м, $p < 0,001$), улучшение ФК (ВОЗ) у 80% пациентов на I или II. Кроме того, лечение бозентаном приводило к достоверному улучшению СИ, ОЛСС, ЭхоКГ параметров, показателей качества жизни по шкале EQ5D, которая отражает осознание пациентом своего состояния здоровья и его динамику, а также по шкале

SF-36, отражающей разнообразные аспекты физического и умственного функционирования [9]. Важно отметить, что лечение бозентаном не влияло на эффективность антиретровирусной терапии. Не наблюдалось существенных лекарственных взаимодействий между бозентаном и антиретровирусными препаратами.

В плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5 эффективность бозентана была показана у 54 больных с синдромом Эйзенменгера, продемонстрировавших к 16 неделе лечения увеличение толерантности к физической нагрузке (+53 м) и позитивные изменения гемодинамических параметров [3].

В исследовании BENEFIT (BosEntan in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) у 157 больных с хронической тромбоэмболией легочной артерии терапия бозентаном приводила к существенному снижению ОЛСС и уменьшению индекса одышки по Боргу.

Недавно было завершено проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAH patients), в котором эффективность терапии бозентаном изучалась исключительно у больных со II ФК (ВОЗ) ($n=185$) [10]. При сравнительном анализе исходных данных у пациентов, включенных в исследование EARLY с участниками исследований 351 и BREATHE-1, в среднем, дистанция в тесте 6-MX была почти на 100 м больше и составила 435 м. Однако, несмотря на умеренно выраженную клиническую симптоматику и сохранную толерантность, у больных отмечались выраженные изменения гемодинамики, указывающие на необходимость тщательной оценки функции правого желудочка даже у больных со II ФК. Первичной конечной точкой в исследовании EARLY было изменение ОЛСС и толерантности к физическим нагрузкам в тесте 6-MX. Прогрессирование заболевания оценивалось по вторичным конечным точкам: времени до клинического ухудшения и изменении ФК. Через 6 месяцев у пациентов, получавших бозентан, отмечалось высоко достоверное снижение ОЛСС по сравнению с плацебо ($p < 0,0114$). У 14% больных, принимавших плацебо, отмечалось наступление клинического ухудшения по сравнению с 3,2% в группе бозентана. В целом, снижение вероятности развития клинического ухудшения у больных, принимавших бозентан в течение полугода, составило 70%. Признаки прогрессирования ЛАГ отмечались почти у 10% больных в плацебо по сравнению с 1,1% больных, принимавших бозентан. Наряду с исследованиями 351 и BREATHE-1 исследование EARLY представляет собой еще одно проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с бозентаном, которое продемонстрировало существенное улучшение времени до клинического

Таблица 2

Фармакологические и фармакокинетические характеристики антагонистов рецепторов эндотелина

Заболевания	ИЛГ	ЛГ-СЗСТ	ЛГ-ВПС	ЛГ-ВИЧ	дети с ЛГ	ВОЗ ФК II	неопер.ТЭЛА
Время до клин. ухудшения	✓6,7					✓14	
Толерантность к нагрузкам (тест 6-MX)	✓6,7		✓11	✓9			✓15,17
Гемодинамич. параметры	✓7,13	✓4	✓11	✓9	✓8,12	✓14	✓15,18,19
ФК (ВОЗ)	✓7	✓3			✓12		✓17
Качество жизни (QoL)	✓5	✓3,5		✓9			
ЭхоКГ-параметры	✓10			✓9			

Рис. 5. Результаты терапии бозентаном больных с ЛГ*.

Обозначения: ИЛГ-идиопатическая легочная гипертензия, СЗСТ-системные заболевания соединительной ткани, ВПС- врожденные пороки сердца.

1. McLaughlin, et al. *ERJ* 2005. 2. Denton, et al. *Ann Rheum Dis* 2006. 3. Guillevin, et al. *EULAR* 2006 (TRUST). 4. Williams, et al. *Heart* 2006. 5. Keogh, et al. *J Heart Lung Transplant* 2007 (VITAL). 6. Rubin, et al. *N Eng J Med* 2002 (BREATHE1). 7. Channick, et al. *Lancet* 2001 (Study 351). 8. Barst, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2003 (BREATHE-3). 9. Sitbon, et al. *AJRCCM* 2004 (BREATHE-4). 10. Galiè, et al. *JACC* 2003 (BREATHE-1 echo). 11. Galiè, et al. *Circulation* 2006 (BREATHE-5). 12. Rosenzweig, et al. *JACC* 2005. 13. Provencher, et al. *Eur Heart J* 2006. 14. Galiè, et al. Presented at ESC 2007 (EARLY). 15. Hughes, et al. *Eur Resp J* 2006. 16. Seyfarth, et al. *Respiration* 2006. 17. Bonderman, et al. *Chest* 2005. 18. Jaïs, et al. Presented at ATS 2007 (BENEFIT). 19. Hoeper, et al. *Chest* 2005.

ухудшения. Кроме того, по сравнению с плацебо, у больных в группе бозентана наблюдалась стабилизация ФК (ВОЗ), что также указывает на замедление темпов прогрессирования заболевания.

При изучении показателей 6-MTX отмечалась лишь тенденция к улучшению ($p=0,078$), что можно объяснить достаточно сохранной исходной толерантностью к физическим нагрузкам у пациентов, включенных в исследование. В группе бозентана достоверные позитивные изменения были отмечены при изучении динамики уровня мозгового натрий-уретического пептида (МНП), показателей качества жизни. В подгруппе больных, получавших комбинированную терапию бозентаном и силденафилом, динамика была сопоставима с группой монотерапии бозентаном.

На основании результатов исследования EARLY в настоящее время бозентан одобрен в странах Евросоюза для лечения больных с ЛАГ II ФК (ВОЗ). Уникальные данные исследования EARLY подчеркивают важность ранней диагностики и незамедлительного начала терапии даже у больных с невыраженной симптоматикой, имеющих II ФК, что позволяет замедлить темпы прогрессирования заболевания. Следует отметить, что продолжается открытая программа для изучения влияния раннего начала терапии бозентаном на отдаленные исходы у больных с ЛАГ II ФК (ВОЗ).

В настоящее время доказано, что у больных с ЛАГ различной этиологии бозентан (Траклир) способен улучшать функциональный и гемодинамический статус, а также качество жизни. При этом эффект лечения является долгосрочным (рисунок 5).

Абсолютная биодоступность бозентана независимо от приема пищи составляет приблизительно 50% и при проведении длительного лечения не меняется. Рекомендуемая доза для применения внутрь составляет 125 мг. Максимальная концентрация бозентана в плазме крови достигается через 3-5 часов. Препарата метаболизируется в печени при участии ферментов цитохрома P450, CYP2C9 и CYP3A4 с образованием трех метаболитов, из которых только один обладает фармакологической активностью. Образующиеся метаболиты выделяются с желчью, только 3% выводится через почки. Бозентан тесно связывается (>98%) с белками плазмы.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при использовании бозентана включают головную боль, гиперемии лица, повышение печеночных ферментов, отеки ног. Все они были дозозависимыми.

Различия APЭ могут быть связаны как с селективностью в отношении ЭТА-рецепторов, так и с фармакологическими и фармакокинетическими особенностями. Сравнительная характеристика 3-х препаратов класса APЭ представлена в табл. 2.

Ситакзентан (Телин) – высокоселективный в отношении ЭТА-рецепторов APЭ, обладающий высокой биодоступностью при пероральном приеме (более 90%) и длительным действием (период полувыведения 10 часов). Как и бозентан, ситакзентан относится к сульфонамидному классу APЭ. В 2007г. препарат в дозе 100мг один раз в сутки рекомендован для лечения больных с ЛАГ III ФК (ВОЗ) в странах Евросоюза,

Таблица 2

Фармакологические и фармакокинетические характеристики антагонистов рецепторов эндотелина

Препараты	Бозентан	Ситакзентан	Амбризентан
Структура	Циклический сульфонамид	Амидотиофен сульфонамид	Дифенилпропионовая кислота
Селективность ЭТА:ЭТВ	30:1	6500:1	4000:1
Концентрация ЭТ в плазме	↑	↓	↑
Доза	125-250	100	5-10
Потребность в титровании дозы	да	нет	да
Время максимальной концентрации в плазме, час	3-5	1-4	1,7-3,3
Период полувыведения, час	5,4	10	15
Устойчивость концентрации, дней	3-5	6	3-4
Метаболизм	печень	печень	печень
Участие цитохрома Р450	CYP2C9 ↑, 3A4 ↑	CYP 2C9 ↓	CYP 3A4 ↑, 2C19 ↑
Лекарственные взаимодействия	Силденафил, глибенкламид, варфарин и циклоспорин А	Варфарин и цикло-спорин А	циклоспорин А

Канаде и Австралии с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам [3].

Доказательная база об эффективности и безопасности препарата у больных с ЛАГ основывается на результатах программы STRIDE (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise), включавшей три крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования: STRIDE-1, STRIDE-2, STRIDE-4, ряд неконтролируемых и длительных (до 12-24мес.) исследований [11]. В исследовании STRIDE-1 178 больных с ИЛАГ, ЛАГ на фоне заболеваний соединительной ткани или врожденных системно-легочных шунтов (II-III ФК, ВОЗ) были рандомизированы в 3 группы: ситакзентан в дозе 100мг, 300мг и плацебо (табл. 3).

В результате 12-недельной терапии ситакзентаном в дозе 100 и 300 мг один раз в сутки у больных с ЛАГ достоверно, по сравнению с плацебо, улучшалась толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры, клинические исходы. Причем динамика 6-МХ, ОЛСС и СИ к 12 неделе наблюдения как на фоне терапии ситакзентаном в дозе 100, так и 300мг в сутки была достоверной и сопоставимой. Однако, при приеме ситакзентана 300мг более чем трехкратное повышение трансаминаз отмечалось у 9,5% больных, в то время как в группе ситакзентана 100мг — ни у одного больного (0%).

Исследование STRIDE-2 было посвящено оценке оптимальной дозы ситакзентана, анализу его эффективности, по сравнению с плацебо, и открытым приемом бозентана. 245 больных в возрасте 12-78 лет с ИЛАГ, ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани, резидуальной ЛАГ после хирургической коррекции дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытого артериального протока (II-IV ФК, ВОЗ), получавшие терапию вазодилататорами, диуретиками, сердечными гликозида-

ми, кислородом были рандомизированы на 18-недельный двойной слепой прием плацебо, ситакзентана 50мг, 100мг или открытый прием бозентана 62,5мг × 2раза в сутки с увеличением дозы через 4 недели лечения до 125 мг × 2раза в сутки. В группе плацебо дистанция в 6-МХ уменьшилась на 6,5м, на фоне терапии ситакзентаном 50мг — недостоверно увеличилась на 18м, а ситакзентаном 100мг (p=0,03) или бозентаном (p=0,05) отмечалась положительная динамика с увеличением дистанции в тесте 6-МХ на 25м и 23м соответственно. Достоверная положительная динамика ФК имела место только в группе ситакзентана 100мг. Повышение уровня трансаминаз более, чем в три раза, по сравнению с верхней границей нормальных значений, наблюдалось у 6% больных в группе плацебо, у 5% и 3% больных, принимавших ситакзентан 50мг и 100мг и у 11% — в группе бозентана. Гепатотоксичность можно рассматривать как класс-эффект АРЭ. Изменения были обратимыми после отмены лечения.

В исследовании STRIDE 498 больных с ЛАГ были рандомизированы в три группы для приема ситакзентана в дозах 50 или 100мг и плацебо в течение 18 недель. Положительная динамика в 6-МХ отмечалась в группах больных, получавших 50 и 100мг ситакзентана по сравнению с плацебо. Однако существенной разницы между группами активной терапии не наблюдалось,

Оценка долгосрочных эффектов (до 12 мес.) ситакзентана проводилась у относительно небольшого числа больных. Кроме того, в подгруппе больных с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца не было продемонстрировано клинически значимого улучшения в 6-МХ. В группе больных с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, эффект на толерантность к физическим нагрузкам был сопоставим с группой ИЛАГ.

Таблица 3

Результаты важнейших исследований с АРЭ

Препараты	Бозентан		Ситакзентан		Амбризентан	
Исследование	Study 351 (n=20)	BREATH-1 (n=251)	STRIDE-1 (n=178)	STRIDE-2 (n=185)	ARIES-1 (n=202)	ARIES-2 (n=252)
Дизайн	Плацебо/ Бозентан	Плацебо/ Бозентан 250 Бозентан 500	Плацебо/ Ситакс 100 Ситакс 300	Плацебо Ситакзентан 50 Ситакзентан 100 Бозентан	Плацебо Амбризентан 5 Амбризентан 10	Плацебо Амбризентан 2,5 Амбризентан 5
Длительность, нед	12	16	12	18	12	12
6 МТХ, м исходно	360	330	398	337	341	348
Динамика дистанции 6 МТХ, м	+76, p = 0.021	+44, p < 0.001	100/300mg: +35/+33, p < 0.01	50 mg: NS 100 mg: +31.4, p = 0.03	5mg: +30.6, p = 0.0084 10mg: +51.4 p = 0.0001	2.5mg: +32.3, p = 0.0219 5mg: +59.4 p = 0.0002
Улучшение ФК, %	9/43 p = 0.0039	30/43/41 p = 0.0407	15/29/30 p < 0.02	100 mg: p < 0.04	НД	НД
Клиническое ухудшение, %	27/0	14/5/4	5/0/2	10/6/4/9	7/4	13/8
Время до клинического ухудшения	↑	↑	НД	НД	НД	↑

Прием ситакзентана наиболее часто сопровождался следующими побочными эффектами: головная боль, периферические отеки, тошнота, заложенность носа, головокружение [11].

Амбризентан (летаирис, волибрис)- несульфонамидный селективный АРЭ в 2007г. был одобрен Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных с ЛАГ (II-III ФК, ВОЗ) в дозе 5 и 10мг для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания [12]. В 2008г. препарат был одобрен для лечения ЛАГ (II-III ФК, ВОЗ) в странах Евросоюза.

В 2004г. были инициированы два 12-недельных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования ARIES-1 и ARIES-2 (Ambrisentan in PAH- a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) для оценки безопасности и эффективности амбризентана у 393 больных с ЛАГ (табл. 3). Препарат в дозах 2,5, 5 и 10мг получал 261 больной, плацебо – 132 пациента. Лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции в 6-МХ. Причем позитивная динамика отмечалась через 4 недели терапии независимо от дозы амбризентана. К 12 неделе улучшение в тесте 6-МХ имело дозозависимый характер: при лечении амбризентаном 2,5мг (+31м), 5 и 10мг (+51м). На фоне терапии стабилизировалось состояние больных с ЛАГ, уменьшалась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализа-

циях по поводу прогрессирования ЛАГ. При длительном наблюдении в рамках открытого исследования за 383 больными, получавшими амбризентан, 95% больных остались в живых в течение 1 года и 94% продолжали принимать препарат [12].

Из побочных эффектов наиболее часто отмечались периферические отеки, заложенность носа, синуситы, приливы, сердцебиение, назофарингит, головная боль. У 0,8% больных в течение 12 недель лечения и 2,8% при годичном наблюдении на фоне терапии амбризентаном отмечалось более чем трехкратное повышение трансаминаз. В настоящее время более 300 пациентов участвуют в длительных, до 3-х лет, исследованиях с амбризентаном.

Бозентан, амбризентан и ситакзентан обладают разными фармакологическими и фармакокинетическими особенностями, что отражается в клинически значимых различиях, касающихся метаболизма самого препарата и лекарственных взаимодействий, в том числе при их назначении в составе комбинированной терапии больным с ЛАГ. Например, как показали фармакокинетические исследования при взаимодействии бозентана и силденафила, концентрация последнего в плазме крови уменьшается почти на 50%, концентрация же бозентана, напротив, увеличивается на 50% [3]. Теоретически можно было бы предположить, что совместное применение препаратов приведет к снижению концентрации силденафила до субтерапевтических и вызовет гепатотоксический эффект бозентана. Однако в результате клинических наблюдений, в том числе в рамках ран-

доминированных исследований, наблюдалась хорошая переносимость и клиническая эффективность комбинации бозентан-силденафил. Для амбризентана и ситакзентана подобные лекарственные взаимодействия с силденафилом не характерны.

Бозентан частично индуцирует систему цитохрома P450, увеличивая метаболизм варфарина, что требует увеличения его дозы. Напротив, ситакзентан ингибирует изоэнзим CYP2C9. У здоровых добровольцев ситакзентан увеличивал период полувыведения варфарина в 2,4 раза, что требовало уменьшения дозы варфарина почти на 80%. Амбризентан с варфарином лекарственных взаимодействий не имеет [12].

Таким образом, АРЭ — это класс лекарственных препаратов для лечения больных с ЛАГ, доказавший свою клиническую эффективность и хорошую переносимость. В настоящее время не вызывает сомнений, что главные различия препаратов из класса АРЭ связаны не столько с их селективностью, сколько с фармакологическими характеристиками и особенностями метаболизма, лекарственными взаимодействиями, кратностью приема, частотой побочных эффектов.

В большинстве исследований с АРЭ оценивался эффект 12-16-недельной терапии. Для детального

сравнительного анализа препаратов крайне необходимы результаты длительных наблюдений, а пока они ожидаются особый, интерес представляет недавно стартовавший проект Comparison of Endothelin Receptor Antagonist therapy in routine care (CompERA), который проводится в странах Евросоюза для регистрации случаев эффективного и безопасного применения тех или иных АРЭ, смены одного препарата из этого класса на другой с целью оптимизации терапии и установления, в дальнейшем, возможных различий представителей этого класса препаратов.

В нашей стране для лечения больных с ЛАГ зарегистрирован неселективный АРЭ — бозентан, единственный из АРЭ, доказавший свою способность улучшать ключевые гемодинамические параметры, толерантность больных к физическим нагрузкам (6-МТХ, ФК). Лечение бозентаном пролонгирует время до клинического ухудшения, позитивно влияет на клинические исходы. При длительном (3-5 лет) наблюдении для этого препарата установлен профиль безопасности. Однако в связи с высокой стоимостью лечения остро стоит вопрос лекарственного обеспечения пациентов с ЛАГ, нуждающихся в лечении.

Литература

1. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Масенко В.П. и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // Кардиология. 1997. №10. С.25-29.
2. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? // Ann Intern Med 1991;114:464-9.
3. Dupuis J, Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J 2008; 31: 407-415.
4. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension // Cardiovasc Res 2004; 61:227-237.
5. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension // N Engl J Med 1993; 328:1732-1739.
6. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med 2002;346:896-903.
7. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study // Chest 2003;124:247-254.
8. Humbert M, Barst RJ, Robbins I et al. Combination of epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // Eur Respir J 2004; 24:353-9.
9. McLaughlin VV, Sitbon O, Rubin L, et al. The effect of first-line Bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension // Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: A442.
10. Galie N, Rubin LJ, 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;371:2098-100.
11. Barst R.J. Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension // Expert Opin Pharmacother 2007;8(1):95-109.
12. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension // Am J Crit Care Med 2004; 169: A210.

Поступила 08/06 — 2009

© Коллектив авторов, 2009

121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15А

[Мартынюк Т.В. (*контактное лицо) — ст.науч.сотр., Наконечников С.Н. — ученый секретарь, Чазова И.Е. — профессор, руководитель отдела].