

DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.45-50

Антагонисты эндотелиновых рецепторов в лечении легочной артериальной гипертензии: рациональный выбор специфической терапии

Н.А.Кароли, С.И.Сажнова, А.П.Ребров[✉]

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

[✉]andreyrebrov@yandex.ru

Легочная гипертензия характеризуется стойким повышением легочного сосудистого сопротивления, приводящим к прогрессирующему нарастанию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов. В основе развития легочной гипертензии лежат структурные изменения артерий и артериол малого круга кровообращения вследствие дисфункции эндотелия. Эндотелин-1 – основной патогенетический медиатор легочной артериальной гипертензии и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективность антагонистов рецепторов эндотелина доказана в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. Несмотря на различия в активности по отношению к разным рецепторам, эффективность двойных и селективных антагонистов рецепторов эндотелина у больных легочной артериальной гипертензией сравнима. Бозентан – наиболее широко применяющийся легочный вазодилатор, улучшает переносимость физических нагрузок, снижает темпы прогрессирования заболевания. Более современные антагонисты рецепторов эндотелина – амбризентан и мацитентан – обладают преимуществами, связанными не только с их эффективностью, но и значительно лучшим профилем безопасности.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, амбризентан, мацитентан.

Для цитирования: Кароли Н.А., Сажнова С.И., Ребров А.П. Антагонисты эндотелиновых рецепторов в лечении легочной артериальной гипертензии: рациональный выбор специфической терапии. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 45–50. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.45-50

Pulmonary hypertension: reasonable selection of specific therapy

[Review]

N.A.Karoli, S.I.Sazhnova, A.P.Rebrov[✉]

V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

[✉]andreyrebrov@yandex.ru

For citation: Karoli N.A., Sazhnova S.I., Rebrov A.P. Pulmonary hypertension: reasonable selection of specific therapy. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 45–50. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.45-50

Abstract

Pulmonary hypertension is characterized with persistent increase in pulmonary vascular resistance leading to progressive worsening of right ventricular failure and death. The basis for pulmonary arterial hypertension is structural changes in pulmonary arteries and arterioles caused by endothelial dysfunction. Endothelin-1 is the main pathogenic trigger of pulmonary hypertension and potential target for therapeutic exposure. The efficacy of endothelin receptor antagonists is proved in various preclinical and clinical studies. In patients with pulmonary arterial hypertension, the efficacy of dual and selective endothelin receptor antagonists is comparable despite the varied activity against various receptors. Bosentan is the most widely used pulmonary vasodilator which improves exercise tolerance and decelerates disease progression.

Key words: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, bosentan, ambrisentan, macitentan.

Легочная гипертензия (ЛГ) – синдром, объединяющий состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризуется стойким повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), приводит к прогрессирующему нарастанию правожелудочковой недостаточности и как следствие – смерти пациентов [1–7]. В соответствии с клиническими рекомендациями 2016 г. диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца [6, 7].

Современная классификация предполагает выделение 5 типов ЛГ в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических звеньев развития [6, 7]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к редким заболеваниям и является прекапиллярным вариантом ЛГ. Являясь более узким понятием, для своего определения она требует ряда дополнительных показателей, таких как сердечный выброс, давление заклинивания легочной артерии и ЛСС [1, 8–10]. ЛАГ может быть идиопатической (ИЛАГ) или ассоциированной с другими патологическими процессами. Ассоциированными с ЛАГ заболеваниями могут быть болезни соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка), врожденные пороки сердца, портальная гипертензия. К этому типу относят также ЛГ, инициированную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и приемом некоторых лекарственных средств, а также ЛГ новорожденных и редко встречающиеся виды ЛГ – веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз.

По данным разных авторов, распространенность ЛАГ варьирует от 15–20 до 52 на 1 млн населения [1, 11, 12]. Средний возраст, в котором диагностируют ЛАГ, составляет приблизительно 50 лет: по данным регистра REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management) – $50,1 \pm 14,4$ года, по данным французского регистра – 49 ± 14 или 53 ± 16 лет в разных центрах. В то же время ЛАГ также наблюдается у новорожденных и людей старше 70 лет [8]. ЛАГ чаще выявляется у женщин, чем у мужчин: по данным регистра REVEAL, доля женщин с ЛАГ составляла 79,5% [8].

В основе развития ЛАГ лежат структурные изменения артерий и артериол малого круга кровообращения, которые возникают вследствие нарушения процессов пролиферации клеток сосудистой стенки, приводя к развитию гиперплазии интимы с гипертрофией и гиперплазией гладких мышечных клеток (ГМК) средней оболочки, утолщению адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях – фиброзным изменениям [3–8]. Ключевую роль в развитии указанных процессов играет дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазоактивными медиаторами. Эндотелиальная дисфункция проявляется нарушением синтеза сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ, таких как оксид азота и простагландин, гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ, таких как тромбоксан A_2 и эндотелин-1 (ЭТ-1). Освобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию ГМК в интиму легочных артерий. Секретция вазоактивных медиаторов с вы-

раженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния, за счет продукции простагличина и ингибитора тканевого активатора плазминогена, в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [3–8]. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток – фибробласты, эндотелиальные и ГМК [3–8, 13, 14]. В плазме крови у больных ЛАГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушается метаболизм серотонина.

Клинически ЛАГ характеризуется одышкой при физической нагрузке, ограничением физической работоспособности, развитием отеков, обмороками, сопровождается развитием прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и риском преждевременной смерти. ЛАГ относится к заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, по данным регистра Национального института здоровья США (NIH, 1981–1985), средняя выживаемость больных ИЛАГ, не получающих специфической терапии, не превышает 2,8 года [1, 6, 12]. Результаты крупных национальных регистров ЛАГ свидетельствуют о том, что летальность больных ИЛАГ и семейной/наследственной ЛАГ составляет около 15% [1, 6, 8, 15], а у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, – достигает 30% [6, 15–18].

За истекшие 10–15 лет отмечен значительный прогресс в лечении пациентов этой тяжелой категории. В клиническую практику внедрены лекарственные препараты специфической патогенетической терапии. Однако по-прежнему широко применяется поддерживающее лечение: пероральные антикоагулянты, антагонисты кальция (группа дилтиазема и нифедипина), диуретики, кислород, дигоксин и другая вспомогательная терапия. Общие рекомендации для данной категории пациентов сводятся к постоянному и аккуратному приему фармакологических препаратов и стремлению к такому образу жизни, который минимизировал бы прогрессирование болезни и снижал смертность. Поскольку чаще ЛАГ болеют женщины детородного возраста, то необходимо настоятельно рекомендовать им избегать беременностей, так как смертность при беременности у пациенток с ИЛАГ составляет 30–56% [1, 6, 16].

В настоящее время в России доступно несколько вариантов таргетной лекарственной терапии ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина – АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), аналоги простагличина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигулат), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа – ИФДЭ-5 (силденафил). Современная терапия ЛАГ является молекулярно-направленной и разработана на основе изучения трех ключевых путей ремоделирования этих сосудов, один из которых связан с действием вазоактивного вещества – ЭТ-1 [8, 19, 20].

ЭТ-1 – наиболее мощный вазоконстрикторный, длительно действующий пептид эндотелиального происхождения, который вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологических активных веществ [20–22]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 в 100 раз превышает эффект норадреналина и в 10 раз – ангиотензина II. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве основного патогенетического медиатора ЛАГ и потенциальной мишени для терапевтического воздействия. ЭТ-1 относится к семейству эндотелинов, которые присутствуют в легочной ткани, бронхоальвеолярном аппарате, легочных сосудах [20, 21]. Эндотелиальные клетки продуцируют исключительно ЭТ-1, состоящий из 21 аминокислоты, в то время как в других тканях организма образуются изоформы – ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭТ-1 образуется из предшественника – большого ЭТ под действием ЭТ-конвертирующего фермента. Его базальная продукция повышается под дей-

ствием гипоксии, а также в результате воздействия ряда вазоактивных веществ (адреналин, ангиотензин II, вазопрессин), цитокинов – трансформирующего фактора роста β , интерлейкина-1 β и тромбина. Большая часть ЭТ-1 освобождается в направлении ГМК и в меньшей степени – в просвет сосуда [21].

Эффект ЭТ-1 реализуется через специфические рецепторы 2 типов, связанные с белком G: ЕТА, которые экспрессируются преимущественно на ГМК сосудов, и ЕТВ, которые находят главным образом на эндотелиальных клетках и в меньшей степени – на ГМК и фибробластах. Секретируемый эндотелиальными клетками *de novo* под влиянием физиологических и патофизиологических стимулов ЭТ-1 опосредованно через рецепторы ЕТА вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию ГМК сосудов малого круга кровообращения, а также активацию синтеза фибробластами белков внеклеточного матрикса. Напротив, воздействуя на рецепторы ЕТВ на эндотелиальных клетках, опосредованно через увеличение продукции оксида азота и простагличина, ЭТ-1 стимулирует вазодилатацию. Подобный феномен и лег в основу разработки АРЭ с селективной блокадой рецепторов ЕТА. В ряде клинических исследований показано, что повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови и увеличение его экспрессии в ткани легких коррелируют с тяжестью ЛАГ [21].

В настоящее время эффективность неселективных и селективных АРЭ при ЛАГ доказана в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. В Российской Федерации для лечения больных ЛАГ одобрены следующие АРЭ: неселективный АРЭ бозентан, селективный антагонист рецепторов ЕТА амбризентан и тканеспецифичный неселективный АРЭ мацитентан, на фоне приема которых отмечены повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение функционального класса (ФК) ЛАГ, улучшение гемодинамических показателей и увеличение времени до наступления клинического ухудшения [21].

Первым представителем данной группы препаратов стал бозентан. С 2001 г. он был рекомендован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения больных ЛАГ с ФК III–IV (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования заболевания [21, 22]. В конце 2006 г. бозентан явился первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, одобренным Фармакологическим комитетом в нашей стране, для лечения больных ИЛАГ, ЛАГ вследствие склеродермии без выраженного фиброза легких и при синдроме Эйзенменгера для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания [21, 23]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) свидетельствуют о способности бозентана улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК (ВОЗ), гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ в сравнении с плацебо [7, 21].

В пилотном 12-недельном исследовании у 32 пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) ФК III–IV плацебо-корректированный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) в группе бозентана составил +76 м (95% доверительный интервал – ДИ 12–139; $p=0,021$) [24]. В РКИ BREATHE-1 213 пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в день в течение 4 нед, затем соответственно 125 или 250 мг дважды в день в течение 12 нед. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал прирост Д6МХ на 44 м (95% ДИ 21–67 м; $p=0,001$).

В РКИ BREATHE-5 у пациентов с синдромом Эйзенменгера ФК III бозентан в сравнении с плацебо в течение 16 нед обеспечивал снижение индекса ЛСС на $-472,0$ дин/с/см⁵ ($p=0,04$), ДЛАСр – на $-5,5$ мм рт. ст., $p=0,04$ и повышал Д6МХ на $+53,1$ м ($p=0,008$) [24]. В РКИ EARLY с применением бозентана у пациентов с ЛАГ с ФК II (ВОЗ) [ИЛАГ, наследуемая ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-аноректики, ЛАГ-врожденный порок сердца]

отмечались достоверное улучшение гемодинамики, увеличение времени до прогрессирования ЛАГ. При оценке гемодинамических параметров к 6-му месяцу лечения наблюдалось снижение ЛСС – -22,6% (95% ДИ -33,5--10,0), а также снижение риска клинического ухудшения – -77% ($p=0,01$) к 24-й неделе. Плацебо-корригированный прирост ДбМХ в группе бозентана составил +19 м (95% ДИ -33,6--10 [21]).

Таким образом, по результатам проведенных исследований, отчетливый эффект лечения наблюдается уже к 3–4-му месяцу применения препарата: увеличивается ДбМХ, уменьшается ФК ЛГ [20]. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в день с последующим увеличением дозы через 4 нед до 125 мг 2 раза в день при тщательном ежемесячном контроле ферментов печени [6, 7, 22, 24]. Эффективность оценивают через 8 нед лечения. Отменять препарат желательно постепенно, одновременно назначая другие лекарственные средства.

Побочные эффекты бозентана, выявленные в РКИ, включают нарушение функции печени с повышением уровня трансаминаз, периферические отеки, сердцебиение, боли в груди. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови у больных, получающих бозентан. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 11% больных [22]. Это увеличение дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом воздействия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке в гепатоцитах [7, 24]. Также нередки такие нежелательные реакции, как головная боль, задержка жидкости и/или периферические отеки. Бозентан может вызывать развитие анемии за счет гемодилюции, что требует контроля за уровнем гемоглобина и гематокрита [21]. Важно также, что бозентан, активируя систему цитохрома P450, взаимодействует со многими лекарственными препаратами, в частности с варфарином, в связи с чем рекомендован обязательный контроль международного нормализованного отношения в начале применения бозентана и при увеличении дозы [20]. Также необходимо отметить эмбриофетальный риск всех АРЭ и, в частности, бозентана [22].

Согласно данным, опубликованным Н.А.Шостак и соавт. (2017 г.), по результатам исследования, проведенного в 44 регионах России и включавшего 198 больных с разными вариантами ЛАГ, 68% пациентов была назначена ЛАГ-специфическая терапия. Из них 66,7% принимали 1 препарат, 31,7% – 2 и 1,6% – 3. Из больных, получавших ЛАГ-специфическую терапию, силденафил принимали 75,4% (51,1% от всей когорты), в том числе 31,2% в комбинации с бозентаном, 7,5% – с илопростом и 4,3% – с препаратом клинического исследования. Бозентан принимали 40,4% пациентов (27,4% от всей когорты), илопрост – 9,5% (6,5% от всей когорты) и 9,6% – препарат в рамках исследований (6,5% от всей когорты). Для сравнения, в американском регистре REVEAL все классы ЛАГ-специфических препаратов имеют сопоставимую частоту назначения: силденафил получали 49%, бозентан – 47%, простаноиды – 42%, илопрост – 9,7% больных. Различия в доле назначаемых препаратов связаны с лекарственным обеспечением и стоимостью препаратов в стране [20].

В настоящее время эффективная терапия ЛАГ возможна благодаря новому генерическому производному бозентана – Бозенексу (ЗАО «ИИХР», Россия). В 2016 г. в Санкт-Петербурге проводилось открытое рандомизированное перекрестное двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Бозенекс таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг [действующее вещество – международное непатентованное наименование (МНН) – бозентан] производства ЗАО «ИИХР», Россия, и Траклир таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг [действующее вещество (МНН) – бозентан] производства «Актелион Фармация Лтд.», Швейцария, с участием здоровых добровольцев. Данное исследование установило полную биоэквивалентность указанных препаратов. На сегодняшний день бо-

о о

о о

зентан остается наиболее широко применяющимся легочным вазодилататором, способствуя улучшению толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с ЛАГ [6].

Селективным антагонистом рецепторов ETA является несультфонамидный APЭ, производное пропановой кислоты – амбризентан. У амбризентана селективность в отношении ETA в 4 тыс. раз выше, чем ETB, однако клиническая значимость такой селективности сегодня не до конца изучена [22]. В 2007 г. амбризентан как первый селективный APЭ был разрешен FDA для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) в дозах 5 и 10 мг с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания [21, 22, 25]. В 2012 г. амбризентан одобрен в России для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) [21].

Препарат исследовался в пилотном и двух плацебо-контролируемых исследованиях [25]. В двух 12-недельных плацебо-контролируемых РКИ – ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) изучались эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах: 2,5 или 5 мг – в ARIES-1; 5 или 10 мг – в ARIES-2 [24, 25]. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ-СЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК. Однако большинство больных имели ФК II (ARIES-1 – 32%; ARIES-2 – 45%) или III (ARIES-1 – 58%; ARIES-2 – 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1 – 2,5%; ARIES-2 – 1,5%) и IV (ARIES-1 – 7%; ARIES-2 – 2%). Средний плацебо-корректированный прирост ДбМХ к 12-й неделе лечения (первичная конечная точка) в ARIES-1 составил +31 м ($p=0,008$) и +51 м ($p=0,001$) в группах лечения 5 и 10 мг соответственно; в ARIES-2 – +32 м ($p=0,02$) и +59 м ($p=0,001$) в группах лечения 2,5 и 5 мг амбризентана соответственно. У 280 больных, завершивших 48 нед монотерапии амбризентаном, улучшение ДбМХ составило +39 м по сравнению с исходной. В 3 группах различных дозовых режимов терапии прирост ДбМХ варьировался от +31 до +59 м. В сравнении с плацебо амбризентан не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации. В РКИ ARIES-1/2 частота фатальных исходов и потребности в госпитализации по причине прогрессирования ЛАГ существенно не различалась в группах амбризентана и плацебо.

Пациенты, завершившие ARIES-1 и 2, были включены в открытое наблюдательное исследование безопасности и эффективности амбризентана, ARIES-E (n=383). Через 2 года наблюдения пациенты, получавшие 5 и 10 мг амбризентана, продемонстрировали прирост в тесте с 6МХ соответственно +23 и +28 м. Улучшение или отсутствие отрицательной динамики по ФК ВОЗ через 2 года произошло у 79–80% пациентов, а 72% больных за период наблюдения не продемонстрировали клинически значимых событий ухудшения ЛАГ. В подгруппе из 59 пациентов, которым выполнялась катетеризация правых отделов сердца, отмечено достоверное снижение ДЛАСр, ЛСС, сердечного индекса [25].

Рекомендованная доза амбризентана составляет 5 мг 1 раз в сутки с возможным увеличением до 10 мг. Отеки являются одним из частых побочных эффектов APЭ. По данным исследований ARIES-1 и 2, они встречались у 17% пациентов, получавших амбризентан (n=261), и 11% – принимавших плацебо (n=132) [25].

Частота нарушений функции печени составляет от 0,8 до 3%, что меньше, чем при применении бозентана. В исследованиях ARIES-1 и 2 отсутствовали пациенты с повышением уровня аминотрансфераз более 3 раз верхней границы нормы. По данным ARIES-E, при длительном использовании амбризентана (период наблюдения – 2 года) риск поражения печени составляет 2% [24].

Новым двойным APЭ, созданным с целью улучшения эффективности и повышения безопасности терапии за счет тканевой специфичности, является мацитентан [21, 22, 26, 27]. Препарат имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы,

что способствует проникновению через липофильные клеточные мембраны и повышению пенетрации препарата в ткани [21]. Повышенная пенетрация в ткани за счет липофильных свойств способствует терапевтическим преимуществам, в частности удлинению периода полужизни *in vivo*, а также более мощному предотвращению аутокринно-паракринных эффектов ЭТ-1. В октябре 2013 г. неселективный APЭ мацитентан был одобрен FDA для лечения больных ЛАГ для предотвращения ее прогрессирования (смерть, потребность в назначении парентеральных простаноидов, трансплантация легких, предсердная септостомия или другое клиническое ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) на основании результатов длительного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования SERAPHIN [7, 21, 22, 27].

Пациенты (n=742), имеющие ИЛАГ или наследуемую ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции врожденного порока сердца – системно-легочных шунтов, ЛАГ-ВИЧ или вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения мацитентана 3 мг (n=250) и 10 мг (n=242) или плацебо (n=250) 1 раз в сутки в течение примерно 100 нед [24]. Комбинированной первичной конечной точкой явился период времени до развития первого клинического события, связанного с ухудшением течения ЛАГ (прогрессирование заболевания, инициация терапии парентеральными простаноидами, трансплантация легких, предсердная септостомия, или наступление фатального исхода). Прогрессирование ЛАГ устанавливалось при достижении совокупности трех критериев – снижение ДбМХ на 15% и более по сравнению с исходной величиной (результат подтверждался в 2 тестах, проведенных в различные дни в течение 2-недельного периода), ухудшение клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК, появление признаков декомпенсации правого желудочка без существенной динамики при применении пероральных диуретиков), потребность в дополнительной терапии. Применение мацитентана в дозах 3 мг [относительный риск 0,70 (97,5% ДИ 0,52–0,96; $p=0,01$)] и 10 мг [относительный риск 0,55 (97,5% ДИ 0,39–0,76; $p=0,001$)] в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30 и 45% соответственно [7, 24]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию ИФДЭ-5, пероральными или ингаляционными простаноидами. К 6-му месяцу наблюдения в группе плацебо ДбМХ уменьшилась на 9,4 м, в группах лечения мацитентаном прирост дистанции составил +7,4 м при назначении дозы 3 мг [эффект терапии +16,8 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 2,7–3,4; $p=0,01$)] и +12,5 м – при назначении 10 мг [эффект терапии +22,0 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 3,2–40,8; $p=0,008$)]. ФК улучшился по сравнению с исходным к 6-му месяцу лечения у 13% больных в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана 3 мг ($p=0,04$) и 22% – в группе 10 мг ($p=0,006$).

Из 742 пациентов у 187 была проведена катетеризация правых отделов сердца исходно и через 6 мес терапии [28]. По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение ЛСС и ДЛАСр, повышение сердечного индекса, а также снижение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

В настоящее время такие препараты, как мацитентан и риоцигуат, доказавшие свою эффективность в отношении долгосрочных исходов в рандомизированных клинических исследованиях, предложено называть препаратами II поколения в отличие от препаратов I поколения, влияющих в основном на симптоматику ЛАГ, – бозентана и сиденафила [21]. У пациентов с впервые выявленной ЛАГ мацитентан следует рассматривать как препарат первого выбора в связи с наилучшими показателями эффективности (влияние на прогноз – риск и частоту госпитализаций, риск событий заболеваемости и смертности) [21]. В исследовании SERAPHIN показано сниже-

ние риска заболеваемости и смертности у больных с впервые выявленной ЛАГ при назначении мацитентана 10 мг в сравнении с плацебо. В пользу инициации мацитентана при выборе АРЭ – лучший профиль межлекарственных взаимодействий и переносимости, а также доказанное положительное влияние на качество жизни этих тяжелых больных. Назначение генериков бозентана, напротив, может привести к клиническому ухудшению заболевания.

Терапия мацитентаном характеризуется благоприятным профилем переносимости [7]. Частота более чем 3-кратного повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. При назначении мацитентана достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина на 8 г/дл и менее наблюдалось у 4,3% больных, принимающих мацитентан 10 мг/сут. У женщин, принимающих АРЭ, рекомендована адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта [6, 7].

В 2017 г. был опубликован метаанализ сравнительной эффективности основных АРЭ (бозентана, амбризентана, ситакалентана и мацитентана) у пациентов с ЛАГ. В него вошли 10 РКИ, 2172 больных ЛАГ [29]. По данным метаанализа, все 4 препарата обладают преимуществом перед плацебо по влиянию на результат теста с 6МХ. Бозентан и амбризентан достоверно снижали риск клинического ухудшения ЛАГ в сравнении с плацебо, при этом прием амбризентана сочетался с меньшим числом значимых побочных явлений.

В настоящее время интенсивно накапливаются клинические данные в пользу стратегии переключения АРЭ – замены бозентана или амбризентана на мацитентан у пациентов с ЛАГ [21]. В работе Т.В.Мартынюк и соавт. (2016 г.) подчеркивается, что при достижении удовлетворительного клинического ответа на фоне проводимой терапии АРЭ коррекция терапии представляется дискуссионной. С одной стороны, в европейских рекомендациях 2015 г. этот вопрос не рассматривается как не имеющий обширной доказательной базы. С другой стороны, нельзя исключить, что применение генерического бозентана может привести к снижению эффективности лечения и спровоцировать развитие клинического ухудшения. В данном случае необходимо оценивать потенциальную пользу, связанную с заменой АРЭ на мацитентан, в сравнении с возможностями комбинированной терапии. Замена бозентана на мацитентан авторами рассматривается у следующих групп:

- Пациенты, принимающие комбинацию бозентана и силденафила в связи с установленным межлекарственным взаимодействием – изменением фармакокинетики и, соответственно, концентрации силденафила при совместном применении с бозентаном.
- Больные с риском межлекарственных взаимодействий.
- Пациентки, получающие гормональные контрацептивы. При приеме бозентана снижается эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов.
- Больные ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией и ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, которые имеют наихудший прогноз среди всех подгрупп ЛАГ. В связи с этим терапия таких пациентов требует использования современных улучшенных препаратов, оказывающих положительное влияние на долгосрочные исходы.

Прогрессирующий характер и неблагоприятный прогноз пациентов с ЛАГ дают основание для раннего начала и интенсивного лечения больных. Комбинированная терапия – один из путей одновременного влияния на различные звенья патогенеза ЛАГ [30]. Комбинированная терапия является важным компонентом текущей стратегии лечения ЛАГ, которая направлена на достижение низкого риска смерти. До недавнего времени клинические данные, поддерживающие комбинированную терапию, были непоследовательными и ограничивались краткосрочными исследованиями с основной конечной точкой изме-

нения в тесте 6МХ. Так, в исследовании COMPASS2 добавление бозентана к терапии силденафилом приводило к улучшению результата теста 6МХ (+22 м, $p<0,01$), однако не влияло на заболеваемость/смертность пациентов с ЛАГ [31, 32].

В настоящее время получены более надежные клинические результаты долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований. Однако необходимо отметить, что эти данные нередко противоречивы. Одной из причин, вероятно, является выбор конечной точки для оценки эффективности терапии. Так, метаанализ 15 РКИ, в которых сравнивали моно- и комбинированную терапию, свидетельствует, что комбинированная терапия снижает вероятность клинического ухудшения в период 6–12 мес [31, 32]. В то же время другой метаанализ, опубликованный в 2017 г. и включавший 32 РКИ и 6578 пациентов, не продемонстрировал достоверных различий в общей смертности и тяжелых серьезных нежелательных событий между монотерапией простаноидами, АРЭ, аналогами простаглицина, стимулятором растворимой гуанилатциклазы, ИФДЭ, их комбинированным применением и плацебо. При этом отмечается положительное влияние комбинированной терапии на переносимость физической нагрузки 16,94 м (95% ДИ 4,41–29,47; $p=0,008$) [33]. В комбинации с тадалафилом амбризентан продемонстрировал значимый эффект в снижении первичной комбинированной точки (смерть, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, прогрессирование заболевания) и неудовлетворительный долгосрочный клинический ответ по сравнению с монотерапией амбризентаном и тадалафилом [22, 25]. Результаты исследования AMBITION поддерживают применение двойной таргетной терапии амбризентаном и тадалафилом в качестве 1-й линии ведения пациентов с ЛАГ с ФК II–III по ВОЗ [22, 25].

Исследование SERAPHIN, которое оценивало влияние мацитентана на заболеваемость и смертность пациентов с ЛАГ, было первым, продемонстрировавшим, что комбинированная терапия ЛАГ может обеспечить клинически значимые долгосрочные преимущества [30]. Основываясь на результатах этого исследования, мацитентан в дозе 10 мг ежедневно разрешен более чем в 55 странах для долгосрочного ведения пациентов с ЛАГ в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами для лечения (прежде всего ИФДЭ-5 и простаноидами) при ФК II–IV [27]. В то же время по результатам исследования, опубликованного C.Vizza и соавт. (2017 г.), добавление силденафила к бозентану хорошо переносится, но не дает дополнительных преимуществ по сравнению с плацебо [34].

Таким образом, современные представления о патогенезе ЛАГ базируются на ведущей роли эндотелиальной дисфункции легочных сосудов. Проведенные клинические исследования показали, что АРЭ эффективно повышают переносимость физических нагрузок, снижают риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения и выживаемость больных ЛАГ. Сегодня на российский рынок имеется три основных препарата из группы АРЭ: бозентан, амбризентан, мацитентан. Клинические рекомендации по ЛГ 2016 г. свидетельствуют о том, что, несмотря на различия в активности по отношению к разным рецепторам, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сопоставима. Бозентан по праву считается «золотым стандартом» в лечении ЛАГ [35], является наиболее широко применяемым легочным вазодилататором, улучшает переносимость физических нагрузок, снижает темпы прогрессирования заболевания, увеличивает продолжительность и качество жизни этой тяжелой группы больных [36]. На сегодняшний день появилась возможность эффективной терапии ЛАГ с использованием отечественного генерического производного бозентана – Бозенекса (ЗАО «ИИХР», Россия). В то же время накапливаются данные о преимуществах более современных АРЭ – амбризентана и мацитентана, касающиеся не только их эффективности, но и значительно лучшего профиля безопасности.

Литература/References

- Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Пациент с тяжелым течением идиопатической легочной артериальной гипертензии: есть ли выход? *Терапевт. арх.* 2017; 9: 100–3. / Tsareva N.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. Patsient s tyazhelym techeniem idiopatcheskoy legochnoy arterial'noy gipertenzii: est' li vykhod? *Terapevt. arkh.* 2017; 9: 100–3. [in Russian]
- Humbert M, Souza R, Galie N et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev* 2012; 21 (126): 267–70.
- Galie N, Rubin LJ et al. Pulmonary Arterial Hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 12: 5–12.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 12): 40–7.
- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417–31.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu legochnoy gipertonii. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]
- Studer SM, Kingman M, Calo L et al. Considerations for optimal management of patients with pulmonary arterial hypertension: a multi-stakeholder roundtable discussion. *Am J Manag Care* 2017; 23 (Suppl. 6): S95–S104.
- Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterization. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–94.
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871–80.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–55.
- 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; 39: 589–96.
- Callahan WE, Amoroso CS. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 177–19.
- Morrell N, Adnot S, Archer S et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl. 1): 20–31.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–72.
- Simonneau G, Gatzolis G, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): 35–41.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Терапевт. арх.* 2005; 77 (12): 83–8. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Legochnaya gipertoniya pri sistemnykh zabolevaniyakh soedi-nitel'noy tkani. *Terapevt. arkh.* 2005; 77 (12): 83–8. [in Russian]
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Легочная гипертензия у больных системной склеродермией. *Клин. медицина.* 2016; 94 (12): 918–23. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Legochnaya gipertenziya u bol'nykh sistemnoy sklerodermiei. *Klin. meditsina.* 2016; 94 (12): 918–23. [in Russian]
- Моисеева О.М., Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения мацитентана при терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2017; 3: 72–7. / Moiseeva O.M., Rudakova A.V. Farmakoeconomicheskie aspekty primeneniya matsitentana pri terapii legochnoy arterial'noy gipertonii. *Terapevt. arkh.* 2017; 3: 72–7. [in Russian]
- Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. Роль антагониста рецепторов эндотелина-1 бозентана в лечении легочной гипертензии. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (10): 113–7. / Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A. The role of endothelin-1 receptor antagonist bosentan in the treatment of pulmonary hypertension. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (10): 113–7. [in Russian]
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиол. журн.* 2017; 2: 1–8. / Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Optimizatsiya spetsificheskoy terapii legochnoy arterial'noy gipertenzii: vozmozhnosti primeneniya antagonistov retseptorov endotelina. *Evrasiyskiy kardiolog. zhurn.* 2017; 2: 1–8. [in Russian]
- Ataya A, Cope J, Alnuaimat H. A Review of Targeted Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Pharmacotherapy. *J Clin Med* 2016; 5 (12): pii: E114. Review.
- Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А. и др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии.* 2011; 8 (4): 51–7. / Martynyuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal' E.A. et al. Use of the nonselective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and vision of the future. *Systemic Hypertension.* 2011; 8 (4): 51–7. [in Russian]
- Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2014; 146 (2): 449–75.
- Rivera-Lebron BN, Risbano MG. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2017; 11 (6): 233–44. DOI: 10.1177/1753465817696040
- Iglarz M, Binkert C, Morrison K et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 736–45.
- Rahaghi FF, Alnuaimat HM, Awdish RLA et al. Recommendations for the clinical management of patients receiving macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017; 38 (15): 1147–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx025
- Duo-Ji MM, Long ZW. Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 234: 90–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.092
- Jansa P, Pulido T. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s40256-017-0260-1
- Lajoie AC, Guay CA, Lega JC et al. Trial Duration and Risk Reduction in Combination Therapy Trials for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *Chest* 2017. pii: S0012-3692(17)33125-2. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.014 [Epub ahead of print]
- Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulm Circ* 2017; 7 (2): 312–25. DOI: 10.1177/2045893217710639
- Gao XF, Zhang JJ, Jiang XM et al. Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis of 32 randomized clinical trials. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 871–85. DOI: 10.2147/PPA.S133288
- Vizza CD, Jansa P, Teal S et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17 (1): 239. DOI: 10.1186/s12872-017-0674-3
- Гайсин И.Р., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С. и др. Эффективность мультидисциплинарной системы оказания помощи при легочной гипертензии. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2017; 16 (1): 82–90. / Gaysin I.R., Rychkova L.V., Gazimzyanova A.S. i dr. Effektivnost' mul'tidistsiplinarnoy sistemy okazaniya pomoshchi pri legochnoy gipertenzii. *Kardiolog. terapiya i profilaktika.* 2017; 16 (1): 82–90. [in Russian]
- Ilja M Blok, Annelieke CMJ, van Riel et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol* 2017; 227: 51–2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского».

Сажнова Светлана Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского».

E-mail: sazhnova.svetlana@mail.ru

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: andrejrebrov@yandex.ru