

УДК 616.12-008.331.1:616.24-085

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БОЗЕНТАНА (ТРАКЛИР) В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹Иванов С.Н., ¹Волкова Т.Г., ²Волков Р.В., ¹Чернявский А.М.,
¹Чернявский М.А., ¹Ефименко В.Г.

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, e-mail: ivanov7478@rambler.ru;

²Новосибирская государственная областная клиническая больница, Новосибирск

В аналитической статье представлен обзор литературы по использованию траклира – антагониста рецепторов эндотелина в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Обсуждаются основные результаты проведенных клинических исследований использования траклира в терапии ЛАГ различных клинических групп: показания, рекомендуемые дозы, побочные эффекты.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, бозентан, траклир, лечение легочной артериальной гипертензии

BOSENTAN (TRACLEER) IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

¹Ivanov S.N., ¹Volkova T.G., ²Volkov R.V., ¹Chernyavskiy A.M.,
¹Chernyavskiy M.A., ¹Efimenko V.G.

¹Federal State Institution «Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. Academician E.N. Meshalkin» of Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, e-mail: ivanov7478@rambler.ru;

²Novosibirsk State Regional Hospital, Novosibirsk

This analytical article provides a review of the literature for using the Tracleer in the treatment of pulmonary arterial hypertension. The article shows the main results of the clinical studies on the use Tracleer in the treatment of pulmonary arterial hypertension of different clinical groups: indications, recommended dosages, side effects.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, Bosentan, Tracleer, the treatment of pulmonary arterial hypertension

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – синдром, связанный с группой разных по своей природе заболеваний, при котором отмечают сложные нарушения функции эндотелия легочных сосудов, его пролиферацию и ремоделирование легочных сосудов. Это редкое заболевание характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), приводящего к нарушению функции правого желудочка, сердечной недостаточности и преждевременной смерти [36; 38]. Без лечения ЛАГ в конечном итоге приводит к развитию ПЖН и смерти. Медиана выживаемости не леченных взрослых составляет 2,8 лет [34]. Эпидемиологические данные разнятся, но распространенность заболевания в Европе оценивается на уровне 15 случаев на миллион человек [31]. Крупномасштабные эпидемиологические исследования распространенности ЛАГ среди детей не были проведены, и данные по исходам ЛАГ в детской популяции лимитированы либо отсутствуют. Результаты регистра, проведенного во Франции в 1995–1996 гг., позволяют оценить распространенность заболевания у детей

на уровне 3,7 случая на миллион [23]. В национальном, крупномасштабном исследовании эпидемиологии идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), проводившемся во всей Великобритании, заболеваемость ИЛАГ составила 0,48 случаев на миллион детей в год, а распространенность – 2,1 случая на миллион детей. В Великобритании одно-, трех- и пятилетняя выживаемость детей, получавших лечение по поводу ИЛАГ, составила 89, 84 и 75%, соответственно, в то же время аналогичные показатели без трансплантации составили 89, 76 и 57%, соответственно [36]. Патологические 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 [27;30]. Выявлена значимая корреляция между сывороточным уровнем эндотелина 1 и тяжестью заболевания, опре-

деленной по уровню легочного сопротивления сосудов (ЛСС), среднего легочного артериального давления (сДЛА) и давления в правом предсердии [40]. Ранее были опубликованы детализированные, основанные на доказательствах рекомендации по лечению ЛАГ [14; 26].

Существует 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 [21].

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 [1; 2; 7]. 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 [25; 41]. Эффективность бозентана у больных с ЛАГ была убедительно доказана в ходе многочисленных мультицентровых, двойных-слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и проспективных исследований (табл. 1). У больных ЛГ бозентан продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс, гемодинамические и эхокардиографические параметры, а также качество жизни у пациентов с идиопатической ЛАГ и у больных склеродермией [5; 8; 35; 39].

Таблица 1

Клинические исследования Траклира у больных ЛАГ

Название исследования	Показание	Цели исследования	Длительность	Лечение	Число пациентов
1	2	3	4	5	6
Исследование 351	ИЛАГ или вторичная ЛАГ у больных склеродермией	Эффективность, безопасность	Фаза 1: 12 недель Фаза 2: вариационная	Траклир 62,5/125 мг два раза в день Плацебо	Траклир: 21 Плацебо: 11
BREATHE-1	ИЛАГ или ЛАГ, связанная с СКВ или склеродермией	Эффективность, безопасность	Фаза 1: 16 недель Фаза 2: 12 недель	Траклир 62,5/125 мг два раза в день Траклир 62,5/125 мг два раза в день Плацебо	Траклир: 144 Плацебо: 69
BREATHE-2	III или IV класс ИЛАГ или ЛАГ, связанная с системной склеродермией	Эффективность и безопасность комбинированной терапии с эпопростенолом	Фаза 1: 4 недели Фаза 2: 12 недель	Траклир 62,5/125 мг два раза в день Эпопростенол в целевой дозе 14 ± 2 нг/кг/мл	Траклир: 11 Траклир + эпопростенол: 22
BREATHE-3	ИЛАГ или ЛАГ, связанная с врожденными пороками сердца, у детей	Фармакокинетика, переносимость, эффективность у детей	Фаза 1: 4 недели Фаза 2: 8 недель	Траклир 62,5/125 мг два раза в день Траклир 31,25/62,5 мг два раза в день Траклир 31,25/31,25 мг два раза в день	18 (по 6 в каждой группе) 10–20 кг: 7 20–40 кг: 6 > 40 кг: 6

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
VITAL	ИЛАГ или ЛАГ, связанная с диффузными заболеваниями соединительной ткани и аутоиммунными болезнями	Качество жизни, эффективность и безопасность	Наблюдательное исследование (до 24 мес.)	Траклир 62,5/125 мг два раза в день	177
BREATHE-4	ЛАГ при ВИЧ-инфекции	Эффективность, безопасность у больных с ВИЧ-инфекцией	Фаза 1: 4 недели Фаза 2: 12 недель	Траклир 62,5/125 мг два раза в день	16
BREATH-5	ЛАГ при врожденных пороках сердца (синдром Эйзенменгера)	Безопасность	16 недель	Траклир 62,5/125 мг два раза в день	51
TRUST	ЛАГ при диффузных заболеваниях соединительной ткани	Качество жизни, выживаемость	1 год	Траклир 62,5/125 мг два раза в день	50
EARLY	II ФК ЛАГ	Эффективность, безопасность	6 мес.	Траклир 62,5/125 мг два раза в день Плацебо	Траклир: 21 Плацебо: 11
BENEFIT	Неоперабельная хроническая тромбоемболическая ЛГ	Эффективность, безопасность	16 недель	Траклир 62,5/125 мг два раза в день Плацебо	Траклир: 77 Плацебо: 80
FUTURE-1	ЛАГ у детей с 2 лет	Фармакокинетика, безопасность	16 недель	Траклир 2 мг/кг, затем 4 мг/кг	Траклир: 36
TRUST	ЛАГ при заболеваниях соединительной ткани – пальцевые язвы	Качество жизни, эффективность и безопасность	1 год	Траклир 62,5/125 мг два раза в день Плацебо	Траклир: 78
COMPASS-1	Комбинация Траклира с силденафилом	Эффективность (гемодинамика)	Однократно силденафил пациенту, получающему Траклир	Траклир 125 мг два раза в день, однократно силденафил 25 мг	45
VITAL	ЛАГ III-IV ФК (идиопатическая/наследственная либо ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани)	Качество жизни	3 мес.	Траклир 62,5/125 мг два раза в день	Траклир: 177

Исследования 351 Study [19] и BREATHE-1 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy) [42] – это рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования, имевшие сходный дизайн.

В исследовании 351 у больных, получавших траклир, пройденная за 6 минут 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 получавших траклир. К этому сроку пройденная за 6 минут 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 минут 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 минут 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 перечисленные 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 ЛГ на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани отмечалось существенное улучшение гемодинамических показателей, результатов теста 6-минутной ходьбы (6-MTX), клинических исходов [11]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях у пациентов со среднетяжелой [19] и умеренной (ФК II по классификации ВОЗ) [28] лёгочной 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 завершённых краткосрочных плацебо-контролируемых исследований) [20; 44]. Сообщается также о том, что бозентан существенно увеличивает выживаемость пациентов с ЛАГ [37].

Следует отметить, что существует опыт успешного применения бозентана в терапии хронической тромбоэмболической ЛАГ [18; 47] и ЛАГ на фоне врождённых пороков сердца (ВПС) [3; 13; 33], в т.ч. у больных с синдромом Эйзенменгера [24]. При синдроме Эйзенменгера использование

бозентана не ухудшает кислородный режим периферических тканей, а следовательно, не увеличивает кровоток через шунт. Достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам (6-MTX). Достоверно снижает легочное сосудистое сопротивление. Демонстрирует высокий профиль безопасности, аналогичный таковому в других исследованиях [22]. Так K. Dimopoulos et al. провели оценку эффективности использования современной терапии у 229 пациентов с синдромом Эйзенменгера [21]. 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 и 3 (6%) были переведены на комбинированную терапию. Среди пациентов, которые начали терапию с силденафила, 3 (17,6%) были переведены на антагонисты эндотелиновых рецепторов и 2 (11,8%) были переведены на комбинированную терапию. Пациенты, получавшие эпопростенол, были переведены на комбинированную терапию бозентан и силденафил. Средняя продолжительность терапии составляла 2,4 года. Из 68 пациентов, получавших терапию, в течение в среднем 2,4 года умерло 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 функциональными классами (идиопатической/наследственной, или на фоне заболеваний соединительной ткани). Исходный уровень качества жизни пациентов с ЛАГ аналогичен качеству жизни при других тяжёлых заболеваниях. При лечении бозентаном происходило улучшение по сравнению с начальным уровнем всех параметров качества жизни, связанных с течением ЛАГ.

Достиженные улучшения качества жизни поддерживались в течение длительного времени. Профили безопасности и переносимости соответствуют выявленному 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 двухмерную эхокардиографию и доплер-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 перикардального выпота. Это субисследование показало, что бозентан замедляет прогрессирование ЛАГ [11].

Исследование EARLY – первое и пока единственное проспективное рандомизированное контролируемое исследование популяции пациентов с ЛАГ II функциональный класс (ФК) по ВОЗ [28]. 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 профиль безопасности и переносимость. Эффективность бозентана в комбинации с простаноидами изучалась в двух исследованиях. В одном из них оценивали результаты применения бозентана в течение в среднем 7,3 месяцев 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 [29].

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 [15]. 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 и 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. Изменения пройденной за 6 минут дистанции и других показателей переносимости физической нагрузки варьировались в широких пределах и не достигли статистической значимости. В целом у 5 детей было отмечено улучшение функционального класса по ВОЗ: у 3 он снизился с III до II, а у 2 – со II до I. У одного ребенка функциональный класс увеличился со II до III. Переносимость бозентана была хорошей. Основными нежелательными явлениями были приливы (21%) и повышение активности аминотрансфераз (16%). Связи между частотой нежелательных явлений и массой тела или уровнями бозентана не выявили. Фармакокинетический профиль бозентана у детей сходен с таковым у взрослых. Пол и сопутствующая терапия эпопростенолом не оказывает влияния на фармакокинетику бозентана. Бозентан существенно улучшает гемодинамику у детей с ЛАГ после 12 недель лечения в качестве монотерапии и в комбинации с эпопростенолом. Бозентан имеет хорошую переносимость у детей, профиль его безопасности сравним с таковым у взрослых. Комбинация бозентана и эпопростенола также имеет хорошую переносимость [12].

В исследовании FUTURE-1 изучали фармакокинетику и профиль безопасности новой формы выпуска бозентана у детей с ЛАГ [17]. В исследовании оценивалась новая педиатрическая форма выпуска бозентана – таблетка 32 мг, делимая на 8 частей. Пациенты, ранее не получавшие терапию по поводу ЛАГ, принимали бозентан в начальной дозе 2 мг/кг 2 раза в день в течение 1 мес., затем доза последовательно титровалась до поддерживающей дозы 4 мг/кг 2 раза в день.

Пациенты, ранее получавшие бозентан, принимали педиатрическую форму выпуска в той же дозе, которая была назначена ранее. Общее время наблюдения составляло 3 месяца. У 11 из 36 пациентов фармакокинетику оценивали при применении двух доз: начальная доза 2 мг/кг 2 раза в день и поддерживающая доза – 4 мг/кг 2 раза в день. При оценке фармакокинетического профиля выяснилось, что экспозиция бозентана у детей и у взрослых не одинакова – средняя плазменная концентрация бозентана, у детей оказалась заметно ниже, чем у взрослых, несмотря на тот факт, что дети получали дозу 4 мг/кг, тогда как взрослые – 2 мг/кг. Экспозиция бозентана одинакова у детей, принимающих дозы 2 и 4 мг/кг. Педиатрическая форма выпуска хорошо переносится. Количество данных по долго-

временной эффективности и безопасности бозентана у детей неуклонно растет [16; 4].

Исследование BREATHE-4 – это открытое неконтролируемое многоцентровое исследование, в котором изучали эффективность и безопасность бозентана у больных ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции [45]. В него были включены 16 ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса. Течение ВИЧ-инфекции было стабильным в течение по крайней мере 3 месяцев 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 минут дистанции по сравнению с исходной (в среднем на 91 ± 15 м; $p < 0,001$). Функциональный класс по NYHA также значительно улучшился: через 16 недель у 80% он снизился до I или II. Терапия бозентаном сопровождалась также значительным улучшением сердечного индекса ($+0,9 \pm 0,2$ 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, функциональный класс, гемодинамику и качество жизни и не влиял на контроль ВИЧ-инфекции. Эти данные подтверждают эффективность бозентана в лечении ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов [10].

Кроме этого, у детей в возрасте от 2 до 11 лет изучена безопасность бозентана – данные постмаркетингового исследования (Европейская программа исследования выживаемости пациентов с ЛАГ). В период с мая 2002 по ноябрь 2004 г. в исследование были включены 4994 пациента: 4623 пациента ранее не получавших бозентан, 4443 пациента старше 12 лет и 146 детей в возрасте 2–11 лет. Большинство пациентов имели II–III ФК по ВОЗ. По этиологии преобладала ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с ВПС. 112 (76,7%) пациентов получа-

ли траклир более 12 недель, 84 (57,5%) пациентов получали траклир более 24 недель и 37 (25,3%) пациентов получали бозентан более 1 года. Уровень прекращения терапии в педиатрической группе был ниже (14,4%), чем у пациентов старше 12 лет (28,1%). Частота повышения аминотрансфераз в педиатрической группе была ниже ($n = 4$; 2,7%) чем у пациентов старше 12 лет ($n = 345$; 7,8%). Результаты исследования бозентана предоставили уникальные данные по использованию бозентана у детей раннего возраста. Показали сравнимый профиль безопасности у взрослых и детей с более низкой частотой повышения уровня аминотрансфераз у детей. Подтвердили важность ежемесячного мониторинга функции печени [17; 32; 43].

Траклир показан в качестве препарата первой линии больным ЛАГ II-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ, взрослым и детям старше 3-х лет, включая:

- первичную (идиопатическую и наследственную) ЛАГ,
- вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких,
- ЛАГ, ассоциированную с врожденными пороками сердца и, в частности, с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера при отрицательной острой пробе на вазореактивность. В отличие от взрослых дети дают лучшую реакцию при определении теста вазореактивности, чем взрослые (дети около 40%, а взрослые около 10%). При положительном тесте первоначально должны быть назначены блокаторы кальциевых каналов [9; 10].

Начальная доза назначается из расчета 2 мг/кг 2 раза в день (в течение 1 мес.), затем необходимо перейти на поддерживающую дозу (4 мг/кг 2 раза в день). 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.

У детей с ЛАГ бозентан назначается в зависимости от массы тела (табл. 2)

Таблица 2

Инициация терапии бозентаном у детей

Весовая категория	Стартовая доза (4 недели)	Целевая доза
> 40 кг	62,5 мг 2 р/д	125 мг 2 р/д
20–40 кг	31,25 мг 2 р/д	62,5 мг 2 р/д
10–20 кг	31,25 мг 1р/д	31,25 мг 2 р/д
< 10 кг	15,6 мг 2 р/д	15,6 мг 2 р/д

Максимальная концентрация в плазме бозентана достигается через 3–5 ч после приема внутрь. Период полувыведения составляет около 5 ч, достигая стабильной концентрации через 3–5 дней лечения. Бозентан выводится через кишечник с желчью после завершения метаболизма в печени при участии изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Менее 3% принятой дозы внутрь выводится почками [2; 10]. 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 причине 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 образуется три метаболита, причем только один из них обладает фармакологической активностью. Выведение активного метаболита может нарушаться у пациентов с холестазами. 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 [32]. Рекомендуется избегать применения препарата Траклир® у больных с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью). Отмена бозентана приводила к нормализации печеночных ферментов.

У больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 15–30 мл/мин) концентрация в плазме крови бозентана снижается примерно на 10%. Концентрация метаболитов бозентана в плазме крови возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы. Применение бозентана у больных, которым проводится гемодиализ, не изучено.

Противопоказаниями к назначению бозентана являются беременность, лактация, гиперчувствительность, выраженные нарушения функции печени, сопутствующая терапия циклоспорином А.

Перед началом лечения траклиром у женщин репродуктивного возраста следует подтвердить отсутствие беременности, врачи обязаны дать рекомендации по предупреждению беременности, а пациентам следует начать применение надежных методов контрацепции. Женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется использовать только метод гормональной контрацепции необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции.

Во время терапии ЛАГ рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Прием бозентана не вызывает иммуноаллергических реакций или гемолиза, не оказывает токсического влияния на костный мозг [42]. Резкая отмена бозентана не сопровождалась синдромом отмены [6].

Тем не менее, чтобы снизить риск клинического ухудшения состояния больных и предотвратить синдром «отмены», дозу препарата рекомендуется снижать постепенно (уменьшая ее наполовину в течение 3–7 дней), одновременно начиная проведение альтернативной терапии.

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 [46]. 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-МТХ 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 (отеки). Антагонисты

эндотелиновых рецепторов могут вызывать тестикулярную атрофию и стерильность у мужчин, поэтому необходим контроль спермограммы.

Передозировка может привести к выраженному снижению АД, тошноте, рвоте, головокружению, нарушению четкости зрительного восприятия. Нужно помнить, что бозентан не удаляется при гемодиализе.

Опыт одновременного применения препарата и варфарина у больных с ЛАГ не сопровождался значимыми клиническими изменениями МНО и дозы варфарина. В связи с этим, не требуется коррекции дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии бозентаном. Однако рекомендуется обязательный контроль МНО, особенно в начале применения препарата траклир и на этапах увеличения дозы.

При сравнительной оценке одновременного применения препарата траклир и силденафила у здоровых добровольцев констатировано снижение силденафила на 63% и повышение бозентана – на 50%. Изменения концентраций веществ в плазме не имеют клинической значимости, поэтому коррекции доз препаратов не требуется.

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

Список литературы

- Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии // Терапевтический архив. – 2010. – № 11. – С. 1–4.
- Диагностика и лечение легочной гипертензии // Росс. Рекомендации. – М., 2007. – С. 32.
- Горбатов Ю.Н., Ленко Е.В., Иванов С.Н. Выбор алгоритма ведения взрослых больных с врожденными дефектами перегородок сердца, открытым артериальным протоком // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 1. – С. 84–92.
- Иванов С.Н., Горбатов Ю.Н., Волкова Т.Г. Опыт диагностики и лечения детей с легочной артериальной гипертензией // Оренбургский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 49–50.
- Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее // Системные гипертензии. – 2011. – № 4. – С. 3–7.
- Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии // Consilium Medicum. – 2003. – № 5.
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной гипертензии: вчера, сегодня и завтра // Росс. Кард. Журнал. – 2009. – № 4. – С. 62–70.
- Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Наконечников С.Н. Легочная гипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения // Евразийский кардиологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 1–7.
- Мартынюк Т.В. Первые Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2007. – № 4. – С. 45–51.
- 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.
- Ahmadi-Simab K., Lamprecht P., Hellmisch B. 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. – P. 495–497.
- 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. – Vol. 72. – P. 1142–1146.
- Apostolopoulou S.C., Manginas A., Cokkinos D.V. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study // Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 350–354.
- Badesch D.B., Abman S.H., Ahearn G.S. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 35–62.
- Barst R.J., Ivy D., Dingemans J. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 73. – P. 810–815.
- Beghetti M., Hoepfer M.M., Kiely D.G. 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. – P. 200–204.
- Berger R., Beghetti M., Humpl T. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 537–546.
- Bonderman D., Nowotny R., Skoro-Sajer N. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2599–2603.
- Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1119–1123.
- Denton C.P., Humbert M., Rubin L. 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. – Vol. 65. – P. 1336–1340.
- Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 20–25.
- Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 1034–1041.
- Fraisse A., Xavier J., Schliech J.M. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 103. – P. 66–74.
- Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. 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. – Vol. 114. – P. 48–54.

25. Galie N., Hinderliter A.L., Torbicki A. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 1380–1386.
26. Galie N., Hoepfer M.M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 1219–1263.
27. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61. – P. 227–237.
28. Galie N., Rubin L.J., Hoepfer M.M. 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.
29. Gan C.T., McCann G.P., Marcus J.T. NTproBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1190–1194.
30. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of subjects with pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 1732–1739.
31. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. P. 1023–1030.
32. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension // *N. Eng. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1425–1436.
33. Ibrahim R., Granton J.T., Mehta S. An open-label, multicentre pilot study of bosentan in pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease // *Can. Respir. J.* – 2006. – Vol. 13. – P. 415–420.
34. Krum H. New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 724–730.
35. Launay D., Sitbon O., Le Pavec J. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil // *Rheum. Oxford.* – 2010. – Vol. 49. – P. 490–500.
36. Moledina S., Hislop A., Foster H. Childhood idiopathic pulmonary hypertension – A national cohort study // *Heart.* – 2010, in press.
37. McLaughlin V.V. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 36. – P. 10–15.
38. Newman J.H., Fanburg B.L., Archer S.L. Pulmonary Arterial Hypertension: Future Directions: Report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases Workshop // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2947–2952.
39. Nickel N., Golpon H., Greer M. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39. – P. 589–596.
40. Nootens M., Kaufmann E., Rector T. 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.
41. Peacock A., Keogh A., Humbert M. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1–9.
42. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 896–903.
43. Segal E., Valette C., Oster L. Risk management strategies in the postmarketing period – Safety experience with the US and EU bosentan surveillance programmes // *Drug Safety.* – 2005. – Vol. 28. – P. 971–980.
44. Sitbon O., Badesch D.B., Channick R.N. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 247–254.
45. Sitbon O., Gressin V., Speich R. Haemodynamic and clinical improvement with bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection // *Eur. Society of Card. Congress. (Vienna, Austria, 30 August-3 Sept 2003).* – Abstract #2568.
46. Suntharalingam J., Hodgkins D., Cafferty F.H. Does rapid dose titration affect the hepatic safety profile of Bosentan? // *Vascul. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 508–512.
47. Ulrich S., Speich R., Domenighetti G. Bosentan therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A national open label study assessing the effect of Bosentan on haemodynamics, exercise capacity, quality of life, safety and tolerability in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (BOCSTEP-Study) // *Swiss Med. Wkly.* – 2007. – Vol. 137. – P. 573–580.