

Опыт применения бозентана при легочной артериальной гипертензии: российский и зарубежный опыт

З.С. ВАЛИЕВА, Т.В. МАРТЫНЮК, И.Е. ЧАЗОВА

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Результаты оценки эффективности, безопасности бозентана у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), как по данным зарубежных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так и по нашему собственному опыту, убедительно показал, что внедрение препарата в клиническую практику привело к значительному улучшению возможностей лекарственной терапии у больных, страдающих этим тяжелым недугом. Бозентан способствует существенному повышению физической активности пациентов, уменьшению выраженности клинических симптомов, замедлению темпов прогрессирования заболевания и повышению выживаемости пациентов с различными формами ЛАГ.

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

Bosentan use in pulmonary arterial hypertension: Russian and foreign experience

Z.S. VALIEVA, T.V. MARTYNYUK, I.E. CHAZOVA

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow

The results of evaluating the efficacy and safety of bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), as shown by the data of foreign randomized controlled trials and the authors' own experience, convincingly demonstrate that the introduction of the drug into clinical practice has led to a significant improvement of the possibilities of drug therapy in patients with this serious illness. Bosentan substantially improves physical activity in patients, reduces the severity of clinical symptoms, slows down the rates of disease progression, and prolongs survival in patients with different forms of PAH.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, bosentan.

АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
ГМК — гладкие мышечные клетки
ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани
ДЛА — среднее давление в легочной артерии
ДПП_{сп.} — среднее давление в правом предсердии
ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия
КПОС — катетеризация правых отделов сердца
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
ЛЖ — левый желудочек
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
ПЖ — правый желудочек
СВ — сердечный выброс

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СИ — сердечный индекс
ССД — системная склеродермия
ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой
УО — ударный объем
ФК — функциональный класс
ЭТ-1 — эндотелин-1
ЭхоКГ — эхокардиография
FDA — Администрация по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США
NO — оксид азота

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — тяжелое прогрессирующее заболевание, при котором выраженное ремоделирование мелких легочных артерий и артериол приводит к перегрузке правого желудочка (ПЖ), развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и фатальному исходу [1]. В патогенезе заболевания играют роль взаимодействия комплекса генетических, молекулярных и гормональных нарушений. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального фактора в патофизиологии ЛАГ. Независимо от вида инициирующего стимула возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, тромбоз *in situ*. Основными терапевтическими мишенями при ЛАГ являются дефицит оксида азота (NO) и простаглицлина, а также повышенная продукция эндотелина-1 (ЭТ-1) (рис. 1) [2].

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамара Витальевна — д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца

Чазова Ирина Евгеньевна — акад. РАН, д.м.н., проф., директор Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

Применение лекарственных препаратов из классов простаноидов, донаторов NO и АРЭ, приводит к существенному повышению физической активности пациентов, уменьшению выраженности клинических симптомов, замедлению темпов прогрессирования заболевания и улучшению выживаемости пациентов с различными формами ЛАГ [1, 2].

Роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ. ЭТ-1 играет важнейшую роль в патогенезе ЛАГ. Это обусловлено не только его мощным вазоконстриктивным действием, но и комплексом эффектов, ответственных за ремоделирование легочных сосудов, а именно способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, провоспалительных цитокинов, биологически активных веществ. У больных ЛАГ (идиопатическая легочная гипертензия — ИЛГ и ассоциированные формы) определяются значительно повышенные уровни ЭТ-1 в плазме крови, его усиленная экспрессия обнаруживается в легочной ткани [1–5].

Контактная информация:

Валиева Зарина Солтановна — н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца; e-mail: v.zarina.v@gmail.com

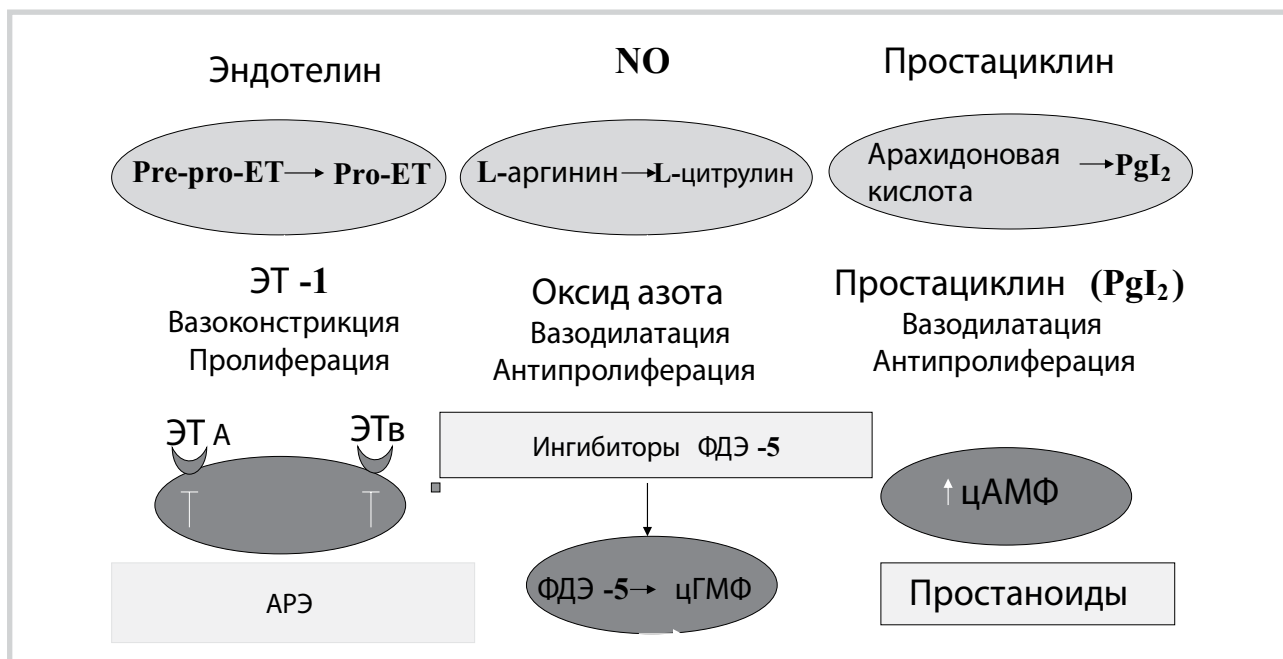


Рис. 1. Основные мишени терапии (по [2]).

АПЭ — антагонисты рецепторов эндотелина.

ЭТ-1 относится к семейству пептидов эндотелиального происхождения, которые присутствуют в легочной ткани, бронхоальвеолярном аппарате, системе легочных сосудов (рис. 2) [6, 7]. Эндотелиальные клетки способны продуцировать исключительно пептид ЭТ-1, состоящий из 21 аминокислоты, в то время как в других тканях организма образуются такие изоформы, как ЭТ-2, ЭТ-3 [8]. ЭТ-1 образуется из предшественника — большого эндотелина под действием эндотелинконвертирующего фермента. Базальная продукция повышается под действием гипоксии, а также в результате воздействия ряда вазоактивных веществ (адреналин, ангиотензин II, вазопрессин), цитокинов — трансформирующего β -фактора роста, интерлейкина-1 β и тромбина [9, 10]. Большая часть ЭТ-1 высвобождается в направлении гладких мышечных клеток (ГМК), в меньшей степени — в просвет сосуда [3, 11, 12].

Клонировано 3 типа рецепторов ЭТ-1: ЭТ_A, ЭТ_B и ЭТ_C. Гемодинамические эффекты связаны с активацией эндотелиновых рецепторов двух типов — ЭТ_A и ЭТ_B [5, 13]. Благодаря созданию высокоселективных антагонистов рецепторов ЭТ-1 с помощью радиолигандов установлено, что кровеносные сосуды легких и бронхи особенно богаты рецепторами типа А, а легочная паренхима — рецепторами типа В. Рецепторы ЭТ_A, локализованные в ГМК сосудистой стенки, ответственны за развитие вазоконстрикции. Стимуляция рецепторов ЭТ_B эндотелия приводит к освобождению NO и простациклина. Преходящая вазодилатация при освобождении ЭТ-1 в просвет сосуда объясняется именно активацией этих рецепторов. Экспрессия рецепторов ЭТ_B может обнаруживаться и в ГМК, но в результате их стимуляции развивается вазоконстрикция, особенно при низких концентрациях ЭТ-1.

Таким образом, основными сосудистыми эффектами ЭТ-1 являются преходящая вазодилатация и выраженная длительная вазоконстрикция [3, 8]. ЭТ-1, связываясь с рецепторами ЭТ_A в ГМК, активирует фосфолипазу С. Образующийся инозитол-1,4,5-трифосфат (диацилглицерол) активирует протеинкиназу С, что приводит к увеличению концентрации ионов кальция внутри клеток. В определенных кровеносных сосудах рецепторы ЭТ в ГМК связаны через белок G с потенциалзависимыми кальциевыми каналами. Поэтому в некоторых сосудистых бассейнах, например, в сосудах предплечья человека, антагонисты кальция способны ингибировать вазоконстрикцию, вызванную ЭТ-1 [12]

Дисфункция эндотелия рассматривалась как следствие сниженной экспрессии или нарушения функции рецепторов ЭТ_B [13]. Активация рецепторов ЭТ_B эндотелия способствует повышению клиренса ЭТ-1 в легких, почках, печени. В нормальных физиологических условиях в крови определяются низкие концентрации циркулирующего ЭТ-1, так как легкие способны экстрагировать его из системной циркуляции [13]. У пациентов с ИЛГ показана повышенная продукция ЭТ-1 в легких. С одной стороны, обнаруживается транслегочный градиент его концентраций, а с другой — повышенная экспрессия в легочных сосудах как самого пептида, так и его мРНК [3]. В исследовании A. Giaid и соавт. [14] повышенная экспрессия мРНК препроэндотелина-1 в легких больных ЛАГ, как показано при гибридизации *in situ*, точно соответствует распределению иммуореактивного ЭТ-1 в легочном сосудистом эндотелии. До настоящего времени не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием заболевания.

При использовании трансфицированных культур клеток удалось установить, что рецепторы ЭТ_A и ЭТ_B могут формировать гетеродимеры [15]. В соответствии с теорией димеризации рецепторы ЭТ_B экспрессируются на ГМК совместно с рецепторами ЭТ_A и могут принимать функцию первых. Таким образом, активация рецепторов ЭТ_B в составе гетеродимеров способствует вазоконстрикции, как в случае активации рецепторов ЭТ_A. Следовательно, селективная блокада рецепторов ЭТ-1 одного подтипа компенсируется за счет активации рецепторов другого подтипа. Этот феномен получил название «перекрестные помехи» [15].

При ЛАГ изменяется плотность рецепторов ЭТ-1 с их преобладанием в дистальном сосудистом русле легких. В интима сосудов повышена экспрессия исключительно рецепторов ЭТ_B, в медиа — рецепторов обоих типов, в адвентиции — ЭТ_C. На животных моделях ЛАГ показано изменение плотности рецепторов с повышенной экспрессией рецепторов ЭТ_A и сниженной экспрессией ЭТ_B. Следовательно, применение двойных АРЭ, например бозентана, может иметь преимущества за счет ослабления негативных эффектов ЭТ-1 в отношении ГМК [16].

Активация системы эндотелина у больных ЛАГ служит обоснованием для использования АРЭ, блокирующих рецепторы ЭТ_A или одновременно ЭТ_A и ЭТ_B. В экспериментальных работах на биологических моделях ЛАГ постоянное применение АРЭ приводило к уменьшению легочного сосудистого сопротивления

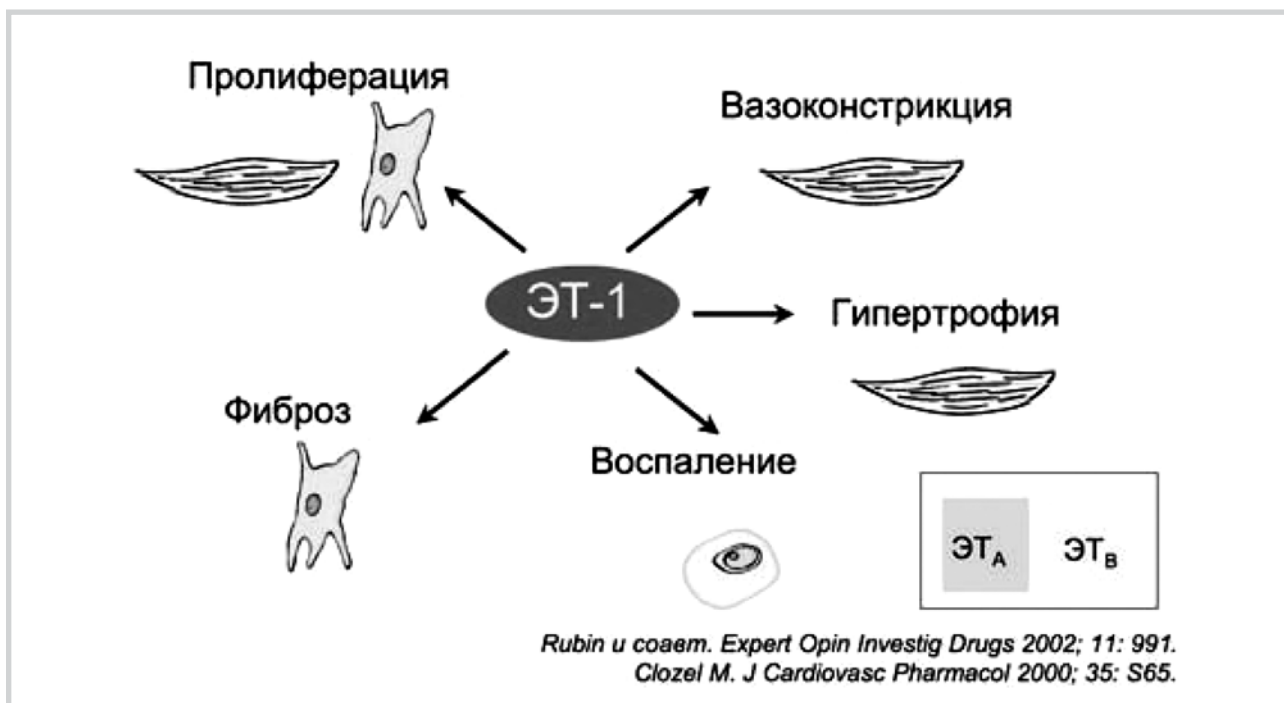


Рис. 2. ЭТ-1 — ключевой медиатор патогенеза ЛАГ.

(ЛСС), регрессу гипертрофии сосудистой стенки и ПЖ, уменьшению содержания коллагена в легочной ткани и выраженности воспалительных реакций [5, 8, 17].

В зависимости от селективности действия в отношении рецепторов ЭТ-1 АРЭ классифицируются на неселективные, воздействующие на рецепторы типа А и В, — бозентан, мацитантан, и высокоселективные в отношении рецепторов типа А — амбризентан, ситазентан. Однако последний в 2010 г. запрещен Администрацией по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения больных ЛАГ в связи с доказанным необратимым гепатотоксическим эффектом.

Доказательная база по применению бозентана по данным РКИ. Бозентан — первый неселективный АРЭ, рекомендованный в 2001 г. FDA для лечения больных ЛАГ с функциональным классом (ФК) III–IV (ВОЗ) с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования заболевания. В настоящее время бозентан для лечения больных ЛАГ с ФК III и IV (ВОЗ) рекомендован в Европе, США, Канаде, Австралии, Японии. В конце 2006 г. бозентан явился первым препаратом специфической для ЛАГ терапии, одобренным Фармакологическим комитетом в нашей стране, для лечения больных с ИЛГ, ЛАГ на фоне склеродермии без выраженного фиброза легких и синдромом Эйзенменгера. Препарат показан для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания [18]. АРЭ — это лекарственные препараты для приема внутрь. Формы для парентерального введения в клинической практике не применяются.

История клинического применения АРЭ началась в 2001 г., когда впервые в серии рандомизированных клинических исследований было показано, что препарат неселективного действия бозентан приводит к существенному повышению физической активности пациентов с ЛАГ, уменьшению выраженности клинических симптомов, замедлению темпов прогрессирования заболевания и улучшению прогноза (рис. 3) [18–20]. Доказательная база включает результаты пилотного исследования AC-351 [21], серии исследований BREATHE (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy), а также исследования EARLY (Endothelin Antagonist tRial in mILdIY symptomatic PAH patients). Эффективность бозентана показана у больных с ИЛГ, ЛАГ на фоне ДЗСТ, синдромом Эйзенменгера [5, 19–22].

Результаты пилотного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования AC-351 опубликованы в 2001 г. [20]. Всего 32 больных с ИЛГ или ЛАГ-СЗСТ и ФК III (ВОЗ) рандомизированы для приема бозентана или плацебо в соотношении 2:1. В течение 4 нед пациенты получали начальную дозу препарата 62,5 мг 2 раза в сутки с последующим увеличением до целевой дозы 125 мг 2 раза в сутки. К 12-й неделе на фоне терапии бозентаном выявлено статистически значимое увеличение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), на 76 м ($p=0,021$). Бозентан позитивно влиял на ФК, индекс одышки по Боргу, сердечный индекс (СИ) ($p<0,0001$), ЛСС ($p=0,0002$), среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}) ($p=0,02$), среднее давление в правом предсердии (ДПП_{ср}) ($p=0,02$), а также увеличивал времена до развития клинического ухудшения.

В исследовании BREATHE-1 пациенты с ИЛГ (70%) и ЛАГ на фоне таких ДЗСТ, как системная склеродермия (ССД) — 22%, системная красная волчанка — 8% с ФК III (91,4%) и IV (8,4%), рандомизированы для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в день в течение 4 нед, затем 125/250 мг или плацебо 2 раза в день в течение 12 нед. В результате лечения бозентаном в обеих группах отмечалось существенное улучшение гемодинамических параметров, увеличение расстояния в ТШХ (+54 и +35 м в группах больных, принимавших 250 и 125 мг 2 раза в сутки соответственно) и улучшение клинических исходов. Более заметный эффект наблюдался у больных с ИЛГ по сравнению с группой ЛАГ вследствие ДЗСТ (в группе активного лечения +46 м и +3 м соответственно). К 16-й неделе в объединенной группе пациентов, принимающих бозентан, увеличение расстояния в ТШХ составило 44 м ($p<0,001$). Оно оказалось меньше, чем в исследовании AC-351, что, вероятнее всего, связано с наличием в группе лечения пациентов с ФК IV.

Назначение бозентана приводило к снижению ФК, уменьшению индекса одышки по Боргу и достоверному увеличению времени до клинического ухудшения ($p=0,002$). Повышение толерантности к нагрузкам сохранялось у больных при лечении на протяжении более 12 мес и ассоциировалось с улучшением гемодинамических параметров и снижением ФК. В группе больных, получавших бозентан 250 мг 2 раза в сутки, по сравнению с группой получавших 125 мг 2 раза в сутки отмечалась более высокая

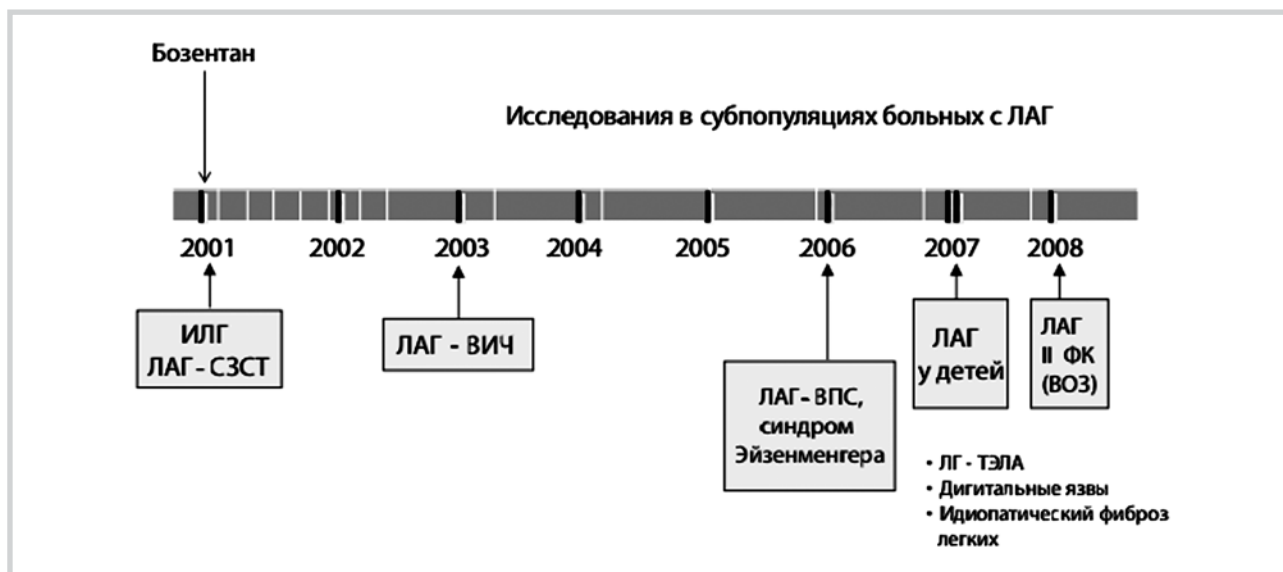


Рис. 3. Оценка эффективности бозентана в различных субпопуляциях больных ЛАГ.

ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани.

частота побочных эффектов в виде повышения активности печеночных трансаминаз (14 и 5% соответственно).

В рамках исследования BREATHE-1 получены данные о позитивном влиянии бозентана на систолическую и диастолическую функцию желудочков сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в виде увеличения к 16-й неделе лечения СИ ($p=0,007$), скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка — ЛЖ ($p=0,003$), конечной диастолической площади ЛЖ ($p=0,003$); уменьшения конечной диастолической площади ПЖ ($p=0,057$), процента больных, имевших перикардиальный выпот ($p=0,05$) [23, 24].

В открытом неконтролируемом исследовании BREATHE-3 эффективность и безопасность терапии бозентаном изучалась у детей в возрасте 4—17 лет, у которых дозу препарата подбирают в зависимости от массы тела. В результате лечения бозентаном в виде монотерапии или в комбинации с эпопростенолом к 12-й неделе наблюдалось улучшение гемодинамических параметров.

У больных ЛАГ на фоне инфекции ВИЧ в неконтролируемом исследовании BREATHE-4 бозентан обеспечивал положительную динамику ТШХ (+91 м; $p<0,001$), гемодинамических параметров — СИ ($p<0,001$) ЛСС ($p<0,001$) ДЛА_{ср.} ($p=0,002$) и показателей доплер-ЭхоКГ, а также улучшение качества жизни. Лечение бозентаном не влияло на эффективность антиретровирусной терапии. Существенных лекарственных взаимодействий между этими препаратами не отмечалось [11].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5 у 54 пациентов с синдромом Эйзенменгера к 16-й неделе лечения бозентаном наблюдалось снижение ЛСС (-472 дин/см/с⁻⁵; $p=0,038$), ДЛА_{ср.} ($-5,5$ мм рт. ст.; $p=0,036$) и увеличение толерантности к физическим нагрузкам (ТШХ +53,1 м; $p=0,008$). Терапия бозентаном не ухудшала насыщение крови кислородом и характеризовалась хорошей переносимостью [25]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EARLY показано, что у пациентов на ранних стадиях ЛАГ (ФК II по ВОЗ) 24-недельная терапия бозентаном по сравнению с плацебо сопровождалась снижением ЛСС ($p<0,0001$), риска клинического ухудшения (3,2% против 14% в группе плацебо), повышения ФК без достоверного влияния на толерантность к физической нагрузке (суммарная разница по ТШХ 19 м; $p=0,076$) [8, 22].

Интересны результаты исследования EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLdIY symptomatic PAH patients), в котором показано, что у пациентов с ФК II на ранних стадиях ЛАГ без лечения прогрессирование заболевания. Терапия бозентаном в течение

24 нед по сравнению с плацебо сопровождалась снижением ЛСС ($-22,6\%$; $p<0,0001$), замедлением темпов клинического ухудшения, меньшим прогрессированием ФК, но не влияла на толерантность к физической нагрузке (разница достигнутого расстояния при ТШХ по сравнению с группой плацебо 19 м; $p=0,076$) [22].

К настоящему времени доказана эффективность долгосрочной терапии бозентаном. На фоне монотерапии бозентаном выживаемость пациентов к 12-му и 24-му месяцам составила 85 и 70% против прогнозируемой на основании формулы регистра NIN (США) — 69 и 57% соответственно [9, 24]. В другом ретроспективном исследовании выживаемость к 1-му и 2-му году лечения бозентаном составила 90 и 87% по сравнению с историческим контролем 61 и 44% соответственно [2, 24].

Эффективность и безопасность комбинированной специфической для ЛАГ терапии, включавшей бозентан и постоянную инфузию эпопростенола, изучалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-2 у 33 больных ЛАГ с ФК III (76%) и IV (24%) (ВОЗ). Через 2 дня после начала терапии эпопростенолом пациенты рандомизировались для приема бозентана (62,5 мг 2 раза в сутки с увеличением дозы через 4 нед до 125 мг 2 раза в день) и плацебо в соотношении 2:1. К 16-й неделе в обеих группах отмечалось снижение ЛСС, ДЛА_{ср.}, ДПП_{ср.}, увеличение СИ, расстояния при ТШХ и снижение ФК. В группе комбинированной терапии отмечалась тенденция к лучшим результатам [25].

В исследовании STER комбинация бозентана с ингаляционным илопростом по сравнению с плацебо обеспечила достоверное снижение ФК ($p=0,002$), гемодинамических показателей — ДЛА_{ср.} ($p<0,001$) и ЛСС ($p<0,001$), увеличение времени до клинического ухудшения ($p=0,022$). Расстояние при ТШХ суммарно увеличилось на 26 м ($p=0,051$) [26].

Бозентан назначается внутрь утром и вечером независимо от приема пищи. Начальная доза составляет 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 нед, затем дозу повышают до поддерживающей — 125 мг 2 раза в день.

В случае клинического ухудшения (при снижении расстояния при ТШХ не менее чем на 10% по сравнению с исходными показателями) при применении препарата в течение не менее 8 нед (из них не менее 4 нед в дозе 250 мг/сут) следует рассмотреть альтернативные методы лечения. У отдельных больных, не достигших улучшения после 8 нед лечения, может наблюдаться эффект после дополнительных 4—8 нед [27].

В случае клинического ухудшения через несколько месяцев после начала терапии бозентаном необходимо рассмотреть целе-

Уровни АлАТ/АсАТ	Рекомендации по проведению терапии и мониторинга
> 3 и ≤ 5 · ВГН*	Необходимо подтвердить эти результаты проведением еще одного анализа; при подтверждении следует снизить суточную дозу или прекратить терапию, проводить мониторинг уровней трансаминаз не реже чем каждые 2 нед. Если уровни трансаминаз вернулись к показателям, наблюдавшимся до проведения терапии, оценивается возможность продолжения или возобновления лечения в режиме, указанном ниже
> 5 и ≤ 8 · ВГН	Необходимо подтвердить эти результаты проведением еще одного анализа; при подтверждении следует прекратить терапию и проводить мониторинг уровней трансаминаз не реже чем каждые 2 нед. Если уровни трансаминаз вернулись к показателям, наблюдавшимся до проведения терапии, оценивается возможность возобновления терапии в режиме, указанном ниже
> 8 · ВГН	Терапию следует прекратить, возобновление терапии исключается

При ассоциированных клинических симптомах поражения печени, т.е. в случае тошноты, рвоты, повышения температуры тела, боли в животе, желтухе, при ощущении чрезмерной усталости и апатии, при гриппоподобных симптомах (артралгии, миалгии, лихорадке), терапию следует прекратить, возобновление терапии исключается

Возобновление терапии бозентаном

Возобновить терапию бозентаном можно лишь в случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный риск, и если уровни печеночных трансаминаз не превышают показателей, зафиксированных до начала лечения. Рекомендуется проконсультироваться с гепатологом. Уровни трансаминаз следует проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии, затем еще через 2 нед и в дальнейшем в соответствии с приведенными выше рекомендациями

Рис. 4. Рекомендации в случае повышения уровней АлАТ/АсАТ на фоне терапии бозентаном.

ВГН — верхняя граница нормы; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза.

сообразность ее продолжения. У некоторых больных без положительного эффекта при приеме 125 мг 2 раза в день толерантность к физическим нагрузкам может улучшиться при увеличении дозы до 250 мг 2 раза в день, однако следует взвесить соотношение риска и пользы для больного с учетом того, что гепатотоксичность имеет дозозависимый характер.

Во избежание ухудшения клинического состояния из-за возможного синдрома отмены необходимо постепенно снижать дозу бозентана, уменьшая ее на половину в течение 3—7 дней под наблюдением врача. В период постепенного уменьшения дозы целесообразно применение альтернативной терапии. Следует еще раз подчеркнуть, что бозентан единственный препарат для лечения ЛАГ у детей, и доза бозентана у них подбирается в зависимости от массы тела. В настоящее время препарат рекомендуется для лечения детей с ЛАГ в возрасте старше 2 лет.

Побочными эффектами бозентана являются следующие:

- сердечно-сосудистая система: периферические отеки, выраженная вазодилатация (бессимптомное снижение артериального давления, приливы крови, гиперемия кожи лица, чувство жара, заложенность носа), сердцебиение;
- нервная система: головная боль, усталость;
- пищеварительная система: сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, нарушение функции печени, гастроэзофагеальный рефлюкс, кровотечения из прямой кишки;
- органы кроветворения: анемия;
- органы дыхания: назофарингит, пневмония, инфекция верхних дыхательных путей;
- аллергические реакции: кожный зуд;
- прочие: снижение количества сперматозоидов в сперме.

При изучении лабораторных показателей на фоне терапии бозентана могут отмечаться следующие изменения: повышение уровней печеночных ферментов (в первые 16 нед терапии, бессимптомное, обратимое в течение от нескольких дней до 9 нед спонтанно или после снижения дозы или отмены препарата (рис. 4); снижение уровня гемоглобина — терапия бозентаном ассоциируется с зависимым от дозы умеренным снижением концентрации гемоглобина, как правило, в течение первых 4—12 нед. Признаков гемолиза, токсического действия препарата на костный мозг не описано. Считается, что бозентан вызывает относительную гемодилюцию за счет перераспределения жидкости в организме. Рекомендуется контролировать концентрацию гемоглобина перед началом терапии, затем ежемесячно в течение первых 4 мес, в последующем — каждые 3 мес. Если наблюдается клинически значимое снижение концентрации гемоглобина, следует провести дальнейшие исследования с целью установления причин и необходимости проведения специфической терапии.

Российский опыт применения бозентана при ЛАГ. В НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ изучались эффекты бозентана при применении в течение 12 нед.

Целью 12-недельного пилотного исследования являлась оценка эффективности и безопасности бозентана в результате терапии у больных ИЛГ, его влияния на клинико-гемодинамический и функциональный статус [28]. Всего 22 пациентам с ИЛГ в возрасте $35 \pm 10,6$ года (II—IV ФК (ВОЗ), получавшим стабильную в течение 3 мес стандартную терапию (антикоагулянты, диуретики, гликозиды, антагонисты кальция), в течение первых 4 нед на-

значали бозентан в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем пациентов рандомизировали (1:1) методом «конвертов» для получения бозентана 125 или 250 мг/сут. Длительность наблюдения составила 12 нед. Исходно и через 12 нед оценивали ФК и результаты ТШХ, проводили трансторакальную ЭхоКГ, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС), лабораторные тесты для оценки безопасности терапии. Исходно группы терапии бозентаном не различались по возрасту, длительности заболевания, параметрам ЭхоКГ, данным оценки функционального и гемодинамического статуса. Через 4 нед терапии отмечалась тенденция к увеличению расстояния при ТШХ. К 8-й неделе расстояние при ТШХ в группе приема бозентана в дозе 250 мг увеличилось достоверно (+46 м). К 12-й неделе лечения по сравнению с исходным отмечалось увеличение расстояния при ТШХ в 2 группах (+58 и +65 м соответственно; $p < 0,05$). По данным доплер-ЭхоКГ, отмечалось достоверное снижение систолического давления в легочной артерии — СДЛА (с $95,6 \pm 20,1$ до $90,2 \pm 15$ мм рт.ст.; $p = 0,03$). Лечение бозентаном вызвало существенную динамику ключевых гемодинамических параметров — ДЛА_{ср}, $-5,8$ мм рт.ст., ЛСС -518 дин·с·см⁻⁵, отмечалась тенденция к повышению СИ. Достоверная динамика ЛСС и ДЛА_{ср} отмечалась в 2 группах лечения бозентаном.

В течение 12 нед наблюдения в группе пациентов, получавших бозентан в дозе 125 мг/сут, побочных эффектов не отмечалось. В группе лиц, получавших бозентан в дозе 250 мг/сут, возникновение головной боли отметили 2 (18%). Ее выраженность оказалась незначительной и не потребовала отмены или снижения дозы бозентана. К 12-й неделе наблюдения повышение активности трансаминаз в 1,5–2 раза выявлено только у 1 пациента, принимавшего бозентан в дозе 125 мг/сут, что не потребовало отмены препарата. Все пациенты, завершившие 12-недельный период наблюдения, получили рекомендацию продолжить терапию бозентаном на постоянной основе в прежней дозе под контролем лабораторных данных.

Интересно сопоставить результаты нашего исследования с вышеуказанными рандомизированными исследованиями, поскольку в представленной работе 82% больных ИЛГ имели III и IV ФК. В исследовании 351 и BREATHE-1 также включены больные ЛАГ с выраженным нарушением функционального статуса. Все пациенты в исследовании 351 имели III ФК, а в исследовании BREATHE-1 у 90% имелся III ФК и у 10% IV ФК [25]. В результате 12-недельной терапии бозентаном у больных отмечалось значительное улучшение функционального статуса. Увеличение расстояния при ТШХ составило 60 м, что сопоставимо с результатами исследования 351, в котором терапия бозентаном в течение такого же периода наблюдения приводила к существенному увеличению расстояния в ТШХ (в среднем на 71 м). Разница между группами лечения с учетом отрицательной динамики у больных, принимавших плацебо (–6 м), составила 77 м ($p = 0,021$). В исследовании BREATHE-1, включавшем 90% больных с III ФК и 10% с IV ФК, средняя разница между группами лечения бозентаном (+36 м) и плацебо (–8 м) составила 44 м ($p < 0,001$). В результате 12-недельного назначения бозентана отмечалось достоверное снижение ФК, что также перекликается с результатами пилотных исследований.

В результате 12-недельного назначения бозентана отмечалось достоверное улучшение ФК, что также перекликается с результатами пилотных исследований. За 12-недельный период клиническое ухудшение не отмечалось ни у одного из наблюдаемых больных, что полностью соответствует результатам исследования. Анализ соотношения пациентов, не имевших клинического ухудшения (кривые Каплана–Майера), в BREATHE-1 показал, что период до клинического ухудшения значительно увеличивался у пациентов из группы бозентана [25]. Мы отметили положительную динамику параметров ЭхоКГ в виде достоверного снижения рассчитанной СДЛА. Существенной динамикой размеров правых и левых отделов сердца не обнаружено, что, возможно, связано с меньшей длительностью курса по сравнению с 16-недельным наблюдением в рамках исследования (BREATHE-1): бозентан/плацебо 56/29. В группе бозентана выявлено значительное улучшение систолической функции ПЖ и раннего диастолического наполнения ЛЖ, уменьшение дилатации ПЖ и увеличение размера ЛЖ, индекса Tei [2]. Как показано в данной ра-

боте, применение бозентана приводило к достоверному изменению гемодинамических параметров (ЛСС и ДЛА_{ср}), тенденции к повышению СИ, что согласуется с результатами исследования 351, в котором достигнуто улучшение указанных гемодинамических параметров, а также ДПП и давления заклинивания легочной артерии [25].

Особенностью представленного исследования явилось сравнение результатов лечения при назначении бозентана в дозах 125 и 250 мг. Важно, что применение минимальной дозы в течение 12 нед вызывало достоверную динамику расстояния в ТШХ (+58 м), индекса по Боргу, ФК (рис. 5), а также гемодинамических параметров. Это представляется интересным, так как в пилотных исследованиях 351 и BREATHE-1 эффективность бозентана изучалась в более высоких дозах (250 и даже 500 мг/сут в исследовании BREATHE-1). Наибольшее увеличение расстояния в ТШХ отмечалось в группе больных, получавших бозентан в дозе 250 мг 2 раза в сутки (+46 м), однако ее использование сопровождалось более высокой частотой нежелательных явлений. При назначении бозентана в дозах 125 и 250 мг/сут в течение 12 нед мы наблюдали хорошую переносимость терапии. Побочные эффекты отсутствовали в группе пациентов, получавших бозентан в дозе 125 мг/сут. Во 2-й группе (суточная доза 250 мг) 2 (18%) больных в начале лечения отметили возникновение головной боли. Ее выраженность оказалась незначительной и не потребовала отмены или снижения дозы бозентана. В течение 12-недельного наблюдения повышение активности трансаминаз в 1,5–2 раза отмечалось только у 1 пациента, принимавшего бозентан в дозе 125 мг/сут, что не потребовало отмены препарата. По данным исследования BREATHE-1, на фоне 16-недельного лечения бозентаном 125 мг 2 раза в сутки повышение печеночных ферментов более чем в 3 раза наблюдалось у 4% больных.

В пилотной работе В.М. Парамонова и соавт. [29] оценивали эффективность и безопасность длительной специфической монотерапии бозентаном у пациентов с ИЛГ с ФК II–III (ВОЗ), а также частоту их сочетанного назначения при развитии признаков клинического ухудшения — повышении ФК до III–IV (ВОЗ), расстояние при ТШХ >15% от исходной, появлении или усугублении явлений хронической сердечной недостаточности; 25 пациентам исходно назначали бозентан в дозе 125 мг/сут с постепенным увеличением до 250 мг/сут через 4 нед.

На фоне приема бозентана к 3-му месяцу наблюдения у 9 пациентов, включенных в исследование, отмечалось снижение ФК и увеличение расстояния при ТШХ в среднем на +12 м, а у 2 пациентов уже к 3-му месяцу наблюдения — ухудшение клинического статуса и прогрессирование течения основного заболева-

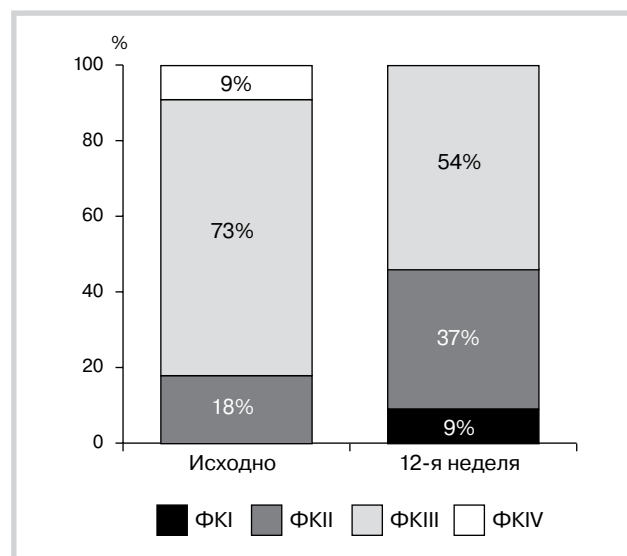


Рис. 5. Динамика ФК в результате 12 нед лечения больных ИЛГ бозентаном.

ния. Подобные результаты отмечались в исследовании М.М. Ноерг и соавт. [30], в котором участвовали 9 больных ИЛГ с ФК III–IV (ВОЗ): после непродолжительного улучшения наблюдалось ухудшение течения основного заболевания. В ходе динамического наблюдения в течение 15 ± 3 мес монотерапию бозентаном продолжали получать 20 пациентов в течение 14 ± 2 мес. У 5 пациентов при назначении монотерапии бозентаном в среднем к 9 ± 3 -му месяцу потребовалось добавление второго специфического препарата. Клиническое ухудшение характеризовалось достоверным уменьшением расстояния при ТШХ и увеличением ФК (ВОЗ), ухудшением кардиоторакального индекса по данным рентгенографии органов грудной клетки; повышением СДЛА, ЛСС, снижением сердечного выброса (СВ), СИ и ударного объема (УО) по данным КПОС; ухудшением показателей нейрогуморального статуса в виде достоверного повышения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, снижения метаболита простагландин-6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$, адреналина, NO, повышения уровня тромбоспандина B_2 , норадrenalина и ЭТ-1. Среднее время до развития клинического ухудшения составило 9 ± 3 мес вне зависимости от препарата первого ряда. В исследовании М.М. Ноерг и соавт. [30] лечение пациентов начиналось с назначения бозентана и время до клинического ухудшения в среднем составляло 11 ± 5 мес. Критериями клинического ухудшения в этой работе считалось уменьшение расстояния при ТШХ и увеличение ФК, как и в исследовании S.C. Mathai и соавт. [31]. Добавление второго специфического препарата через 7 ± 2 мес приводило к значительному улучшению клинического состояния пациентов в виде уменьшения слабости и одышки, снижения ФК и увеличения расстояния при ТШХ в среднем на $+18$ м, достоверному снижению СДЛА (-9 мм рт. ст.), ЛСС (-103 дин·с/см⁻³), увеличению СВ ($+0,24$ л/мин), СИ ($+0,28$ л/мин·м²) и УО ($+1,52$ мл). На фоне комбинированной специфической терапии бозентаном и силденафилом наблюдалась достоверная положительная динамика всех перечисленных показателей нейрогуморального статуса.

В работе С.Н. Авдеева и соавт. [32] оценивались эффективность и безопасность длительного (12 мес) лечения пациентов с ЛАГ бозентаном. В исследование включили 10 пациентов (8 — с ИЛГ, 2 — с ЛАГ на фоне ССД). Средний возраст пациентов составил $50,0 \pm 6,9$ года, ДЛА_{ср.} — 65 ± 12 мм рт.ст., СВ — $3,4 \pm 0,8$ л/мин, расстояние, пройденное при ТШХ, — 318 ± 94 м. До начала лечения и через 3, 6 и 12 мес после него проводили ЭхоКГ, газовый анализ артериальной крови, определяли функцию внешнего дыхания, оценивали одышку по шкале MRC и ТШХ. Начальная доза бозентана составила $62,5$ мг 2 раза в сутки, затем через 4 нед — 125 мг 2 раза в сутки. Лечение бозентаном привело к снижению СДЛА и ДЛА_{ср.} (через 12 мес: $76,8 \pm 11,5$ и $58,8 \pm 11,4$ мм рт.ст. соответственно; $p < 0,01$) и повышению СВ (через 12 мес: $4,2 \pm 1,2$ л/мин; $p = 0,002$).

У 6 пациентов наблюдалось снижение ФК по классификации ВОЗ. Отмечена тенденция к улучшению диффузионной способности легких (к 12-му месяцу прирост более 6% должной; $p = 0,059$). У больных достоверно уменьшилась одышка по шкале MRC — от $3,1 \pm 0,7$ (исходно) до $2,1 \pm 0,6$ (через 12 мес) балла;

$p = 0,002$. Увеличилось расстояние при ТШХ до 342 ± 67 м (через 12 мес); $p = 0,005$. Препарат хорошо переносился, лишь у 1 больного отмечено транзиторное повышение активности печеночных ферментов. Таким образом, проведенное исследование показало, что длительное лечение пациентов с ЛАГ бозентаном приводит к улучшению параметров легочной гемодинамики, снижению ФК по классификации ВОЗ, уменьшению одышки и повышению переносимости физических нагрузок. Все эти положительные изменения отмечены у больных ЛАГ, независимо от их ФК, а достигнутые улучшения клинической картины и функциональных показателей поддерживались (без тенденции к ухудшению) на протяжении всего периода лечения бозентаном.

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» участвовали 20 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ДЗСТ для оценки краткосрочной эффективности неселективного АРЭ бозентана при ЛАГ, ассоциированной с ДЗСТ, а также его влияние на выживаемость как в монотерапии, так и в сочетании с другими специфическими для ЛАГ препаратами [33].

У всех пациентов имелись достоверные диагнозы ССД ($n = 18$) или СКВ ($n = 2$). Бозентан назначали в начальной дозе $62,5$ мг/сут 2 раза в течение 4 нед, затем 125 мг/сут 2 раза. К 16-й неделе терапии исследование завершили 18 человек. Одна больная с ЛАГ ФК IV, ассоциированной с ССД, умерла через 10 нед лечения в связи с прогрессированием ЛАГ, у второй больной ССД бозентан отменен через 4 нед из-за увеличения активности трансаминаз. У закончивших исследование отмечены достоверное снижение ФК (с $2,9 \pm 1,0$ до $2,4 \pm 1,0$ через 16 нед; $p = 0,03$), увеличение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (с 298 ± 140 до 375 ± 94 м; $p < 0,002$), достоверное снижение СДЛА с $48,2 \pm 15,0$ до $42,8 \pm 12,0$ мм рт.ст. ($p = 0,002$), ЛСС с 819 ± 539 до 529 ± 220 дин/с/см⁻³ ($p = 0,003$).

ДПП снизилось с $9,8 \pm 7,0$ до $8,8 \pm 7,0$ мм рт.ст., однако изменения недостоверны. Отмечены достоверное увеличение СИ с $2,64 \pm 0,95$ до $3,26 \pm 0,75$ л/мин/м² ($p = 0,005$), а также снижение уровня мочевого кислоты с 562 ± 254 до 469 ± 194 мкмоль/л ($p = 0,006$). Общая годовая, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ на фоне ДЗСТ с момента начала ЛАГ составляет соответственно 100, 93 и 72% при лечении их АРЭ и достоверно различается с исторической группой контроля — 87, 30 и 4% соответственно, когда специфическая для ЛАГ терапия была недоступна.

Исследование продемонстрировало, что выживаемость больных ССД с ЛАГ и без нее при применении бозентана становится сходной. Случаи смерти связаны с поздней диагностикой и несвоевременным назначением специфической для ЛАГ терапии, что обуславливает необходимость активного внедрения скрининговых программ для улучшения выживаемости пациентов с ЛАГ на фоне системных ревматических заболеваний.

Таким образом, зарубежные и российские клинические исследования показали, что бозентан эффективно повышает переносимость физических нагрузок, снижает риск прогрессирования функциональных и гемодинамических нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения и выживаемость больных с ЛАГ различного генеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. от имени рабочей группы по разработке и подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;9:4–23. [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN. on behalf of a Working Group on the Elaboration and Preparation of the Text of Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskij arhiv*. 2014;9:4–23. (In Russ.)].
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Nachulla E, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern *Management Era Circulation*. 2010;122(2):156–163. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.911818>
3. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991;114:464–469. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-6-464>

4. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. *Кардиология*. 1997;10:25-29. [Martynuk TV, Masenko VP, Chazova IE, Belenkov Yu N. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *Kardiologiya*. 1997;10:25-29. (In Russ.)].
5. Dupuis J, Hoepfer M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:407-415. <https://doi.org/10.1183/09031936.00078207>
6. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61:227-237. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.026>
7. Michael JR, Markewitz BA. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:555-584. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810589>
8. Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal J-M, Fischli W, Gray GA, Hirth G, Löffler B-M, Müller M, Neidhart W, Ramuz H. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature*. 1993;365:759-761. <https://doi.org/10.1038/365759a0>
9. Chen YF, Li H, Elton TS. The role of atrial natriuretic peptide and endothelin in hypoxia induced pulmonary hypertension. *Chin J Physiol*. 1994;37:165-183.
10. Luscher TF, Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. *Agents Actions*. 1995;45(Suppl):237-253. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7346-8_34
11. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:62S-67S. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.042>
12. Stewart DJ. Endothelin in cardiopulmonary disease: factor paracrine vs neurohormonal. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl1):48-54.
13. Russell FD, Davenport AP. Characterization of endothelin receptors in the human pulmonary vasculature using bosentan. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(Suppl.3):S346-S351. <https://doi.org/10.1097/00005344-199506263-00103>
14. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shen-nib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-1739. <https://doi.org/10.1056/nejm199306173282402>
15. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J*. 2008;29:1936-1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn234>
16. Clozel M, Gray GA. Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(Suppl.3):S262-S264. <https://doi.org/10.1097/00005344-199526003-00079>
17. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии. *Кардиология*. 2000;8:13-15. [Chazova IE, Martynuk TV, Masenko VP. The role of the lung in the metabolism of some markers of endothelial damage in normal and primary pulmonary hypertension. *Kardiologiya*. 2000;8:13-15. (In Russ.)].
18. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Антагонисты рецепторов эндотелия при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал*. 2009;4:73-81. [Martynuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Endothelium receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today, and tomorrow. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2009;4:73-81. (In Russ.)].
19. Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, Stewart DJ, Gosselin G, Dyrda I, Bonan R, Crépeau J. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 1998;135:614-620. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(98\)70276-5](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70276-5)
20. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119-1123. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06250-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06250-x)
21. Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; Issue 4. Art.No.:CD004434. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004434.pub2>
22. Galie N, Rubin LJ, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiessi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-2100. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60919-8)
23. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Борисова Е.О., Гогин Е.Е., Голицин С.П., Гуревич К.Г., Дашевская А.М., Золотухин И.А., Кириенко А.И., Кухарчук В.В., Леонова М.В., Лукьянов С.В., Мареев В.Ю., Мартынюк Т.В., Марцевич С.Ю., Мычка В.Б., Насонов Е.Л., Панченко Е.П., Праскурничий Е.А., Сидоренко Б.А., Сусеков А.В., Тюрин В.П., Чазова И.Е., Явелов И.С. *Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний*. Руководство для практикующих врачей. Изд. Литерра, 2005. [Chazov EI, Belenkov YuN Borisova EO, Gogin EE, Golitsin SP, Gurevich KG, Dashevskaya AM, Zolotukhin IA, Kirienko AI, Kukharchuk VV, Leonova MV, Luk'yanov SV, Mareev VYu, Martynuk TV, Martsevich SYu, Mychka VB, Nasonov EL, Panchenko EP, Praskurnichii EA, Sidorenko BA, Susekov AV, Tyurin VP, Chazova IE, Yavelov IS. *Ratsional'naya farmakoterapii serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. Ruk. Dlya praktikuushchikh vrachei. Izd. Literra, 2005. (In Russ.)].
24. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, Gatzoulis MA. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;121:20-25. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.883876>
25. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-359. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00028404>
26. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-358oc>
27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012212>
28. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., Ерусланова К.А., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии*. 2011;4:51-57. [Martynuk TV, Arkhipova OA, Kobal EA, Eruslanova KA, Danilov NM, Chazova IE. Use of the nonselective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and vision of the future. *Sistemnye gipertenzii*. 2011;4:51-57. (In Russ.)].

29. Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Результаты долгосрочной терапии бозентаном у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в режиме специфической монотерапии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;2:48-57. [Paramonov VM, Martynyuk TV, Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IYe. The results of long-term pah-specific monotherapy with bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;2:48-57. (In Russ.)].
30. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;24:1007-1010.
<https://doi.org/10.1183/09031936.04.00051104>
31. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:469-475.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00081706>
32. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты годичного исследования. *Терапевтический архив*. 2013;3:38-43. [Avdeev SN, Tsareva NA, Neklyudova GV, Chuchalin AG. First clinical experience with endothelin receptor antagonist bosentan used in patients with pulmonary hypertension: results of a one-year study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;3:38-43. (In Russ.)].
33. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В. и др. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):32-9. [Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, Kurmukov IA, Glukhova SI, Nasonov EL. Bosentan: A considerable increase in the survival of patients with pulmonary hypertension associated with systemic rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):32-39. (In Russ.)].

Поступила 20.06.17