

Место антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной гипертензии

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина[✉], Н.А. Демидова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ andryashkina.darya@yandex.ru

Аннотация

В статье представлены новые данные о применении антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) в лечении больных различными вариантами легочной гипертензии. Описаны механизмы действия препаратов, приведены результаты клинических исследований по изучению их эффективности и безопасности, перспективы применения АРЭ в клинической практике. АРЭ являются одними из наиболее изученных классов препаратов, рекомендованных к применению у больных идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), ЛАГ вследствие системной склеродермии и при синдроме Эйзенменгера уже при начальных стадиях легочной гипертензии. Показано, что эта группа препаратов положительно влияет на функциональные, клинические, и гемодинамические параметры, увеличивает продолжительность и качество жизни этой тяжелой группы больных. Препараты эффективны как в монотерапии, так и при комбинированном лечении. По сравнению с другими ЛАГ-специфическими препаратами, наибольшую доказательную базу по количеству рандомизированных клинических исследований имеет бозентан, единственный в России препарат, который зарегистрирован в том числе для лечения детей. Согласно данным российского регистра больных ЛАГ среди АРЭ 31,6% больных получают бозентан, 3,6% – амбризентан, 2,1% – мацитентан. Бозентан занимает 2-е место по частоте назначения при ЛАГ после силденафила – 31,6 и 54,5% соответственно.

Ключевые слова: легочная гипертензия, патогенетические механизмы формирования легочной гипертензии, лечение легочной артериальной гипертензии, антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, мацитентан.

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А. Место антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190424

Review

Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension treatment

Nadezhda A. Shostak, Alesia A. Klimenko, Darya Iu. Andryashkina[✉], Natalia A. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉ andryashkina.darya@yandex.ru

Abstract

The article presents new data on the use of endothelin receptor antagonists (ERA) in treatment of patients with different variants of pulmonary hypertension. The medications mechanisms of action are described and results of clinical studies on effectiveness and safety of the medications, perspectives on ERA use in clinical practice are presented. ERA is one of the best studied class of medications recommended for use in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH), PAH associated with generalized scleroderma and in Eisenmenger's syndrome in early stages of pulmonary hypertension. It was shown that this group of medications had a positive effect on functional, clinical and hemodynamic parameters, and increases life expectancy and quality of life in these serious cases. These medications are effective not only as monotherapy but also in combination treatment. Among medications for PAH treatment bosentan has the best evidence-based results according to the number of randomized clinical trials. It is the only medication from this group registered in Russia for children treatment. According to Russian register data among ERA in PAH patients 31.6% of patients use bosentan, 3.6% – ambrisentan, and 2.1% – macitentan. Bosentan is the second medication after sildenafil that is being used in PAH, in 31.6 and 54.5% of patients, respectively.

Key words: pulmonary hypertension, pathogenic mechanisms of pulmonary hypertension development, pulmonary arterial hypertension treatment, endothelin receptor antagonists, bosentan, macitentan.

For citation: Shostak N.A., Klimenko A.A., Andryashkina D.Iu., Demidova N.A. Endothelin receptor antagonists in pulmonary hypertension treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190424

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) объединяет в себе группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии (ДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и преждевременной гибели больных [1, 2]. В 2015 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ, предложенная экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества [3]. Согласно современным рекомендациям диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего ДЛА > 25 мм рт. ст. в покое, оцененном при проведении катетеризации правых отделов сердца [4]. Гемодинамическая классификация включает в себя характеристики пре-, посткапиллярной, изолированной посткапиллярной, комбинированной пост- и прекапиллярной ЛГ и распределение в зависимости от этого клинических групп ЛГ (табл. 1). В обновленной клинической классификации (табл. 2) по-прежнему выделяют 5 групп ЛГ, разделение которых основано на общности патофизиологических и гемодинамических характеристик, а также единых подходах к лечению [3].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к прекапиллярному варианту ЛГ, включающему в себя идиопатическую ЛАГ (ИЛАГ), которая ассоциирована с системным прогрессирующим склерозом, системной красной волчанкой, смешанным заболеванием соединительной ткани, семейными формами и др. Распространенность разных форм ЛАГ варьирует от 6,6 до 15 случаев (по некоторым источникам – до 60) на 1 млн человек, по данным различных регистров. Заболеваемость ЛАГ составляет от 1,1 до 2,4 случая (в некоторых источниках – до 10) на 1 млн человек в год [5].

Патогенетические механизмы формирования ЛАГ

Патогенетические механизмы формирования ЛАГ

Если ранее считалось, что ЛАГ является следствием нарушенного сосудистого тонуса в результате дисбаланса вазоконстриктивных и вазодилатирующих медиаторов, то в последние годы стало очевидным, что основной характеристикой патологического процесса является ремоделирование мелких легочных сосудов и артериол [6]. Легочное сосудистое ремоделирование представляет собой комплексный процесс, включающий клеточную пролиферацию, миграцию клеток, гипертрофию, нарушение апоптоза, продукции и деградации межклеточного матрикса. Это определяет интерес к лекарственным препаратам, которые способны обладать не только сосудорасширяющим, но также и антипролиферативным и антиремоделирующим эффектами.

Таблица 1. Классификация ЛГ Table 1. Pulmonary hypertension classification	
ЛАГ	Идиопатическая (первичная) Наследственная Ген BMPR2 Другие Индукционная приемом лекарств и токсинов Ассоциированная с: • СЗСТ • ВИЧ-инфекцией • портальной гипертензией • врожденными пороками сердца (синдром Эйзенменгера) • шистосомозом
Веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз	Идиопатическая Наследуемая EIF2AK4 Другие Индукционная приемом лекарств и токсинов Ассоциированная: • СЗСТ • ВИЧ-инфекция
<i>Стойкая ЛГ новорожденных</i>	
ЛГ, ассоциированная с поражением левых отделов сердца	Систолическая дисфункция ДД Поражения клапанного аппарата сердца Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен
ЛГ, ассоциированная с болезнями легких и/или гипоксемией	Хроническая обструктивная болезнь легких Инфекционные заболевания легких Другие заболевания легких Нарушения дыхания во время сна Альвеолярная гиповентиляция Высокогорная ЛГ Пороки развития легких
ЛГ, развившаяся вследствие хронических эмболических и/или тромботических заболеваний	ХТЭЛГ Другие обструкции ЛА Ангиосаркома Другие внутрисосудистые опухоли Артериит Врожденные аномалии (стенозы ЛА) Паразитарные заболевания
ЛГ неизвестного или смешанного генеза	Миелопролиферативные заболевания, спленэктомия, хроническая гемолитическая анемия Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз Метаболические расстройства: с нарушением обмена гликогена, патология щитовидной железы, болезнь Гоше Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ
Примечание. ДД – диастолическая дисфункция.	

Точные процессы, которые являются пусковыми факторами патологических изменений при ЛАГ, до сих пор неизвестны. Иницирует процесс дисфункция легочных сосудов, приводящая к дисбалансу вазоактивных субстанций

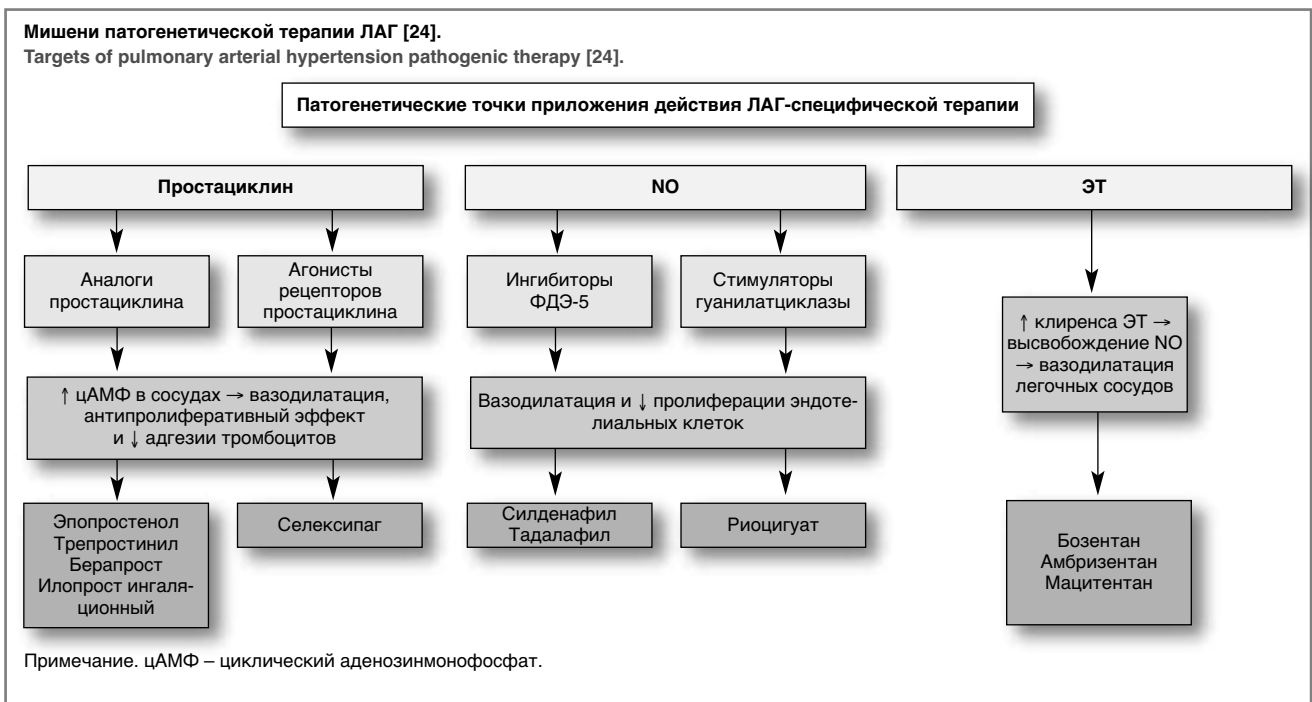
и факторов пролиферации. Эндотелиальная дисфункция нарушает синтез вазодилаторов и антипролиферативных веществ, таких как оксид азота (NO) и простагландин, увеличивается экспрессия вазоконстрикторов и пролиферативных веществ, таких как эндотелин (ЭТ)-1 и тромбосан А₂. Это ведет к ремоделированию сосудов мелкого и среднего калибра: пролиферации клеток интимы и меди, в адвентиции повышается выработка внеклеточного матрикса. Важную роль в формировании ЛАГ могут иметь воспалительные клетки и тромбоциты, способствующие легочной вазоконстрикции и повышению ЛСС через процессы тромбообразования [7, 8]. При системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) ЛГ может быть обусловлена как пролиферативным процессом в сосудистой стенке, так и интерстициальным фиброзом. ЛАГ при системной склеродермии (ССД) и ИЛАГ имеют схожий патогенез и клиническую картину, однако ЛАГ при ССД отличается более тяжелым течением. В ЛГ при СЗСТ вносит вклад поражение левых отделов сердца, клапанов и миокарда [9]. При хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) процессы в легочной артерии (ЛА) запускают нелизированные тромботические массы, при этом они аналогичны ИЛАГ [10].

Роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ

ЭТ-1 – это длительно действующий пептид, вырабатываемый эндотелиальными клетками сосудов и бронхоальвеолярными клетками. Он является мощным вазоконстриктором и основным патогенетическим медиатором ЛАГ. На роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ различной этиологии указывают значительное повышение его концентрации в плазме крови больных, а также повышенная экспрессия самого пептида и его предшественников в ткани легких [11, 12]. Установлено, что повышенный уровень ЭТ-1 способствует прогрессированию заболевания. Уровень ЭТ-1 коррелирует с клинической (функциональный класс – ФК по NYHA, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы – ТШХ) и гемодинамической (среднее ДЛА) тяжестью заболевания [7].

ЭТ-1 вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ. Синтез ЭТ-1 повышается под влиянием гипоксии, в результате воздействия некоторых вазоактивных веществ и цитокинов [13]. Эффекты ЭТ реализуются путем взаимодействия с рецепторами 2 типов – ЕТА и ЕТВ. Они представляют собой сопряженные с белком G рецепторы и опосредуют эффекты ЭТ путем запуска внутриклеточного ответа с целью увеличения активности протеинкиназы С и повышения внутриклеточной концентрации кальция [14, 15]. В патогенезе ЛАГ участвуют рецепторы обоих видов. Большинство ЕТА-рецепторов находятся на гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов и фибробластах и отвечают за пролиферацию и вазоконстрикцию [16]. ЕТВ-рецепторы находятся на ГМК сосудов, эндотелиальных

Таблица 2. Гемодинамическая классификация ЛГ Table 2. Pulmonary hypertension haemodynamic classification		
Определение	Характеристика	Клинические группы
ЛГ	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	ЛАГ ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии ХТЭЛГ ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≥ 15 мм рт. ст.	ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДД < 7 мм рт. ст. + ЛСС ≤ 3 ЕД. по Вуду	Диастолический градиент (ДД) = ДДЛА – ДЗЛА
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДД ≥ 7 мм рт. ст. + ЛСС > 3 ЕД. по Вуду	
Примечание. ДЗЛА – давление заклинивания в ЛА, ДДЛА – диастолическое давление в ЛА.		



клетках, фибробластах и макрофагах. Связывание ЭТ с рецепторами ЕТА и ЕТВ на ГМК сосудов приводит к пролиферации и вазоконстрикции. Однако рецепторов ЕТВ на ГМК сосудов мало, поэтому эффект минимален. Более того, связывание ЭТ с ЕТВ-рецепторами на эндотелиальных клетках (где их существенно больше) приводит к синтезу NO и простациклина, которые, воздействуя на ГМК, ведут к вазодилатации и препятствуют росту сосудов. Кроме того, NO и простациклин блокируют синтез ЭТ в эндотелиальных клетках. Таким образом, экспрессия ЕТВ-рецепторов на эндотелиальных клетках вызывает прямо противоположные эффекты тем, которые наблюдаются при активации ЕТА-рецепторов на ГМК сосудов. Поэтому в норме активация рецепторов ЕТА и ЕТВ приводит к регуляции тонуса сосудов, дифференцировке тканей, пролиферации клеток и синтезу ЭТ [17]. Важно, что при ЛАГ имеется недостаток ЕТВ-рецепторов в эндотелии [18].

Лекарственные препараты, блокирующие рецепторы ЭТ, называются антагонистами рецепторов ЭТ (АРЭ). Для лечения ЛАГ применяют 2 класса АРЭ: двойные (неселективные) антагонисты (блокируют сразу 2 типа рецепторов) – к ним относятся *бозентан* и *мацитентан*; другие являются селективными ингибиторами ЕТА-рецепторов – к ним относится *амбризентан*.

Применение антагониста рецепторов только одного вида не обеспечивает полной блокады негативных эффектов ЭТ. Результаты доклинических исследований показывают, что лечение двойными антагонистами более эффективно как *in vitro*, так и *in vivo* [19, 20].

Помимо ГМК сосудов ЕТА- и ЕТВ-рецепторы экспрессируются также на фибробластах. Показано, что фибротические эффекты опосредованы обоими видами рецепторов [21]. Поэтому для полной ликвидации негативных фибротических эффектов ЭТ необходимо заблокировать и ЕТА-, и ЕТВ-рецепторы, что становится возможным благодаря бозентану и мацитентану.

Цели терапии больных ЛАГ

Понимание механизмов патогенеза ЛАГ в последние десятилетия определило подходы к лечению этой тяжелой патологии. Современные цели терапии ЛАГ включают: достижение I или II ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормализацию размеров и функции правого желудочка, снижение давления в пра-

вом предсердии менее 8 мм рт. ст., повышение сердечного индекса более 2,5 л/мин/м², дистанцию в ТШХ > 440 м, пиковое потребление кислорода более 15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO₂ < 36 л/мин, нормальные значения натрийуретического пептида. Таким образом, цель терапии – это достижение статуса пациента, соответствующего низкому риску летальности.

Общие подходы к лечению ЛАГ

Общие терапевтические мероприятия для больных ЛАГ включают реабилитационные программы, ограничение физической активности, вакцинацию, длительную кислородотерапию. Решение о назначении оральных антикоагулянтов (варфарин) принимается в зависимости от наличия риска венозных тромбозов (сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни). Новые оральные антикоагулянты пока не имеют достаточной доказательной базы при ЛГ. Диуретики назначаются при наличии явлений застоя в малом круге кровообращения, дигоксин – при наличии тяжелой правожелудочковой недостаточности или тахикардии. Пациентам, которые положительно ответили на вазодилататоры в остром тесте, назначают антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, однако, как показывает практика, эффективность этой группы препаратов невысока (не более 50%).

Патогенетические подходы к лечению ЛАГ

За последние 10–15 лет в области ЛАГ произошли уникальные перемены. Они связаны с разработкой новых подходов к лекарственной терапии, основанных на результатах более чем 30 рандомизированных клинических исследований. Поскольку в патогенезе ЛАГ основную роль играют 3 механизма, связанные с ЭТ, NO и простациклином, именно эти механизмы являются мишенями для современных лекарственных препаратов (см. рисунок) [22]. Современная ЛАГ-специфическая терапия включает: АРЭ, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ)-5, престоноиды и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы [4, 11, 23].

АРЭ считаются «золотым стандартом» в терапии больных ЛАГ, показавшими свою эффективность более чем у 150 тыс. пациентов, включая детей от 2 лет. Согласно данным российского регистра больных ЛАГ 31,6% пациентов получают бозентан, 3,6% – амбризентан, 2,1% – мацитентан, 6,4% – риоцигуат, 2% – ингаляционный илопрост.

Бозентан занимает 2-е место по частоте назначения при ЛАГ после силденафила – 31,6 и 54,5% соответственно [25].

В 44 регионах России проведено исследование, включавшее 198 больных с различными вариантами ЛАГ; 68% пациентов назначена ЛАГ-специфическая терапия. Один препарат принимали 66,7, 31,7% – 2 и 1,6% – 3 препарата. Среди пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, силденафил получали 75,4% (51,1% от всей когорты), в том числе 31,2% в комбинации с бозентаном, 7,5% – в комбинации с илопростом и 4,3% – в комбинации с препаратом клинического исследования. Бозентан получали 40,4% пациентов (27,4% от всей когорты), илопрост – 9,5% (6,5% от всей когорты) и 9,6% – принимали участие в клинических исследованиях (6,5% от всей когорты). При сравнении с данными американского регистра REVEAL ЛАГ-специфические препараты различных классов имеют сопоставимую частоту назначения: силденафил – 49%, бозентан – 47%, простаноиды – 42%, илопрост – 9,7% больных. Доля назначения того или иного класса препаратов связана с лекарственным обеспечением и стоимостью препаратов в стране [26].

Применение бозентана при разных вариантах ЛГ

Наибольший опыт применения при ЛАГ имеет бозентан, который является неселективным АРЭ. В России препарат применяется более 10 лет для ЛАГ-специфической терапии при ИЛАГ, ССД и синдроме Эйзенменгера [27]. В проведенных исследованиях Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2 показано, что бозентан повышал переносимость физических нагрузок и выживаемость больных ЛАГ, снижал риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения [11]. Уже к 3–4-му месяцу применения препарата увеличивается дистанция в ТШХ, уменьшается ФК ЛГ [28].

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. Через 8 нед лечения оценивают эффективность [29]. Бозентан взаимодействует со многими лекарственными препаратами, в частности с варфарином, через активацию системы цитохрома P450, в связи с чем необходимо проводить дополнительный контроль международного нормализованного отношения в начале применения и при увеличении дозы бозентана.

Среди побочных эффектов бозентана чаще выявляются нарушения функции печени: повышение уровня трансаминаз (как правило, является дозозависимым и обратимым при отмене), щелочной фосфатазы, солей желчных кислот в плазме [11]. В связи с этими побочными эффектами назначение бозентана следует избегать пациентам с исходным повышением уровня печеночных ферментов более чем 3 нормы, учитывать межлекарственные взаимодействия (с циклоспорином, флуконазолом, глибенкламидом и некоторыми другими препаратами – увеличивается риск поражения печени). Также у больных возможны: головная боль, снижение гемоглобина, сердцебиение, задержка жидкости и/или периферические отеки, дерматит.

В 2011 г. опубликован первый отечественный опыт применения бозентана при ЛАГ у пациента с СЗСТ, где показаны безопасность и высокая эффективность препарата: увеличилась дистанция в ТШХ, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, улучшалась диффузионная способность легких [30]. Тактика ведения больных с СЗСТ и ЛАГ соответствует алгоритму, принятому для пациентов с ИЛАГ [11].

При ССД помимо ЛАГ у больных наблюдаются генерализованная микроангиопатия и дигитальные язвы. Применение бозентана в течение 6 мес в дозе 62,5 мг/сут у 22 больных с ССД способствовало улучшению микроциркуляции в сосудах кожи и тканевой перфузии [31]. Показан положительный эффект терапии бозентаном для заживления

язв у пациентов с ССД и дигитальными язвами. Отмечено значимое уменьшение количества новых язв после лечения бозентаном в течение 6 мес, у некоторых пациентов – улучшение заживления язв [32, 33]. М. Matucci-Cerinic и соавт. в своей работе показали, что частота заживления язв у пациентов с ССД не отличалась от плацебо, однако на фоне лечения бозентаном новых язв не образовывалось [34]. Y. Nagai и соавт. в своем исследовании показали, что доза бозентана для достижения терапевтического эффекта у пациентов с ССД и дигитальными язвами требовалась меньшая, чем для лечения ЛАГ (62,5–125 мг/сут) [35].

В ряде исследований у пациентов с саркоидозом и ЛГ показан положительный эффект применения бозентана на легочную гемодинамику. R. Vaughman и соавт. назначали бозентан в дозе 125 мг/сут в течение 16 нед и показали значимое уменьшение среднего ДЛА и ЛСС, однако дистанция в ТШХ не изменилась [36].

При невозможности проведения хирургической коррекции у пациентов с ХТЭЛГ и резидуальной ЛГ после тромб-эндартерэктомии показана ЛАГ-специфическая терапия [11]. Показано, что лечение бозентаном при ХТЭЛГ ассоциируется со значительным улучшением параметров функции правого желудочка и среднего ДЛА [37], кроме того, увеличивается дистанция в ТШХ, снижается уровень мозгового натрийуретического пептида [38, 39].

В исследовании BENEFIT влияние бозентана на переносимость физической нагрузки было недостоверным (в ТШХ прирост дистанции составил +2,2 м) [40]. При ХТЭЛГ бозентан является препаратом 3-го ряда после риоцигуата и ингаляционного илопроста.

L. Guo и соавт. в своей работе показали, что прием бозентана в течение от 3 мес до полугода у 215 взрослых пациентов с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца приводил к повышению насыщения артериальной крови кислородом в покое и увеличению дистанции в ТШХ [41].

Применение бозентана у детей

В России бозентан является единственным представителем ЛАГ-специфической терапии, официально разрешенным для применения у детей. Имеется детская лекарственная форма [42]. В ряде исследований у детей с 2 лет при ИЛАГ продемонстрировано значимое улучшение ФК ЛГ, гемодинамических показателей и выживаемости [43, 44]. По данным W. Mohamed и соавт., бозентан вызывал благоприятные эффекты у 87,5% детей с персистирующей ЛГ в отличие от 20% больных, получавших плацебо [45]. Применение перорального бозентана в дополнение к ингаляционному NO, а также в виде монотерапии у новорожденных детей с персистирующей ЛГ способствовало улучшению альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (AaDO₂), лучшему насыщению кислородом крови уже через 2 ч после приема препарата при хорошей переносимости лечения [46].

Применение мацитентана при различных вариантах ЛГ

Мацицентан – пероральный АРЭ двойного действия – является пиримидинпропилсульфамидом и характеризуется особыми физико-химическими свойствами, оптимизированными для достижения высокого средства к рецепторам ЭТ в липофильной среде и как следствие – улучшения проникновения в ткани [47]. Мацицентан имеет более длительное время связывания с рецепторами ЭТ в результате медленной диссоциации по сравнению с бозентаном и амбризентаном. Период полувыведения мацитентана составляет около 16 ч, а его активный метаболит АСТ-132577 имеет период полувыведения примерно 48 ч. Это позволяет назначать режим однократного дозирования мацитентана [48].

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что мацитентан имеет достаточно низкий потенциал развития нежелательных реакций.

Кроме того, не выявлено значимых взаимодействий мацитентана с варфарином, силденафилом или пероральными контрацептивами. Сопутствующее лечение рифампицином значительно уменьшает эффект равновесной концентрации мацитентана, но почти не влияет на его активный метаболит [49]. Не отмечено клинически значимого воздействия препарата у пациентов со сниженной функцией печени или почек, поэтому корректировки дозы не требуется.

Одним из наиболее значимых исследований по оценке эффективности применения мацитентана при ЛАГ является SERAPHIN с результатами его вторичного анализа [50–52]. В исследовании были включены пациенты с ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ при ВИЧ-инфекции, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов, ЛАГ вследствие врожденных системно-легочных шунтов со II–III ФК по классификации ВОЗ. Исследование показало, что терапия мацитентаном в дозе 10 мг/сут независимо от наличия/отсутствия базовой специфической ЛАГ-терапии по сравнению с плацебо статистически значимо (на 45%) снижает риск возникновения «событий» заболеваемости и смерти. Мацитентан значительно улучшает клинически важные исходы, включая ТШХ и ФК по классификации ВОЗ, оказывает стойкий терапевтический эффект в отношении легочной гемодинамики, статистически значимо снижает риск, частоту и продолжительность госпитализаций, связанных с ЛАГ.

Результаты исследования показали, что препарат имеет хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами являлись головная боль, назофарингит и анемия. Частота периферических отеков (хорошо известный побочный эффект преимущественно селективных АРЭ) была одинаковой в группах мацитентана и плацебо. Частота повышения уровня печеночных ферментов была одинаково низкой как в группе плацебо, так и мацитентана. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что мацитентан является эффективным препаратом терапии первого ряда для улучшения отдаленных исходов у пациентов как с впервые выявленной ЛАГ, так и с ЛАГ, диагностированной ранее.

Несмотря на то что в России единственным АРЭ, разрешенным к применению у детей, является бозентан, в литературе появились сообщения о возможности перехода с бозентана на мацитентан у детей и молодых людей с ЛАГ. При этом отмечается значительное улучшение переносимости физической нагрузки и достаточно благоприятный профиль безопасности [53].

В исследовании MELODY-1 оценивали возможность применения мацитентана у пациентов с ЛГ вследствие левожелудочковой сердечной недостаточности. Конечными точками были изменения значений натрийуретического пептида и гемодинамики на 12-й неделе лечения мацитентаном в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо [54]. Отмечено, что неблагоприятные события и серьезные нежелательные явления были более частыми у пациентов, принимавших мацитентан, по сравнению с плацебо. Авторы показали, что мацитентан не привел к значительным изменениям в конечных точках исследования.

В исследованиях DUAL-1 и DUAL-2 изучалось влияние мацитентана на возникновение новых дигитальных язв у больных с диффузной формой ССД [55]. Авторы отмечают, что лечение мацитентаном не уменьшало количества новых язв в течение 16 нед.

Применение комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ

Применение комбинированной терапии для лечения больных ЛАГ имеет патогенетическое обоснование, поскольку применение разных препаратов воздействует на различные механизмы, принимающие участие в развитии

болезни. Во многих специализированных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения. Наиболее частыми комбинациями стало сочетание АРЭ (бозентан, мацитентан) и ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил), или АРЭ и ингаляционного илопроста, или АРЭ и риоцигуата [11].

Комбинированная ЛАГ-специфическая терапия позволила увеличить выживаемость больных ИЛАГ [56].

Благодаря ЛАГ-специфической терапии выживаемость самой тяжелой формы ЛАГ – ЛГ, ассоциированной с системным склерозом, увеличилась и через 3 года после постановки диагноза составила 91% [57]. В исследовании S. Bello-Randone и соавт. комбинированная терапия бозентаном и силденафилом у больных с ССД позволяла добиться более значимого улучшения микроциркуляции, чем монотерапия [58].

Длительное (в течение 4 лет) применение комбинации бозентана и илопроста у пациентов с системным склерозом независимо от тяжести заболевания способствовало значимому восстановлению структуры и функции микроциркуляторного русла [59].

Экономическая эффективность лечения АРЭ

ЛАГ несет в себе большую экономическую нагрузку для семьи пациента.

Лечение бозентаном является дорогостоящим. Затраты на лечение оригинальным препаратом, согласно цене в интернет-аптеках, составляет около 75 000 руб. за таблетки 62,5 мг и 125 мг №56, генериком – в 2 раза меньше [60].

Важно, что терапия бозентаном экономически более выгодна и связана с дополнительной продолжительностью жизни 3,87 года по сравнению с традиционной терапией [61]. По данным американских исследователей, терапия бозентаном связана с меньшими материальными затратами, чем паллиативная помощь, значительно лучшим качеством жизни [62].

По данным исследований, проведенных в США, бозентан по сравнению с эпопростенолом и трепростинилом оказался более экономически эффективным и имел больший прирост качества жизни, скорректированный в годах [63, 64]. Пересчет стоимости лечения в этих исследованиях на 2017 г. дал те же результаты [65].

Сравнивая стоимость лечения бозентана и силденафила, К. Coyle и соавт. показали, что силденафил был менее дорогостоящим, чем бозентан, более чем в 2 раза и более эффективным при ЛАГ II и III ФК [66], в связи с чем лечение начинают именно с силденафила.

При сравнении использования бозентана с амбризентаном показано, что экономическая польза амбризентана превышает таковую бозентана [67]. Аналогичные данные получены и в отношении ситаксентана [68].

По данным Российского исследования, опубликованного в 2017 г., терапия мацитентаном по сравнению с бозентаном приводит к некоторому снижению объема общих затрат при лечении пациента с ЛАГ II и III ФК на 11 и 16 тыс. руб./пациента соответственно [69].

Учитывая то, что бозентан является плохо растворимым лекарством, при производстве имеются проблемы с разработкой систем доставки препарата. С целью повышения растворимости и срока годности бозентана используют препарат в виде твердых капсул с микроэмульсионными системами S-SMEDDS [70].

В настоящее время изучается новое направление синтеза наночастиц (наноплатформ бозентана с ε-поликапролактоном). ε-Поликапролактон используется в качестве систем доставки бозентана и, возможно, приведет к контролируемому высвобождению молекулы бозентана по сравнению с неинкапсулируемой молекулой, что, по мнению исследователей, повысит эффективность лечения больных ЛАГ [71].

Заключение

Таким образом, АРЭ являются одними из наиболее изученных классов препаратов, рекомендованных к применению у больных ИЛАГ, ЛАГ вследствие ССД и при синдроме Эйзенменгера уже при начальных стадиях ЛГ. Показано, что эта группа препаратов положительно влияет на функциональные, клинические и гемодинамические параметры, увеличивает продолжительность и качество жизни этой тяжелой группы больных ЛГ. Препараты эффективны как в монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–63.
- Vachery J-L, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 313–20.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского кардиологического конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии; *Евразийский кардиологический журн.* 2015; 4: 3–12. [Chazova I.E., Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N. Itogi Evropeiskogo kardiologicheskogo kongressa kardiologov 2015 goda: novaia versia rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii; *Evraziiskii kardiologicheskii zhurn.* 2015; 4: 3–12 (in Russian).]
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. 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 Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1573–619.
- 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. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.113-117 [Shostak N.A., Klimentko 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. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.113-117 (in Russian).]
- Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (10): 1308–9.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl. S): 13S–24S
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl.): S20–31.
- Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; 144 (4): 1346–56.
- Тромбоземболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать. Под ред. А.И.Кириенко, А.М.Чернявского, В.В.Андрюшкина. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. [Pulmonary thromboembolism. How to treat and prevent. Edited by A.I.Kirienko, A.M.Cherniavskogo, V.V.Andriushkina. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015 (in Russian).]
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37 (1): 67–119.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Рос. кардиологич. журн.* 2009; 4: 73–81. [Chazova I.E., Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N. Antagonists retseptorov endoteliia pri legochnoi arterial'noi gipertenzii: vchera, segodnia i zavtra. *Ros. kardiologich. zhurn.* 2009; 4: 73–81 (in Russian).]
- Luscher TF, Wenzel RR. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. *Agents Actions (Suppl.)* 1995; 45: 237–53.
- Wagner OF, Christ G, Wojta J et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 16066–8.
- Ortega Mateo A, de Artiñano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol Res* 1997; 36 (5): 339–51.
- Raja SG. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: an overview. *Cardiovasc Ther* 2010; 28 (5): e65–71. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00158.x
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl.): D42–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
- Clozel M, Gray GA. Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl. 3): S262–4.
- Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31 (2): 407–15. DOI: 10.1183/09031936.00078207
- Hirata Y, Emori T, Eguchi S et al. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91 (4): 1367–73.
- Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell* 2004; 15 (6): 2707–19.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau GN. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *Engl J Med* 2004; 351 (14): 1425–36.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl.): S78–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.017
- Bishop BM, Mauro VF, Khouri SJ. Practical considerations for the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 838–55.
- Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
- Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (9): 56–64. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Valieva Z.S. et al. Legochnaia gipertenzia v Rossii: pervye rezultaty natsional'nogo registra. *Therapeutic Archive.* 2014; 86 (9): 56–64 (in Russian).]
- Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журн.* 2017; 2: 20–7. [Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Optimizatsia spetsificheskoi terapii legochnoi arterial'noi gipertenzii: vozmozhnosti primeneniia antagonistov retseptorov endoteliina. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurn.* 2017; 2: 20–7 (in Russian).]
- Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27 (5): 589–95.
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014; 9: 4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Therapeutic Archive.* 2014; 9: 4–23 (in Russian).]
- Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н. и др. Первый российский опыт применения ингибитора рецепторов эндотелина-1 траклира у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 6: 22–7. [Volkov A.V., Martyniuk T.V., Iudkina N.N. et al. Pervyi rossiiskii opyt primeneniia ingibitora retseptorov endoteliina-1 traklira u patientsov s legochnoi arterial'noi gipertenziei, assotsirovannoi s sistemnyimi zabolevaniiami soedinitel'noi tkani. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2011; 6: 22–7 (in Russian).]
- Руженцова У.Ю. Антагонист эндотелиновых рецепторов бозентан в комплексной терапии микроциркуляторных нарушений у больных системной склеродермией. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007; 3: 48–57. [Ruzhentsova U.Ju. Antagonist endotelinovykh retseptorov bozentan v kompleksnoi terapii mikrotsirkulatornykh narushenii u bol'nykh sistemnoi sklerodermiei. *Tromboz, gemostaz i reologija.* 2007; 3: 48–57 (in Russian).]
- Naert A, De Haes P. Successful treatment with bosentan of lower extremity ulcers in a scleroderma patient. *Case Rep Med* 2013; 2013: 690591.
- Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y. Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Prospective, multicenter, open-label study. *J Dermatol* 2017; 44 (1): 13–7.
- Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (1): 32–8.
- Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2012; 39 (1): 48–51.
- Baughman RP, Culver DA, Cordova FC et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014; 145 (4): 810–7.
- Surie S, Reesink HJ, Marcus JT et al. Clin Bosentan treatment is associated with improvement of right ventricular function and remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol* 2013; 36 (11): 698–703.
- Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (7): 573–82.
- Nishikawa-Takahashi M, Ueno S, Kario K. Long-term advanced therapy with bosentan improves symptoms and prevents deterioration of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci* 2014; 118 (2): 410–3.

40. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (25): 2127–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059
41. Guo L, Liu YJ, Xie ZL. Safety and tolerability evaluation of oral bosentan in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (5): 638–45.
42. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтана. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14 (1): 16–24. [Shmal'ts A.A., Belkina M.V., Gorbachevskii S.V. Spetsificheskie legochnye vazodilatory posle operatsii Fontena. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov*. 2017; 14 (1): 16–24 (in Russian).]
43. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 664–70.
44. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 697–704.
45. Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol* 2012; 32 (8): 608–13.
46. Maneenil G, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S. Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol* 2018; 59 (1): 58–64. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.02.003
47. Bolli MN, Boss C, Binkert C et al. The discovery of N-[5-94-bromophenyl]0-6-[2-[95-bromo-2-pyrimidinyl]oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl-N-propylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *J Med Chem* 2012; 55: 7849–61. DOI: 10.1021/jm3009103
48. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47662. DOI: 10.1371/journal.pone.0047662
49. Sidharta PN, van Giersbergen PL, Dingemans J. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2013; 53 (11): 1131–8. DOI: 10.1002/jcph.152
50. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369 (9): 809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
51. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail* 2015; 3 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.013
52. Simonneau G, Channick RN, Delcroix M et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J* 2015; 46 (6): 1711–20. DOI: 10.1183/13993003.00364-2015
53. Ayrap E, Alehan D, Karagöz T et al. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2018; 28 (4): 542–7. DOI: 10.1017/S1047951117002542
54. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51 (2); pii: 1701886. DOI: 10.1183/13993003.01886-2017
55. Khanna D, Denton CP, Merkel PA et al. Effect of Macitentan on the Development of New Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2016; 315 (18): 1975–88. DOI: 10.1001/jama.2016.5258
56. Souza R, Jardim C, Humbert M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34 (5): 560–7.
57. Young A, Vumdimi D, Visovatti S et al. Prevalence, Treatment and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019. DOI: 10.1002/art.40862
58. Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2016; 35 (1): 127–32.
59. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B et al. Effects of Longterm Treatment with Bosentan and Iloprost on Nailfold Absolute Capillary Number, Fingertip Blood Perfusion, and Clinical Status in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43 (11): 2033–41. DOI: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3680.htm
60. Stevenson MD, Macdonald FC, Langley J et al. The cost-effectiveness of in the United Kingdom for patients with pulmonary arterial hypertension of WHO functional class III. *Value Health* 2009; 12 (8): 1100–5. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00568
61. Fan CS, H WJ. The cost-utility of bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension patients. *Drug Evaluation* 2016; 13 (8): 13–9.
62. Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. *Chest* 2003; 124 (6): 2087–92.
63. Garin MC, Clark L, Chumney EC et al. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension. *Clin Drug Invest* 2009; 29 (10): 635–46.
64. You R, Qian X, Tang W et al. Cost Effectiveness of Bosentan for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review. *Can Respir J* 2018; 2018: 1015239. DOI: 10.1155/2018/1015239
65. Coyle K, Coyle D, Blouin J et al. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. *Pharmacoeconomics* 2016; 34 (5): 509–20. DOI: 10.1007/s40273-015-0366-8
66. Barbieri M, Zamboni W, Pippo L et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a budget impact analysis in the Italian context. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2 (10): 989–97.
67. Dranitsaris G, Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Applied Health Economics Health Policy* 2009; 7 (1): 43–59.
68. Моисеева О.М., Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения мацитентана при терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (3): 72–7. [Moiseeva O.M., Rudakova A.V. Farmakoeconomicheskie aspekty primeneniia matsitentana pri terapii legochnoi arterial'noi gipertonii. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (3): 72–7 (in Russian).]
69. Vadlamudi HC, Yalavarthi PR, Basaveswara Rao MV et al. In vitro characterization studies of self-microemulsified bosentan systems. *Drug Dev Ind Pharm* 2017; 43 (6): 989–95. DOI: 10.1080/03639045.2017.1287720
70. Giménez VM, Sperandeo N, Faudone S et al. Preparation and characterization of bosentan monohydrate/ε-polycaprolactone nanoparticles obtained by electrospraying. *Biotechnol Prog* 2019; 35 (2): e2748.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шостак Надежда Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: shostakka@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Клименко Алеся Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: aaklimenko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Андряшкина Дарья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: andryashkina.darya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Демидова Наталья Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ntverdova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Nadezhda A. Shostak – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: shostakka@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Alesia A. Klimenko – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: aaklimenko@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Darya Iu. Andryashkina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: andryashkina.darya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Natalia A. Demidova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ntverdova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019