

Исследование безопасности применения Бозентана у 146 детей от 2 до 11 лет с легочной артериальной гипертензией: данные Европейской программы по оценке безопасности.

MAURICE BEGHETTI, MARIUS M. HOEPER, DAVID G. KIELY, JOERN CARLSEN, BARBARA SCHWIERIN,
ELEANOR S. SEGAL, AND MARC HUMBERT

Департамент Педиатрии [М.В.], Университетский Госпиталь Женевы, 1211-Женева 14, Швейцария; Департамент Респираторной Медицины [М.М.Н.], Медицинская Школа, Ганновер 30623, Германия; Департамент Респираторной Медицины [D.G.K.], Госпиталь Роял Халламшир, Шеффилд, S10 2JF, Великобритания; Департамент Кардиологии [J.C.], Rigshospitalet, DK-2100, Копенгаген, Дания; Мировая Медицина и Коммуникации [B.S.], Мировые данные по безопасности лекарственных средств и Мировое медицинское информирование [E.S.S.], Actelion Pharmaceuticals Ltd., Альшвилль, CH-4123, Швейцария; Service de Pneumologie [M.H.], Госпиталь Be´cle`re, Clamart, 92140, Франция.

РЕЗЮМЕ: Применение перорального, двойного антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана показало улучшение в случаях коротко- и среднесрочной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) среди взрослых; однако, среди детей показателей клинических исследований недостаточно. Проведенное исследование позволило расширить представления по безопасности применения препарата бозентан в педиатрии при проведении Европейской, проспективной, неинвазивной, интернет-ассоциированной программы по контролю безопасности (Пост-маркетинговая программа по изучению препарата Траклир, Траклир PMS). Сравнивались дети в возрасте 2-11 лет с пациентами старше 12 лет. За 30-месячный период в базу данных были внесены 4994 пациента, включая лиц, ранее не принимавшие бозентан (51,4% мужчин). Доминирующими у детей оказались идиопатическая ЛАГ (40,4%) и ЛАГ, ассоциированная с ВПС (45,2%). По Нью-Йоркской классификации функциональных классов большинство детей имели II (28,1%) или III (50,7%) ФК. Длительность терапии бозентаном в среднем составила 29,1 недель. Повышение уровня аминотрансфераз отмечалось у 2,7% детей, тогда как у пациентов ≥ 12 лет этот показатель составил 7,8%. Синдром отмены наблюдался у 14,4% детей по сравнению с 28,1% у лиц старше 12 лет. Полученные результаты применения Траклира являют собой уникальные знания относительно лечения педиатрической ЛАГ в Европе. Предполагается также, что переносимость препарата у детей лучше, чем у взрослых. Данное наблюдение подтверждает ценность проведения ежемесячного мониторинга функций печени с целью определения продолжительности лечения бозентаном. (*Pediatr Res* 64: 200–204, 2008)

Сокращения: ИЛАГ, идиопатическая легочная гипертензия; ЛАГ, легочная артериальная гипертензия; PMS, контроль за результатами клинического использования коммерческих вакцин; ВГН, верхняя граница нормы.

Получено 29 октября, 2007; принято 2 апреля, 2008.

Корреспонденция: Maurice Beghetti, M.D., Unite´ de Cardiologie Pe´diatrique, Hoˆpital des Enfants, rue Willy-Donze´, CH- 1211 Женева14, Швейцария; e-mail : Maurice.Beghetti@hcuge.ch

При поддержке Actelion Pharmaceuticals Ltd., Альшвилль, Швейцария. MB был консультантом и научным сотрудником, участвовал в консультативном совете и получил грант на исследования от Actelion Pharmaceuticals. Был в составе консультативного совета Mondo Biotech, Pfizer, Encysive и GlaxoSmithKline, и также получил грант от INO Therapeutics. MMH получил гонорар за консультации и лекции от Actelion Pharmaceuticals. DGK принимал

участие в консультативном совете компании Actelion Pharmaceuticals, Encysive Pharmaceuticals, Pfizer и

GSK, и получил лекционный гонорар от Actelion Pharmaceuticals, United Therapeutics и Schering. JC принимал участие в консультативном совете Actelion и получил лекционное вознаграждение от Actelion, GSK, Pfizer, Schering и Swedish Orphan. BS and ES являются сотрудниками Actelion Pharmaceuticals. MH участвовал в консультативном совете, проводил консультации и сотрудничал в испытаниях компаний Actelion Pharmaceuticals, Encysive, GlaxoSmithKline, Schering, Pfizer, и United Therapeutics.

Легочная артериальная гипертензия является редким, но постепенно и незаметно развивающимся заболеванием как взрослых, так и детей. Характеризуется прогрессирующим повышением резистентности легочных сосудов, что приводит к быстрому прогрессированию заболевания и крайне неблагоприятному прогнозу (1,2).

Гистопатологические изменения, возникающие при ЛАГ, сходны у детей и взрослых, чего нельзя сказать о клинической картине, где имеются различия (3).

Недостаточно данных по лечению ЛАГ у детей. В случаях идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) предполагается, что дети чаще (~40%), чем взрослые (~10%) дают положительный ответ на тест вазореактивности и уже в начальной стадии могут принимать лечение блокаторами кальциевых каналов (4,5). В других случаях для детей с ЛАГ эффективно продолжительное лечение простаноидами в/в или подкожными инфузиями. Оба способа введения имеют недостатки, что может быть сопровождаться проблемами при применении препарата у детей. Так, применение Эпопростенола требует установки центрального венозного катетера, что увеличивает риск инфекции, тромбоза и рецидива легочной гипертензии в случае необходимости прерывания инфузии (6). Назначение трепростинила подкожно может быть болезненным и не всегда переносимым для детей (7).

В ходе исследований бозентан, пероральный двойной антагонист эндотелиновых рецепторов, показал улучшение переносимости физической нагрузки, показателей функционального класса, времени до клинического ухудшения и продолжительности жизни у пациентов с ЛАГ (8-11). Вовлечение в два ведущих исследования подростковой и взрослой групп позволило утвердить бозентан как средство лечения ЛАГ среди пациентов ≥ 12 лет.

Результаты применения бозентана в педиатрии были оценены в ходе проспективного, открытого, фармакокинетического исследования 19 детей с ИЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с ВПС (12). В ходе 12-недельного применения бозентана было продемонстрировано стойкое улучшение гемодинамических показателей и сформированы основы режима дозирования препарата в педиатрии (12). В ретроспективном исследовании 86 педиатрических пациентов с преимущественно ИЛАГ или ЛАГ, связанной с наследственным заболеванием сердца, при использовании бозентана повышался или стабилизировался ФК по классификации Всемирной Организации Здравоохранения, и улучшались гемодинамические показатели (13). Оценка выживаемости по методу Каплана-Мейера в возрасте 1 и 2 лет составила 98 и 91% соответственно. В другом ретроспективном исследовании у 40 детей бозентан способствовал стабилизации ИЛАГ, но 60% все еще требовалось использование эпопростенола в/в. Состояние детей с ЛАГ, ассоциированной с другими состояниями, улучшалось (14).

Профиль безопасности бозентана для взрослых хорошо изучен. Частота встречаемости повышенного уровня печеночных аминотрансфераз составляла 12,8%, что требует ежемесячного мониторинга и корректировки доз, а также прерывания или отмены лечения при необходимости (8,9). Случаи повышения печеночных аминотрансфераз в ряде небольших исследований педиатрических больных ≤ 18 лет отмечены как сходные (11,6%) (13).

Значительное число детей с ЛАГ, леченных бозентаном, были зарегистрированы в контексте программы Европейского контроля за результатами клинического исследования безопасности, которая была разработана и проводилась в сотрудничестве с Европейским агентством по аттестации лекарственных препаратов (15). Между маем 2002 и ноябрем 2004 года 4994 пациента были занесены в базу данных постмаркетинговой программы исследований препарата Траклир (Траклир PMS) (16). Среди них 4623 пациента ранее не принимали бозентан, включая 146 детей в возрасте 2-11 лет. В данной статье мы предоставляем показатели безопасности педиатрической подгруппы из базы данных

Траклира PMS и сравниваем их с таковыми у подростковых и взрослых пациентов.

МЕТОДЫ

Траклир PMS является проспективной, неинвазивной, интернет-ассоциированной программой по контролю за результатами клинического использования коммерческих вакцин, разработанной производителем бозентана (Actelion Pharmaceuticals Ltd., Альшвилль, Швейцария). В мае 2002 года программа Траклир PMS была начата в 18 Европейских странах при тесном сотрудничестве с Европейским агентством по аттестации лекарственных препаратов. Разработка базы данных детально описана ранее (15).

Участие в программе было предложено всем медицинским работникам, применяющим в лечении бозентан и идентифицируемым через контролируемую дистрибуцию препарата. Будучи однажды зарегистрированными при использовании бозентана, работники вводили анамнез больного непосредственно в центральную базу данных на регулярной основе. Во время действия программы контроля местные постановления вовлеченных стран не требовали подписания информированного согласия больных для наблюдательных исследований и в случаях анонимного сбора данных. Сбор данных с каждого больного включал неполную дату рождения (только год), имена или инициалы. Пациентам давались уникальные идентификационные номера, идентифицируемые лишь лечащим врачом. График посещений не велся, однако, данные каждого визита больного ко врачу сохранялись. После закрытия базы данных дальнейшие наблюдения не проводились. Основу собираемых данных составляли демографические показатели, данные этиологии, ФКНК и сопутствующие ЛАГ-специфические назначения. Признаки группировались как имеющие отношение к безопасности или не имеющие отношение к безопасности при применении препарата. Сигналы, вероятно имеющие отношение к безопасности (включая некоторые причины отмены) определялись как: смерть, трансплантация, предсердная септостомия, госпитализация, беременность, введение простациклина в/в, подъем уровня аминотрансфераз, другие аномальные лабораторные показатели, побочные реакции, не указанные в аннотации к препарату, другие побочные события и «другие причины отмены». К сигналам не имеющие отношение к безопасности были отнесены причины отмены немедицинского характера, как например просьба больного и недостаток наблюдений. Исходя из руководства производителя от медицинских работников требовалось проведение мониторинга подъемов печеночных аминотрансфераз в начале исследования и при последующих регулярных измерениях (ежемесячно и через две недели после любого повышения доз). Такие подъемы определялись как повышение либо уровня аланина, либо аминотрансфераз в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН). Ведение больных с повышенными показателями аминотрансфераз отслеживалось Мировым Отделом Безопасности Лекарственных средств до их стабилизации или полного выздоровления.

Набор данных и анализы. Информация о пациентах бралась по запросу Европейского агентства по аттестации лекарственных препаратов из базы данных Траклир PMS, открытой в мае 2002 года. В ноябре 2004 после обзора собранных данных Европейское агентство по аттестации лекарственных препаратов признало успешным выполнение намеченной программы и завершило ее. В дальнейшем никаких других данных собрано не было. Полученный набор данных включает в себя пациентов 2-11 лет (детей, как определяет руководство Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека) из базы данных Траклир PMS, независимо от этиологии болезни (17). Анализировались только пациенты (n=146), ранее не принимавшие бозентан, и сравнивались с взрослой группой, также не принимавшей препарат ранее (n=4443).

Два пациента на время прекращали прием бозентана, но затем снова возобновили прием. Анализ является целиком описательным. Общий коэффициент расчета подъема аминотрансфераз рассчитывается как отношение числа фактически зарегистрированных случаев (числитель) к общему числу пациентов (знаменатель). Поскольку большинство пациентов не в состоянии наблюдаться более 1 года, общегодовая доля (количество подъемов в год) рассчитывалась при подгоне экспоненциального распределения к наблюдаемым данным методом максимального сходства. При проведении анализов использовалось программное обеспечение SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Для расчета времени воздействия было принято, что прием бозентана осуществлялся до

последнего дня перед кварталным наблюдением, или перед необходимостью отмены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демография и основные характеристики. За 30-месячный период 146 педиатрических пациентов из 13 стран в возрасте от 2 до 11 лет (2-5 лет: 36,3%, 6-11 лет: 63,7%) начали лечение бозентаном и были занесены в клиническую базу. Основные характеристики детей были сравнены с таковыми у лиц старше 12 лет и представлены в Таблице 1. Большинство пациентов - пациенты II и III ФК по НК (28 и 51% соответственно). Около половины пациентов имели ЛАГ, ассоциированную с ВПС (45,2%), а 40,4% имели ИЛАГ. Почти 1/3 детей (30,8%) получали комбинированную терапию с простаноидами и/или силденафилом.

Воздействие. В среднем время применения бозентана у детей составило 29,1 неделю (в диапазоне от 0,1 до 119,6) (16); 112 (76,7%) пациентов принимали препарат как минимум 12 недель, 84 (57,5%) как минимум 24 недели и 37 (25,3%) почти год. Для детей старше 12 лет среднее время воздействия составило 29,7 недель (в диапазоне от 0,0 до 135,1) (16).

Сигналы потенциально связанные с безопасностью. В Таблице 2 представлены признаки, вероятно связанные с безопасностью, наблюдаемые в детской и подростковой (старше 12 лет) подгруппах.

Подъемы уровня печеночных аминотрансфераз отмечены у четырех детей (общий коэффициент = 2,7%), соответствуя годовому показателю 3,9%. Все четыре случая возникли в период первых 5 месяцев после начала терапии ЛАГ бозентаном. Следует учесть, что и среди всех пациентов, включенных в программу Траклир PMS, большинство подъемов данного показателя возникали в первые 6 месяцев лечения (16). А четыре случая подъема аминотрансфераз были менее, чем 5-кратное превышение верхней границы нормы (Таблица 3) и данные отклонения возвращались в норму без осложнений после отмены препарата или изменения его дозировки.

Среди двух других детей с иными аномалиями в лабораторных анализах, один случай был определен как умеренная форма лейкопении. Данных за побочные реакции, не включенные в аннотацию к препарату, и за другие побочные действия получено не было.

Причины отмены. Данные исследования показали, что случаи отмены препарата в детской группе возникали реже, чем в группах подростков/взрослых (14,4% против 28,1%, соответственно). Это обстоятельство связано с тем фактом, что для подростковой/взрослой группы характерен ряд причин, не имеющих место в детской группе. К таковым причинам относятся: несвоевременность наблюдений (2,3%), частые подъемы уровня аминотрансфераз (3,3%), просьба пациента об отмене препарата (2,7%), причины немедицинского характера (1,3%) и некоторые несерьезные побочные реакции (1,2%). Самыми частыми причинами вынужденной отмены лечения в обеих группах явились смерть (7,5% в педиатрической группе против 9,0% в подростковой/взрослой группах), госпитализация (4,1% против 3,6% соответственно). В детской группе отмечены побочные реакции: обострение сердечной недостаточности; обострение легочной гипертензии; кардиомиопатия, внутрисердечные тромбы, обострение сердечной недостаточности и легочной гипертензии; этиологию одной из побочных реакций определить не удалось.

К другим причинам отмены отнесены необходимость введения простаглицина в/в (0,7% в педиатрической группе против 2,0% в подростковой/взрослой группе), необходимость трансплантации или предсердной септостомии (0,7% против 1,0%, соответственно). В детской группе причинами отмены препарата явились: эмболический инфаркт; гипоплазия легочных сосудов; необходимость оперативного вмешательства; недостаток эффективности; необходимость в диагностической коррекции; и трансплантация комплекса сердце-легкие. В одном случае причину отмены определить не представилось возможным. Отклонения в лабораторных анализах, не включая подъемы аминотрансфераз, не требовали отмены лечения среди детей, в отличие от пациентов старше 12-летнего возраста (1,0%)

В педиатрической подгруппе немедицинских причин, просьб пациента об отмене и несвоевременности наблюдений установлено не было.

Таблица 1. Основные характеристики 146 педиатрических пациентов, включенных в базу данных программы Траклир PMS в сравнении с пациентами ≥12 лет (16)

	Пациенты от 2 до 11 лет n(%)	Пациенты ≥ 12 лет n(%)
Мужского пола (женского)	146 (100)	4443 (100)
ФК по НК		
I	75 (51,4):71 (48,6)	1424 (32,1):3019 (67,9)
II	9 (6,2)	68(1,5)
III	41(28,1)	501(11,3)
IV	74(50,7)	3049(68,6)
Не установлен	15(10,3)	610(13,7)
Этиология		
ИЛАГ	7(4,8)	215(4,8)
ЛАГ-склеродермия	59(40,4)	1515(34,1)
ЛАГ, связанная с ЗСТ	3(2,1)	1011(22,8)
ЛАГ-волчанка	1(0,7)	120(2,7)
ЛАГ, связанная с НЗС	0	100(2,3)
ЛАГ-ВИЧ	66(45,2)	503(11,3)
ХТЛГ	0	102(2,3)
ЛГ-легочный фиброз	1(0,7)	469(10,6)
Портопульмональная гипертензия	2(1,4)	83*(1,9)
ЛАГ, связанная с другими причинами	1(0,7)	81(1,8)
Не установленная	13(8,9)	439(9,9)
Сопутствующее медикаментозное лечение	0	21(0,5)
Пациенты с как минимум одним препаратом	113(77,4)	3974(89,4)
Силденафил	17(11,6)	89(2,0)
Простаноиды	28(19,2)	714(16,1)
Антикоагулянты	66(45,2)	3039(68,4)
Диуретики	50(34,2)	2591(58,3)
Кислород	38(26,0)	1353(30,5)
Блокаторы кальциевых каналов	25(17,1)	1001(22,5)
Дигоксин	28(19,2)	685(15,4)

Только пациенты, не принимавшие ранее терапию бозентаном.

*Один из пациентов имел ХТЛГ и легочный фиброз.

Таблица 2. Сигналы вероятно имеющие связь с безопасностью

	Пациенты от 2 до 11 лет (n=146) (%)	Пациенты ≥ 12 лет (n=4443) (%)
Как минимум один признак*	30,8	33,1
Смерть	7,5	9,0
Необходимость трансплантации/предсердной септостомии	0,7	1,0
Госпитализация	4,8	4,0
Необходимость во в/в простациклине или его	1,4	2,1
	2,7	7,8
	1,4	2,5

эквиваленте		
Отклонения уровня аланина или аспартат аминотрасфераз после начала терапии	4,8	1,2
Другие лабораторные отклонения	7,5 4,1	6,0 4,4
Побочные реакции препарата, не указанные в его аннотации		
Другие побочные реакции		
Другие причины отмены		

*Пациенты могли иметь более 1 признака.

Таблица 3. Подъемы печеночных аминотрасфераз среди пациентов, ранее не принимавших бозентан

	Пациенты от 2 до 11 лет (n=146) (%)	Пациенты ≥ 12 лет (n=4443) (%)
Пациенты с подъемом (16)	4(2,7)	345(7,8)
Величина подъема		
≤3 × ВГН	1(0,7)	16(0,4)
>3 –≤5 × ВГН	3(2,1)	127(2,9)
>5 –≤8 × ВГН	0	57(1,3)
>8 × ВГН	0	62(1,4)
Неизвестная	0	83(1,9)

ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание небольшое количество данных по опыту использования бозентана у детей, база данных программы Траклир PMS представляет собой ценный информационный ресурс по опыту применения бозентана, и данным по безопасности в клинической педиатрической практике. База данных имеет в своем составе информацию относительно эпидемиологического анамнеза, ФК по НК и проводимой лекарственной терапии в одной из крупнейших педиатрических групп с установленным диагнозом ЛАГ. Хотя большинство характерных для ЛАГ симптомов встречаются как в детском, так и во взрослом возрасте, отличия между ними существуют. В связи с этим обстоятельством и был проведен анализ специфических для детского возраста признаков болезни (18). В ходе программы Траклир PMS данные по безопасности лечения, собранные в детской группе были согласованы с таковыми, наблюдаемыми в подростковой/взрослой популяции, что позволило составить профиль безопасности препарата в ходе крупных клинических испытаний бозентана среди пациентов старше 12 лет (8,9). Однако, встречаемость повышенного уровня печеночных аминотрансфераз среди последних оказалась ниже по сравнению с подростковой/взрослой популяцией.

Как и ожидалось, наиболее частыми причинами ЛАГ в детской группе оказались наследственные заболевания сердца и ИЛАГ. По сравнению с более взрослыми пациентами ЛАГ ФК по НК у детей имеет уровень ниже. Однако, при определении ФК у маленьких детей возникают сложности, что зачастую ведет к гиподиагностике.

Наличие сопутствующей терапии имело место чаще среди взрослых больных, получающих в основном антикоагулянты. Последнее можно объяснить недостатком данных, демонстрирующих преимущества антикоагулянтной терапии в педиатрии. Более того, установление корректной дозы варфарина у детей сложно и имеет зачастую риск

кровотечения, особенно учитывая их физическую активность. Комбинированная терапия с простаноидами или силденафилом чаще отмечалась среди педиатрических пациентов. Частота встречаемости потенциально безопасных признаков сходна в детской и подростковой/взрослой группах. Однако, случаи отмены среди детей составляют практически половину от таковых во взрослой группе. Наиболее частой причиной отмены терапии в последней был подъем уровня аминотрансфераз во время лечения, возникавший в группе 2-11 лет только у 2,7%. Этот процент значительно ниже, чем процент подъема аминотрансфераз, вычисленный для взрослой группы в ходе исследования Траклир PMS (общий коэффициент 7,8%, годовой 10,3%) или же в ряде крупных клинических исследований взрослой популяции (общий коэффициент 12,8%) (8,9,16). Тот факт, что только лишь четверо детей имели подъем аминотрансфераз и во всех случаях этот уровень был в 5 раз ниже ВГН, утверждает бозентан как хорошо переносимый препарат среди детей. Существует также ряд наблюдений, вероятно объясняющих низкую частоту подъема аминотрансфераз в педиатрической группе: более низкая концентрация в крови у детей по сравнению с взрослыми связана с применением у детей более низких дозировок препарата (12); в педиатрической группе возникает меньшее число осложнений, чем во взрослой, что объясняется их ранним предупреждением до развития тяжелой правожелудочковой недостаточности и гепатомегалии.

Тем не менее, случаи подъема аминотрансфераз, как классового эффекта антагонистов эндотелиновых рецепторов, действительно потенциально могут оказывать влияние на безопасность использования препарата в детских и подростковых/взрослых группах. Так, в ходе действия программы Траклир PMS все медработники были осведомлены о необходимости мониторинга этих параметров и информирования относительно полученных данных по безопасности (15). В подростковой/взрослых группах, где большее число подъемов аминотрансфераз возникало в первые 6 месяцев лечения, и через год, вероятность очередного повышения была значительно ниже (16). Во взрослой группе такие подъемы оказались обратимы без возникновения каких-либо клинических последствий как во время продолжительного лечения, так и после его отмены (11). Таким же образом успешно разрешились и несколько случаев подъема аминотрансфераз у детей. Данное наблюдение подтверждает необходимость ежемесячного мониторинга уровня печеночных аминотрансфераз для определения продолжительности терапии бозентаном. Алгоритм такого мониторинга, рекомендованный производителем, вероятно адекватен в плане контроля печеночной безопасности у детей при приеме бозентана.

При интерпретации результатов следует учесть ряд ограничений в работе базы данных. Поскольку сбор данных осуществлялся на волонтерской основе не представлялось возможным подтвердить, пополнить или уточнить ту или иную информацию. Однако устройство системы включает встроенные механизмы, способные при потребности немедленно представить дополнительную информацию, что вероятно способствует получению высокого качества данных. Оценка показателей была предоставлена непосредственно лечащим врачам, что потенциально могло привести к различиям между центрами, но касалось в основном субъективных данных, как например определения ФК по НК. Хотя такая оценка была обязательной для клиницистов, соблюдение строго алгоритма, предписанного аннотацией к лекарственному средству, с контролем повышения аминотрансфераз, не требовалось.

Так или иначе, в отношении охвата пациентов исследование было достаточно обширным. В базу данных было вовлечено большинство пациентов, а информативность относительно побочных реакций оказалась в 3 раза выше, чем при получении информации из спонтанных сообщений (16,19). Более того, хотя лишь меньшая часть пациентов пригодна для исследования, в состав базы вошел широкий круг больных с различной этиологией ЛАГ, осложнениями и сопутствующими медикаментами, что позволило создать наиболее ясное и информативное представление о методах лечения. Такой подход обеспечивает получение реального клинического опыта от экспертных и неэкспертных центров, определяя более надежные и верные заключения.

Резюмируя весь 30-месячный период исследования PMS, можно сделать вывод, что в ходе его были собраны ценные данные по применению бозентана в педиатрии, сфере, где ранее таковая информация была недоступна. Непредвиденных реакций в ходе исследования зарегистрировано не было. При сравнении профиля безопасности препарата с взрослой

группой отмечена даже более низкая частота подъемов аминотрансфераз. Тем не менее, необходимость ежемесячного мониторинга функций печени остается обязательной при лечении бозентаном как детей, так и взрослых.

Благодарности. База данных Траклир PMS была основана Actelion Pharmaceuticals Ltd., Альшвилль, Швейцария.

Горячая признательность выражается всем вовлеченным медицинским работникам, содействующим созданию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rubin LJ 1997 Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 336:111–117
2. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M 2004 Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:13S–24S
3. Widlitz A, Barst RJ 2003 Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 21:155–176
4. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ 2004 Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 110:660 – 665
5. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG 2007 Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 93:739 –743
6. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP 1999 Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 99:1197–1208
7. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ 2006 Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 28:1195–1203
8. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ 2001 Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358:1119 –1123
9. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G 2002 Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346:896 –903
10. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, Tapson VF, Rubin LJ 2003 Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 124:247–254
11. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie` N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ 2005 Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 25:244 –249
12. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bingaman D, Nguyen N, Gaitonde M, van Giersbergen PL 2003 Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 73:372–382
13. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ 2005 Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46:697–704
14. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG 2006 Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 92:664 – 670
15. Segal ES, Valette C, Oster L, Bouley L, Edfjall C, Herrmann P, Raineri M, Kempff M, Beacham S, van Lierop C 2005 Risk management strategies in the postmarketing period: safety experience with the US and European bosentan surveillance programmes. *Drug Saf* 28:971–980
16. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM 2007 Results

of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J 30:338–344

17. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2000 ICH Tripartite Harmonised Guideline: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. E11.

Federal Register 65:19777–19781

18. Haworth SG 1998 Primary pulmonary hypertension in children. Arch Dis Child 79:452–455

19. Strom BL, Tugwell P 1990 Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. Ann Intern Med 113:179–181