

Эффекты двойного антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана у пациентов с легочной гипертензией: рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование

Richard N Channick, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, Frédéric Bodin, Lewis J Rubin

Резюме

Введение. Эндотелин 1 являющийся мощным эндогенным вазоконстриктором и митогеном, может стать причиной легочной гипертензии. Данное исследование представляет данные по эффективности и безопасности бозентана, перорально-активного, двойного антагониста эндотелиновых рецепторов среди пациентов с тяжелой формой легочной гипертензии.

Методы. В ходе двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования 32 пациентам с легочной гипертензией в случайном порядке был назначен бозентан (62,5 мг 2 р/д в течение 4 недель, затем 125 мг 2 р/д) или плацебо на минимальный период 12 недель. В качестве первичной конечной точки выбрано изменение показателя переносимости физической нагрузки. В качестве вторичных конечных точек были выбраны показатели сердечно-легочной гемодинамики, индекс одышки Борга, изменение функционального класса (ФК) по ВОЗ и времени до клинического ухудшения. Данные показатели оценивались в процессе проводимого лечения.

Результаты. В группе пациентов, получающих бозентан, показатель теста 6-минутной ходьбы (6-TMX) улучшился на 70 метров за 12 недель по сравнению с начальным уровнем, тогда как в плацебо-группе он ухудшился на 6 метров (разница 76 метров [95% CI 12-139], $p=0,021$). Положительная динамика сохранялась в последующем еще 20 недель. Сердечный индекс в группе бозентана был на $1,0 \text{ Л мин}^{-1} \text{ м}^{-2}$ (95% CI 0,6–1,4, $p<0,0001$) выше, чем в группе с плацебо. Легочное сосудистое сопротивление снизилось на 223 дин с см^{-5} при приеме бозентана, но повысилось на 191 дин с см^{-5} в плацебо-группе (разница -415 [-608 к -221], $p=0,0002$). В группе бозентана отмечено также снижение индекса одышки Борга и положительная динамика ФК по ВОЗ. Все три случая отмены терапии при клиническом ухудшении отмечены в плацебо-группе ($p=0,033$). Количество и природа побочных эффектов не различалась между двумя группами.

Выводы. Бозентан повышает переносимость физической нагрузки и улучшает показатели гемодинамики среди пациентов с легочной гипертензией, доказывая тем самым, что эндотелин играет важную роль в развитии ЛГ.

Lancet 2001; 358: 1119–23

См. комментарии на стр. 1113

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California San Diego, CA, USA (R N Channick MD, Prof L J Rubin MD);

University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO (Prof D B Badesch MD); Baylor College of Medicine and the Methodist Hospital, Houston, TX(Prof A Frost MD); Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN(I M Robbins MD); Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France(Prof G Simonneau MD, O Sitbon MD); Duke University Medical Center, Durham, NC (V F Tapson MD); Actelion Ltd, Allschwil, Switzerland(S Roux MD, F Bodin MD); and Statistics for Research Ltd, Basel, Switzerland (M Rainisio PhD).

Correspondence to: Dr Richard Channick, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California San Diego, 9300 Campus Point Drive, 7381 7372, La Jolla, CA 92037-1300, USA (e-mail: [HYPERLINK \"mailto:rchannick@ucsd.edu\"rchannick@ucsd.edu](mailto:HYPERLINK \))

Введение

Первичная легочная гипертензия это заболевание, определяемое как прогрессирующее истощение компенсаторных механизмов с характерным повышением легочного сосудистого сопротивления, ведущее к правожелудочковой недостаточности и смерти.¹ Легочная гипертензия может возникнуть как изолированно (первичная легочная гипертензия), так и в качестве осложнения какого-либо системного процесса (например, системного склероза или склеродермии).² Традиционная терапия вазодилататорами³ и антикоагулянтами³ эффективна лишь для ряда больных. Регистр пациентов с ЛАГ Национального института здоровья Великобритании фиксирует среднюю продолжительность жизни в диапазоне от 2 до 8 лет с момента установки диагноза. Аналогично этому для пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной со склеродермией 2-х летняя выживаемость составляет 40-55%.² Эпопростенол показал большую эффективность в лечении тяжелой легочной гипертензии с последующим увеличением продолжительности жизни, нежели чем традиционная терапия. Однако, препарат требует постоянного в/в доступа, что вызывает ряд побочных эффектов и осложнений. Успех долгосрочного введения эпопростенола повлек за собой разработку новых препаратов с аналогичной формулой, но с ингаляционным (илопрост) или пероральным введением (берапрост). Но в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях новые лекарства участия не принимали. Известно, что эндотелин 1 играет важную роль в патогенезе легочной гипертензии.¹ Он является одновременно и вазоконстриктором и гладкомышечным митогеном, что способствует повышению сосудистого тонуса и вызывает гипертрофию легочных сосудов, ассоциированную с подъемом давления в легочном сосудистом русле. Пациенты с первичной легочной гипертензией¹¹ или системной склеродермией¹² имеют высокие концентрации эндотелина 1 в плазме, что обратно пропорционально прогнозу.¹¹ Высокие концентрации эндотелина 1 были также найдены в легких пациентов с легочной гипертензией,¹³ идиопатическим легочным фиброзом,¹ или постобструктивной легочной васкулопатией,¹ допуская вероятность успеха нового лечения, блокирующего эндотелиновые рецепторы. Бозентан (Ro 47-0203), пероральный непептидный антагонист обоих типов эндотелиновых рецепторов (ET_A и ET_B), в ходе исследований на животных с легочным воспалением показал снижение активности воспалительных реакций, предотвращение увеличения проницаемости легочных сосудов и развития

фиброза.¹ У крыс с хронической легочной гипертензией бозентан снижает давление в малом круге кровообращения (МКК), уменьшает гипертрофию сосудов и правого желудочка без стимуляции системной вазодилатации.¹ В ходе предварительного исследования однократного приема высоких доз бозентана пациентами с ЛГ было выявлено снижение легочного и системного сопротивления, позволяя предположить необходимость назначения хронических доз для достижения существенного и селективного эффекта. Таким образом, клиническая эффективность длительного перорального приема бозентана все еще требует дополнительных оценок. Мы оценивали воздействие

бозентана на переносимость физической активности и сердечнолегочную гемодинамику, а также показатели безопасности и переносимости среди пациентов с ЛАГ.

Методы

Пациенты

В исследовании приняли участие пациенты с симптоматической, тяжелой, первичной легочной гипертензией или ЛГ, ассоциированной со склеродермией (III-IV ФК по классификации ВОЗ от 1998²), несмотря на предшествующее лечение вазодилататорами, антикоагулянтами, диуретиками, сердечными гликозидами или дополнительным кислородом. Показатели вошедших в исследование больных должны были изначально составлять: от 150 до 500 м при проведении теста 6-минутной ходьбы (6-ТМХ), среднее легочное артериальное давление не менее 22 мм.рт.ст., давление заклинивания в капиллярах легочной артерии не более 15 мм.рт.ст., и легочное сосудистое сопротивление не менее 240 дин с см⁻⁵. В исследование не включались: пациенты IVго ФК; пациенты, получавшие вышеперечисленную терапию за скрининговый период (1 месяц); пациенты, получавшие хроническую терапию эпопростенолом; пациенты, принимавшие глибенкламид или циклоспорин за месяц регистрации (для предотвращения нежелательных лекарственных взаимодействий).

Исследование проводилось согласно пересмотренной в 1983 Хельсинской Декларации 1975 года и было внесено в местные руководства по оптимизации клинической практики. Оно также было утверждено местным этическим наблюдательным комитетом, а письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

Процедуры

Исследование представляло собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание, проводимое в 5 центрах США и в одном центре во Франции. 32 пациента в случайном порядке получали 62,5 мг бозентана 2 р/д в течение первых 4 недель с последующим достижением целевой дозы 125 мг 2 р/д при условии отсутствия побочных реакций на препарат (например, гипотензии), или плацебо в сходных дозировках. Рандомизация создавалась компьютерным путем с использованием системы классификации лекарств Almedica группами по три. Рандомное соотношение бозентана/плацебо составляло 2/1 почти для всех центров. Все пациенты находились в рамках исследуемой терапии до окончания сроков исследования, которые были определены днем, когда последний занесенный в базу данных пациент окончил 12-ю неделю обследований. Таким образом, исследование составили 2 периода: первый был обязателен для всех пациентов и составлял 12

недель, продолжительность второго варьировала от 0 до 16 недель. По окончании исследования все пациенты были допущены к участию в открытом исследовании бозентана.

За время первого периода пациенты проходили обследования на амбулаторной основе на 4, 8 и 12 неделях лечения. Первичной конечной точкой являлось улучшение переносимости физической нагрузки на 12-й неделе, что измерялось при помощи 6-ТМХ. Этот стандартный тест на физическую выносливость является хорошим показателем для оценки эффективности лечения ЛГ. □ Более того, тест может являться надежным прогностическим показателем (прогноз продолжительности жизни пациента) среди пациентов с первичной ЛГ.²² Вторичные показатели эффективности включают сердечно-легочную гемодинамику (легочное сосудистое сопротивление, сердечный индекс, среднее легочное артериальное давление, давления заклинивания легочных капилляров и среднее давление правого предсердия), измеряемую с помощью катетеризации правых отделов сердца (изначально и на 12 неделе). Сердечный индекс ($\text{л}/\text{мин}^{-1} \text{ м}^2$) представляет собой отношение сердечного выброса ($\text{л}/\text{мин}$) к площади поверхности тела (м^2); легочное сосудистое сопротивление ($\text{дин}/\text{с см}^2$) рассчитывается как

(среднее легочное артериальное давление, мм.рт.ст. - давление заклинивания легочных капилляров, мм.рт.ст.)/сердечный выброс ($\text{л}/\text{мин}$) $\times 80$. Ко вторичным измерениям также относят индекс одышки Борга,²³ оцениваемый непосредственно после завершения 6-ТМХ, ФК легочной гипертензии по классификации ВОЗ и необходимость отмены терапии, обусловленную клиническим ухудшением. Безопасность проводимого лечения оценивалась по количеству возникших побочных реакций, лабораторно и по электрокардиограмме. Во время второго периода сбор данных осуществлялся амбулаторно на 20 и 28 неделях терапии. Эффективность терапии за этот период также определялась 6-ТМХ.

Статистический анализ

Размер выборки (30 пациентов) был рассчитан с целью выявления в ходе 6-ТМХ среднего расхождения в 50 м (SD 50) между начальными данными и по прохождению 12 недель, с силой 80%, и при одностороннем α уровне=0,05 t-теста Стьюдента. Чтобы свести погрешность оценки к минимуму, утерянные данные за период 12-недельного наблюдения получали согласно предварительно установленным правилам замены. Анализ случаев отмены терапии, обусловленных ухудшением клинического состояния, оценивался непосредственно в момент преждевременного прекращения участия в исследовании (то же правило правомерно и при смерти больного или трансплантации легких). Если такой анализ проведен не был, то пациенту приписывались наихудшие показатели: 0 м при 6-ТМХ; индекс одышки Борга равный 10; IV ФК по ВОЗ; соответствующее популяции наиболее высокое легочное артериальное давление, давление заклинивания легочных капилляров, давление в правом предсердии, наивысшие значения легочного сосудистого сопротивления и наибольшее снижение сердечного индекса за период 12 недель в группе. Во всех других случаях регистрировали последние значения 6-ТМХ, индекса одышки Борга и ФК по ВОЗ, но исключали данные гемодинамического анализа. 6-ТМХ на 20 и 28 неделях имел только исследовательское значение. Для пациентов, не прошедших наблюдение на 20-й неделе, приписывали их последние значения 6-ТМХ.

С помощью парного t теста Стьюдента среди групп рассчитаны различия для 6-ТМХ,

индекса одышки Борга и кардиопульмонологических показателей в их начальных значениях и по прохождению 12 недель, что подтвердилось и в ходе Wilcoxon's rank-sum test (ранговый тест Вилкоксона для независимых выборок). Для показателей ФК по ВОЗ такая разница была рассчитана с помощью Wilcoxon's rank-sum test. Анализ доли пациентов, отменивших терапию в связи с клиническим ухудшением состояния, проведен с помощью точного теста Фишера. За исключением заранее запланированного подтверждающего анализа 6-ТМХ, все остальные исследования несли эксплоративный по природе характер. Статистические анализы были проведены в соответствии с исходно назначенным лечением. Все р-значения были двусторонними; разница 95% СИ рассчитана в пределах исследуемых групп и между группами.

Результаты

Из 36 зарегистрированных пациентов 32 приняли участие в исследовании; 21 получали бозентан, а 11 плацебо (Рисунок 1). Исключены были четверо пациентов, не отвечавших всем необходимым регистрационным критериям. Исследование не прекращалось до того момента, пока последний пациент не завершил 12-недельный цикл обследований, за исключением случаев отмены в связи с клиническим ухудшением. В результате, общая продолжительность лечения варьировала от 83 до 202 дней. Декодирования до 12 недели не производилось. Исследуемые группы распределяли с учетом начальных характеристик (Таблица 1). Все пациенты на начальном этапе относились к

36 пациентов приняли участие в исследовании

4 пациента исключены

Период 1: анализ первичных конечных точек

рандомизированы 32 пациента

Неделя 12

11 пациентов в группе плацебо

21 пациент в группе бозентана

Период 2: исследование отдаленных результатов

1 случай преждевременной отмены в связи с клиническим ухудшением

1 переведен в открытое исследование

1 переведен в открытое исследование

Неделя 20

7 пациентов успешно прошли 6-ТМХ

20 пациентов успешно прошли 6-ТМХ

6 переведены в открытое исследование

14 переведены в открытое исследование

1 пациент успешно прошел 6-ТМХ

6 пациентов успешно прошли 6-ТМХ

Неделя 28

Рисунок 1: Профиль испытания.

к III ФК по ВОЗ. В обеих группах большую часть составляли пациенты с первичной легочной гипертензией, чем пациенты с легочной гипертензией, связанной со склеродермией (Таблица 1). Применение сопутствующей терапии (включая антикоагулянты и вазодилататоры) не приводило к сильным различиям между

группами. Основным групповым различием явилась большая длительность заболевания до испытания у пациентов, принимавших плацебо, чем среди тех, кому был прописан бозентан ($p=0,1058$).

В группе бозентана показатели 6-ТМХ через 12 недель лечения увеличились на 70 м (от 360 м [SE 19] в начале до 430 м [14] к концу 12 недели, $p<0,05$), тогда как никаких изменений в плацебо-группе не наблюдалось (335 м [25] против 349 м [44]) (Рисунок 2). В среднем дистанция 6-ТМХ оказалась увеличенной на 51 м в группе с бозентаном и сниженной на 6 м в группе с плацебо; в среднем изменение показателя в группе с бозентаном оказалось на 76 м (95% СИ 12-139, $p=0,021$) больше. Эта разница наблюдалась уже с 8 недели исследования (Рисунок 2).

Индекс одышки Борга на 12-й неделе был на 1,6 (95% СИ 0,0-3,1) ниже у пациентов, получавших бозентан, чем в плацебо группе. Один из пациентов группы плацебо не смог пройти обследование 12-й недели в связи с клиническим

	Плацебо (n=11)			Бозента (n=21)		
Демографические показатели Пол Мужской Женский Возраст (средний, лет) Вес (средний, кг)	0 11(100%) 17,7)	47,4(14,0) 87,1(17,7)	87,1(17,7)	4(19%) 17(81%) 52,2(12,2) 85,9(22,8)	8	8
Этническая группа Темнокожие Белые Другие	2(18%)	9(82%)	0	3(14%)	16(76%)	2(10%)
Причина легочной гипертензии Первичная Вторичная на фоне склеродермии	10(91%)	1(9%)		17(81%)	4(19%)	
ФК по ВОЗ III (средний, м) IV (средний, м) 6-ТМХ (средний, по шкале Борга)	11(100%))	0 355(82) 4,18(1,94)	4,18(1,94))	21(100%))	0 360(86) 4,38(1,80)	4,38(1,80)
Пероральные антикоагулянты Варфарин	8(73%)			15(71%)		
Пероральные вазодилататоры Дилтиазем Амлодипин Время от постановки диагноза (среднее, мес)	2(18%)	4(36%)	36,4(34,4)	6(29%)	3(14%)	21,1(17,6)
Гемодинамические показатели Сердечный индекс (средний, Л/мин ⁻¹ м ⁻²) Легочное сосудистое сопротивление (среднее, дин/с см ⁻⁵) Легочное артериальное давление (среднее, мм.рт.ст.) Давление заклинивания легочных капилляров (среднее, мм.рт.ст.) Среднее давление в правом желудочке (мм.рт.ст.) Кровяное давление (среднее, мм.рт.ст.) ЧСС (уд/мин)	2,5(1,0)** 10)** 92(15)	942(430)** 8,3(3,3)** 88(12)	56(11,1)** 9,9(4,1)**	2,4(0,7)*** 13)*** 94(12)***	896(425)* 9,3(2,4)* 83(16)***	54(12,6)** 9,7(5,6)*

*n=19. **n=10. ***n=20.

Таблица 1: Демографические и гемодинамические характеристики

ухудшением состояния (декомпенсация правосердечной недостаточности); в результате чего согласно протоколу данные его 6-ТМХ приняли за 0 м, а индекс

одышки Борга равным 10.

Бозентан повысил средний показатель 6-ТМХ от его начального уровня к 20-й неделе (от 360 м к 437 м, $p < 0,0001$), тогда как в плацебо группе эта дистанция была снижена (от 355 м до 340 м, $p = 0,6846$) (Рисунок 2). Эффект бозентана на показатель 6-ТМХ оказался значительно выше, чем действие плацебо ($p = 0,0097$). Для пациентов, прошедших обследование 28-й недели (бозентан $n = 6$, плацебо 1), показанный на 6-ТМХ лечебный эффект поддерживался (данные не показаны вследствие недостатка пациентов).

Лечение бозентаном значительно улучшило кардиопульмонологические характеристики гемодинамики за период 12 недель по сравнению с плацебо (Таблица 2). Так, легочное сосудистое сопротивление значительно снизилось в группе бозентана за период лечения и повысилось в плацебо группе. Благодаря лечению бозентаном также улучшились показатели среднего легочного артериального давления, давления заклинивания легочных капилляров и среднее давление правого предсердия. В противоположность тому, все три показателя ухудшились в плацебо группе. По одному пациенту из каждой группы не прошел 12-недельное обследование и потому оба этих пациента были исключены из гемодинамической оценки.

Улучшения гемодинамических данных в группе бозентана не были связаны с изменениями частоты сердечных сокращений

Средние изменения 6-ТМХ (м)

В начале/4 неделя/8 неделя/12 неделя/20 неделя

Рисунок 2: **Изменения показателя 6-ТМХ от начального к 20-й неделе**

Единицы=среднее значение, линии чертежа=эффективность системы. Пациентам, не прошедшим обследования на 20-й неделе (1 в группе бозентана, 4 в группе плацебо), приписывались ранее зарегистрированные результаты. * $p < 0,05$ против начальных данных, $p = 0,021$ против плацебо.

(83 уд/мин [SD 16] в начале, и 82 уд/мин в конце исследования [14]) или среднего артериального давления крови (94 мм.рт.ст. в начале [12], и 85 мм.рт.ст. к концу исследования [9]).

Повышение функционального класса легочной гипертензии отмечено у пациентов, получавших бозентан. В начале лечения все пациенты обеих групп имели III ФК, а по окончании 12 недель лечения бозентаном 9 из 21 (43%) имели уже II ФК, 12 (57%) сохранили все тот же III ФК, и ни один больной не перешел в IV ФК ($p = 0,0039$). В плацебо группе только один из 11 пациентов (9%) перешел во II ФК, 8 (73%) остались в III ФК, а состояние двоих (18%) ухудшилось до IV ФК ($p = 1,0000$). Таким образом, бозентан позволил значительно повысить ФК больного, чего нельзя сказать о плацебо ($p = 0,019$).

Благодаря лечению бозентаном значительно увеличилось время до клинического ухудшения ($p = 0,033$). Ухудшение состояния (правожелудочковая недостаточность или обострение легочной гипертензии) возникло у трех пациентов на 51, 58 и 84 день лечения. Все трое находились в плацебо группе и прекратили участие в исследовании. В группе с бозентаном случаев клинического ухудшения зарегистрировано не было.

В ходе исследования не умер и не перенес трансплантацию легких ни один пациент. Первые 12 недель побочные реакции в группах имели транзиторный характер и были сходны по частоте и природе (у 7 из 11 пациентов, принимавших плацебо и у 9 из 21, принимавших бозентан). Ни в одной из групп гипотензии или клинических значимых изменений в гематологических или биохимических анализах отмечено не было.

Повышение концентрации печеночных аминотрансфераз возникло у двух пациентов из группы бозентана, но без усиления у них симптоматики и с возвратом к нормальным цифрам без необходимости отмены терапии или изменений в дозировках. Общий профиль переносимости лечения сходен для обеих групп. Наблюдаемая достоверность менее или равная 0,05 была расценена как значительная для 6-ТМХ. Пациенты, получающие бозентан, показали более существенную положительную динамику 6-ТМХ.

чем те, кто получал плацебо ($p=0,021$). Последующие доказательства были получены исходя из модификации правил замены: для пациента плацебо группы, не прошедшего 6-ТМХ на 12-й неделе лечения, зачислялись последние измерения показателя вместо 0, однако, эффект от лечения также составил 53 м (SE 25) ($p=0,041$).

Подгрупповой анализ был произведен для расчета времени с момента постановки диагноза до рандомизации изменений в результатах 6-ТМХ. Независимо от того было ли пациентам назначено лечение/плацебо в случайном порядке до или после общей средней оценки, результат оказывался неизменным в пользу бозентана. Значительного влияния центров на результаты лечения больных не отмечено.

Обсуждение

Наши результаты показали, что длительное применение перорального двойного антагониста эндотелиновых рецепторов существенно увеличило толерантность к физической нагрузке и улучшило сердечно-легочную гемодинамику у пациентов с первичной легочной гипертензией или с легочной гипертензией на фоне склеродермии. Более того, бозентан неизменно улучшал все исследуемые конечные точки. Как и ожидалось, в плацебо группе данные переносимости физической нагрузки и гемодинамических функций либо ухудшались, либо оставались неизменными. Эффект бозентана на легочную гемодинамику включал снижение легочного сосудистого сопротивления, среднего легочного артериального давления и среднего давления в правом предсердии. Снижение легочного сосудистого сопротивления обусловило повышение сердечного индекса и, как следствие, показателей 6-ТМХ.

Нами отмечено положительное действие бозентана на сердечно-легочную гемодинамику без значительного понижения системного артериального давления при назначении его перорально в хронических низких дозах. Наши результаты отличаются от таковых, полученных в ходе краткосрочного пилотного исследования¹, выявившего лишь небольшую эффективность в/в бозентана на сердечный индекс и легочное сосудистое сопротивление, не смотря на значительное понижение системного сосудистого сопротивления. Данное несоответствие могло быть обусловлено различием в методах введения и/или в дозировках препарата. Количество и природа побочных эффектов были сходны для обеих групп. Эти результаты подтверждаются клиническими исследованиями с участием пациентов с различными патологиями,² в которых рекомендуется наиболее безопасная доза бозентана 125 мг 2 р/д. Бессимптомное повышение печеночных ферментов (особенно аспартат аминотрансфераз и аланин аминотрансфераз) ранее уже встречалось среди некоторых пациентов, получавших высокие дозы бозентана (500 мг 2 р/д).² Такие изменения пропадали за период 2-6 недель после отмены терапии. Частота повышения концентраций печеночных ферментов напрямую зависит от дозы препарата, что было выявлено в ходе длительного катармического исследования

пациентов с сердечной недостаточностью, принимавших 125 мг бозентана 2 р/д; только один из 23 пациентов на бозентане имел повышение концентрации печеночных ферментов.

Показатели	Изменения от начала терапии		Различия между группами		Различия между группами	
	Плацебо (n=10)	Бозентан (n=20)	Различия (95% СИ)	/р	Различия (95% СИ)	/р
Сердечный индекс (средний, Л/мин ⁻¹ м ⁻²)	-	0,5(0,1)	0,5(0,1)	-	1,0(0,6-1,4)	<0,001
Легочное сосудистое сопротивление (среднее, дин/см ²)	191(74)	223(56)*	223(56)*	-	415(608-(-221))	≤0,001
Легочное артериальное давление (среднее, мм.рт.ст.)	5,1(2,8)	1,6(1,2)	1,6(1,2)	0,1(0,8)*	-6,7(-11,9-(-1,5))	0,035
Давление заклинивания легочных капилляров (среднее, мм.рт.ст.)	3,9(1,8)	1,3(0,9)*	1,3(0,9)*	-	3,8(-7,3-(-0,3))	0,01
Среднее давление в правом желудочке (мм.рт.ст.)	4,9(1,5)				-6,2(-9,6-(-2,7))	0,0

*Бозентан (n=19)

Таблица 2: Гемодинамические эффекты плацебо и бозентана на 12-й неделе

Также в ходе нашего исследования было показано, что только у двух пациентов с назначением 125 мг бозентана 2 р/д повысилась концентрация ферментов в печени, но в обоих случаях показатели вернулись к норме без необходимости в отмене терапии и смене доз.

Хотя результаты и многообещающи, они ограничены небольшим числом пациентов (32 в 6 центрах), большим количеством мужчин в пропорции (все в группе бозентана), отсутствием пациентов с изначально IV ФК и доминированием больных с первичной легочной гипертензией над склеродермией. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности бозентана в случаях легочной гипертензии, вызванной иными причинами (на фоне ВПС, портальной гипертензии или ВИЧ-инфекции), а также требуются данные за длительный период наблюдений для выяснения возможности предотвращения бозентаном правосердечной недостаточности.

Тем не менее, наши результаты доказывают важную роль эндотелина в патогенезе и прогрессировании легочной гипертензии. Пероральный прием двойного антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана, блокирующего оба типа рецепторов, возможно является новым терапевтическим подходом для данного заболевания. Оба типа рецепторов играют важную роль в легочной вазоконстрикции,² воспалительном процессе,¹ пролиферации,² фиброзе,² и бронхоконстрикции.³ Более того, в условиях патологии эндотелин может воздействовать также на эндотелиновые рецепторы В-типа, вызывая сужение сосудов и пролиферацию. Эти данные указывают на важность применения блокаторов обоих типов эндотелиновых рецепторов (А и В) для предотвращения патологического воздействия эндотелина

при развитии легочной гипертензии.

Сотрудники

Richard N Channick, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, и Lewis J Rubin приняли участие в подборе пациентов и их оценке, а также оказали содействие в подготовке сообщения. Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, и Frédéric Bodin, ассистируемые Lewis J Rubin, разработали структуру исследования, провели мониторинг клинических и лабораторных данных, анализ показателей и подготовили доклад. Список благодарностей

Мы благодарим всех исследователей и их сотрудников, принявших участие в исследовании; Katie Kinninger,

Annie Pelissier; Wendi R Mason; Helena Purl; Abby Krichman и Keri White; Chris Stevens, Kris Wynne, Betty Booker, Karen Fagan, и Bertron Groves.

Список литературы

- 1 Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*1997; 336: 111–17.
- 2 Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*1986; 29: 515–24.
- 3 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*1992; 327: 76–81.
- 4 Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest*1986; 89: 497–503.
- 5 D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*1991; 115: 343–49.
- 6 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al, for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*1996; 334: 296–302.
- 7 Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*2000; 132: 425–34.
- 8 Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med*2000; 342: 1866–70.
- 9 Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A, Satoh T, Kunieda T. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet*1997; 349: 1365.
- 10 MacLean MR. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulm Pharmacol Ther*1998;11: 125–32.

- 11 Galiè N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (suppl 1): 48.
- 12 Yamane K. Endothelin and collagen vascular disease: a review with special reference to Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Intern Med* 1994; 33: 579–82.
- 13 Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–39.
- 14 Saleh D, Furukawa K, Tsao MS, et al. Elevated expression of endothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 in idiopathic pulmonary fibrosis: possible involvement of proinflammatory cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 187–93.
- 15 Giaid A, Stewart DJ, Michel RP. Endothelin-1-like immunoreactivity in postobstructive pulmonary vasculopathy. *J Vasc Res* 1993; 30: 333–38.
- 16 Filep JG, Fournier A, Földes-Filep E. Acute pro-inflammatory actions of endothelin-1 in the guinea-pig lung: involvement of ETA and ETB receptors. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 227–36.
- 17 Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 600–08.
- 18 Chen SJ, Chen YF, Meng QC, Durand J, Dicarlo VS, Oparil S. Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1995; 79: 2122–31.
- 19 Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, et al. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 411–18.
- 20 Rich S. World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France. ([HYPERLINK "http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html"](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html) www.who.int/ncd/cvd/pph.html, accessed on Sept 3, 1999).
- 21 Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919–23.
- 22 Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–92.
- 23 Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–81.
- 24 Roux S, Breu V, Ertel SI, Clozel M. Endothelin antagonism with bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999; 77: 364–76.
- 25 Mylona P, Cleland JG, for the Cardio.net Editorial Team. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 197–200.
- 26 Krum H, Charlton V, Widmann T, Packer M. Long-term, open-label

experience with an endothelin receptor antagonist, bosentan, in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: I-646.

27 McCulloch KM, Docherty CC, Morecroft I, MacLean MR. Endothelin B receptor-mediated contraction in human pulmonary resistance arteries. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1125–30.

28 Carratu P, Scuri M, Styblo JL, Wanner A, Glassberg MK. ET-1 induces mitogenesis in ovine airway smooth muscle cells via ETA and ETB receptors. *Am J Physiol* 1997; 272: L1021-4.

29 Katwa LC, Guarda E, Weber KT. Endothelin receptors in cultured adult rat cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 2125–29.

30 Gater PR, Wasserman MA, Renzetti LM. Effects of Ro47-0203 on endothelin-1 and sarafotoxin S6c-induced contraction of human bronchus and guinea-pig trachea. *Eur J Pharmacol* 1996; 304: 123–28.

31 Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO III, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 753–58.