

Терапия бозентаном легочной артериальной гипертензии

LEWIS J. RUBIN, M.D., DAVID B. BADESCH, M.D., ROBYN J. BARST, M.D., NAZZARENO GALIÈ, M.D., CAROL M. BLACK, M.D., ANNE KEOGH, M.D., TOMAS PULIDO, M.D., ADAANI FROST, M.D., SÉBASTIEN ROUX, M.D., ISABELLE LÉCONTE, PH.D., MICHAEL LANDZBERG, M.D., AND GÉRALD SIMONNEAU, M.D., FOR THE BOSENTAN RANDOMIZED TRIAL OF ENDOTHELIN ANTAGONIST THERAPY STUDY GROUP

Резюме

Введение. Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором и митогеном гладкой мускулатуры. В ходе предварительного исследования назначение перорального антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана позволило улучшить показатели толерантности к физической нагрузке и сердечно-легочной гемодинамики среди пациентов с легочной артериальной гипертензией. Настоящее исследование изучало воздействие бозентана на толерантность к физической нагрузке в большой группе пациентов и сравнило 2 дозировки препарата по эффективности.

Методы. В настоящем двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие **213** больных легочной артериальной гипертензией (первичной или на фоне заболевания соединительной ткани), которые получали плацебо или **62,5** мг бозентана **2** р/д в течение **4** недель с последующим повышением дозы до **125** или **250** мг **2** р/д на минимальный срок **12** недель. За первичную конечную точку принята величина изменений переносимости физической нагрузки. Ко вторичным конечным точкам отнесены изменения индекса одышки Борга, ФК по ВОЗ и времени до клинического ухудшения.

Результаты. На **16**-й неделе было отмечено улучшение показателей **6**-ТМХ среди пациентов группы бозентана; среднее различие между группой плацебо и комбинированными группами бозентана составило **44** м (**95%** доверительного интервала, **21** до **67**; $p < 0,001$). Бозентан также улучшал индекс одышки Борга, ФК по ВОЗ и увеличивал время до клинического ухудшения.

Выводы. Антагонист эндотелиновых рецепторов бозентан оказывает благоприятное воздействие на течение легочной артериальной гипертензии и хорошо переносится в дозах **125** мг **2** р/д. Явление антагонизма эндотелиновых рецепторов, оказываемое пероральным бозентаном, представляет собой эффективный подход к терапии **легочной артериальной гипертензии (N Engl J Med**

2002;346:896-903.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

Легочная артериальная гипертензия является прогрессирующим заболеванием, характеризующимся повышением легочного сосудистого сопротивления, что ведет к развитию правожелудочковой недостаточности и смерти (1). Термин первичной легочной гипертензии подразумевает легочную артериальную гипертензию без видимых причин ее развития. ЛАГ также может развиваться у порядка 50% пациентов со склеродермией (2,3). Условия ограничения перорального лечения включают долгосрочную терапию антикоагулянтами (4,5) и терапию блокаторами кальциевых каналов; у ряда больных отмечают позднее улучшение показателей выживаемости (5). Благоприятный эффект отмечают при продолжительной в/в инфузии

эпопростенола (простациклин), однако, такое лечение имеет свои недостатки (6,7). Требуется подтверждения эффективности аналогов эпопростенола, доставляемых ингаляционным путем (илопрост (8)) или пероральным (берапрост (9)). Все больше доказательств появляется относительно патогенетической роли эндотелина-1 в развитии легочной артериальной гипертензии (10) и благоприятного действия блокады эндотелиновых рецепторов (11). Эндотелин-1 является мощным эндогенным вазоконстриктором и митогеном гладкой мускулатуры, высоко выраженным в плазме и легочной ткани пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (12,13) и склеродермией (14). Его действия опосредованы двумя рецепторами Ета и Етв. По результатам предыдущего 12-недельного исследования пациентов с легочной артериальной гипертензией (первичной или на фоне склеродермии) III ФК по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (определяемой как с наличием умеренной симптоматики) пероральный двойной антагонист эндотелиновых рецепторов бозентан увеличил толерантность к физической нагрузке и сердечно-легочную гемодинамику и хорошо переносился в дозе 125 мг 2 р/д (15). Целями настоящего Рандомизированного испытания бозентана в рамках терапии антагонистами эндотелина (BREATHE-1) явились исследование эффекта бозентана на толерантность к физической нагрузке среди большого числа пациентов с легочной артериальной гипертензией (включая пациентов IV ФК по ВОЗ с развитой симптоматикой в покое), а также сравнение двух дозировок препарата (125 и 250 мг 2 р/д).

From the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California at San Diego, La Jolla (L.J.R.); the University of Colorado Health Sciences Center, Denver (D.B.B.); Babies and Children's Hospital, Columbia Presbyterian Medical Center, New York (R.J.B.); the Università di Bologna, Bologna, Italy (N.G.); the Royal Free Hospital School of Medicine, London (C.M.B.); St. Vincent's Hospital, Darlinghurst, Australia (A.K.); the Instituto Nacional de Cardiología, Mexico City, Mexico (T.P.); Baylor College of Medicine and Methodist Hospital, Houston (A.F.); Actelion, Allschwil, Switzerland (S.R., I.L.); Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston (M.L.); and Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France (G.S.). Address reprint requests to Dr. Rubin at the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California at San Diego, 9300 Campus Point Dr., M/C 7372, La Jolla, CA 92037-1330, or at ljrubin@ucsd.edu.

МЕТОДЫ

Отбор больных

Нами были отобраны пациенты с симптоматикой тяжелой легочной артериальной гипертензии (ФК (16) III или IV по ВОЗ), несмотря

на прием сопутствующей терапии антикоагулянтами, вазодилататорами, диуретиками, сердечными гликозидами или добавочным кислородом. Легочная артериальная гипертензия была либо первичной, либо ассоциированной с патологией соединительной ткани (склеродермия или системная красная волчанка). По этическим причинам подходящие по требованиям больные с IV ФК ЛАГ были обязаны иметь достаточно стабильный клинический статус для получения разрешения на участие в плацебо-контролируемом исследовании. Критериями

включения были показатели исходной 6-ТМХ между 150 и 450 м, среднего легочного артериального давления в покое больше 25 мм.рт.ст., давления заклинивания легочных капилляров менее 15 мм.рт.ст. и легочного сосудистого сопротивления больше 240 дин/с/см⁻⁵. Исключение составляли пациенты, начавшие или прекратившие какое-либо лечение легочной артериальной гипертензии за 1 месяц до скрининга или находившиеся в списке на получение длительной терапии эпопростенолом на протяжении 3 месяцев до скрининга. Во избежание возможных лекарственных взаимодействий исключены были также пациенты, получающие глибурид (глибенкламид) или циклоспорин.

Исследование проводилось согласно условиям Хельсинской Декларации 1975 года и ее пересмотру 1983, и при поддержке местных руководств по клинической практике. Местные комитеты по этике утвердили протокол испытания, и информированное письменное согласие было собрано со всех больных.

Дизайн исследования

Исследование было организовано как двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое и было проведено в 27 центрах Европы, Северной Америки, Израиля и Австралии. Всем 213 пациентам в рандомном порядке назначали плацебо или 62,5 мг бозентана (Тралир, Actelion, Альшвилль, Швейцария) 2 р/д в течение 4 недель с последующим повышением дозы до 125 или 250 мг бозентана 2 р/д на 12 недель. Все пациенты затем продолжали прием исследуемого препарата в составе двойного-слепого испытания до конца исследования, который определялся днем, когда последний зарегистрированный больной завершил цикл обследований на 16-й неделе. Первый период (16 недель) обследований прошли все пациенты, но во второй, организованный для получения ожидаемых данных по эффективности и безопасности за дополнительный 12-недельный период двойного-слепого лечения, были включены лишь рандомизированные за первые 2 месяца. В конце исследования все пациенты имели возможность участия в открытом исследовании бозентана.

Измерения результатов

Во время первого периода пациентов оценивали на амбулаторной основе через 4, 8, 12 и 16 недель терапии. Первичным показателем эффективности было изменение уровня толерантности к физической нагрузке от исходного до 16-й недели, измеряемое расстоянием, которое пациент мог пройти за 6 минут (17). Ко вторичным показателям эффективности отнесены изменения от исходных результатов до 10 недели в индексе одышки Борга (мера ощутимой одышки по шкале от 0 до 10, где более высокие цифры означают тяжелую степень одышки), в ФК по ВОЗ (модификация Нью-Йоркской классификации, где более высокие классы характеризуют большую тяжесть болезни), и времени от рандомизации до клинического ухудшения (определяется как комбинированная конечная точка по смертности, трансплантации легких, госпитализации из-за легочной гипертензии, недостатка положительной клинической динамики или ухудшения, ведущего к отмене терапии, необходимости назначения эпопростенола или проведения предсердной септостомии). Оценка безопасности определялась на основании возникших побочных эффектов, лабораторных измерений и электрокардиографии. Если повышения в уровне печеночных аминотрансфераз имели значения в 5-8 раз выше верхней границы нормы, доза получаемого препарата снижалась вдвое. При подъемах аминотрансфераз более 8 раз выше верхней границы нормы лечение

прекращали. За время второго периода показатели эффективности и безопасности лечения оценивали на 22 и 28 неделях.

Статистический анализ

Сбор и анализ данных осуществлял спонсор исследования, компания Actelion. Все сотрудники имели полный доступ к данным и независимость во время подготовки доклада. Нулевая гипотеза исследования состояла в том, что по результатам изменений толерантности к физической нагрузке от исходных параметров различия между пациентами, получающими бозентан (комбинация групп обоих вариантов дозировок) и получающими плацебо — нет. Требуемая выборка из 50 пациентов каждой из трех групп (2 группы бозентана и 1 группа плацебо) была оценена с целью опровержения нулевой гипотезы, если средние цифры распределения с равным стандартным отклонением 75 м отличались как минимум на 45 м согласно U-критерию Манна-Уитни с ошибкой первого уровня 0,05 (двусторонняя) и 90% вероятностью.

Любые недостающие данные на момент обследования в 16 недель получали исходя из предустановленных правил замены с целью минимизации систематических ошибок. Для пациентов, прекративших прием исследуемого препарата вследствие клинического ухудшения, учитывали последние полученные данные; за неимением таковых (включая умерших больных) пациенту записывались наихудшие результаты (0 м). Для всех других пациентов без результатов наблюдения за 16-ю неделю терапии, последние результаты теста 6-минутной ходьбы, индекса одышки Борга и ФК по ВОЗ использовали в качестве показателей для 16-й недели.

Статистические анализы были завершены согласно изначально назначенному лечению. Результаты изменений показателей 6-ти минутной ходьбы, индекса одышки Борга и ФК по ВОЗ отмечены как средние, с соответствующими стандартными ошибками или доверительными интервалами 95% для комбинированной группы бозентана и группы плацебо. Анализ изменений проходимой дистанции проводился в подгруппах, определяемых демографическими и прогностическими переменными. Время от рандомизации до клинического ухудшения состояния рассчитывалось с помощью логарифмических ранговых критериев, а расчет числа пациентов с неэффективным лечением произведен по методу Каплана-Мейера. Все заявленные P-значения двусторонние.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 213 пациентов: 144 получали бозентан (74 имели дозу 125 мг и 70 дозу 250 мг), и 69 получали плацебо. 48 пациентов продолжили получать двойное слепое лечение во втором периоде. Средняя продолжительность лечения составила 129 дней в обеих группах бозентана и 124 дня в группе плацебо. Случаев раскрытия терапевтического кода за первые 16 недель не возникло; и лишь три таких раскрытия произошли во втором периоде (до 28 недель).

Исходные характеристики

Группы плацебо и бозентана были хорошо подобраны для исследования в отношении демографических и исходных характеристик (Таблица 1). Во всех группах первичная легочная гипертензия встречалась чаще, чем легочная артериальная гипертензия на фоне патологии соединительной ткани, также большая часть пациентов состояла из женского контингента. В связи с требованием о наличии стабильного исходного статуса, в исследование были включены только несколько пациентов с IV ФК. Все группы были сходны на предмет сопутствующей терапии и длительности течения болезни до начала испытания

(время от постановки диагноза).

Переносимость физической нагрузки

Через 16 недель лечения показатель 6-минутной ходьбы повысился на 36 м в обеих группах бозентана, тогда как снижение его на 8 м было отмечено в группе плацебо, средняя разница составила 44 м (95% ДИ, 21 до

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики в группах плацебо и бозентана.*

Характеристика	Плацебо (n=69)	Комбинации групп бозентана (n=144)	125 мг бозентана (n=74)	250 мг бозентана (n=70)
Пол (%)				
Мужской	15(22)	30(21)	17(23)	13(19)
Женский	54(78)	114(79)	57(77)	57(81)
Возраст, лет				
Средний	47,2±16,2	48,7±15,8	50,4±15,9	47,0±15,6
Диапазон	12-80	13-80	15-79	13-80
Вес, кг	73,7±18,3	71,0±19,6	71,6±21,2	70,5±17,8
Раса(%)				
Белые	59(86)	111(77)	57(77)	54(77)
Другие	10(14)	33(23)	17(23)	16(23)
Причина ЛАГ(%)				
Первичная	48(70)	102(71)	57(77)	45(64)
На фоне склеродермии	14(20)	33(23)	13(18)	20(29)
Системная красная волчанка	7(10)	9(6)	4(5)	5(7)
Предшествующее или сопутствующее лечение				
Антитромботические агенты	50(72)	101(70)	51(69)	50(71)
Диуретики	32(46)	79(55)	40(54)	39(56)
Блокаторы кальциевых каналов	36(52)	64(44)	33(45)	31(44)
Добавочный кислород	23(33)	41(28)	19(26)	22(31)
Время от постановки диагноза, мес	28±48	30±35	30±33	30±38
6-ТМХ, м	344±76	330±74	326±73	333±75
Уровень одышки (индекс Борга)	3,8±2,0	3,6±2,0	3,3±2,2	3,8±1,9
ФК по ВОЗ (%)				
III	65(94)	130(90)	68(92)	62(89)

IV	4(6)	14(10)	6(8)	8(11)
Сердечный индекс, л/мин/м ² †	2,4±0,7	2,4±0,8	2,5±0,8	2,2±0,8
Легочное сосудистое сопротивление, дин/с/см ⁵ ‡	880±540	1014±678	884±412	1167±875
Легочное артериальное давление, мм.рт.ст.	53±17	55±16	53±14	57±17
Давление заклинивания легочных капилляров, мм.рт.ст. +	9,2±4,1	9,2±3,9	9,7±4,1	8,7±3,6
Давление правого предсердия, мм.рт.ст. *	8,9±5,1	9,8±5,9	9,7±5,4	9,9±6,5

* Группы пациентов, включенных в исследование и начавших проходить лечение. Значения плюс-минус отражают средний показатель \pm СО. Различия между группами плацебо и бозентана были незначительны, как показали точный тест Фишера и тест Стьюдента. ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения.

† Отсутствуют данные одного пациента группы плацебо и 4, получающих 125 мг бозентана.

‡ Отсутствуют данные четырех пациента группы плацебо, одного пациента, получающего 125 мг бозентана, и 8 пациентов, получающих 250 мг бозентана.

+ Отсутствуют данные двух пациентов группы плацебо, одного, получающего 125 мг бозентана, и 8, получающих 250 мг бозентана.

* Отсутствуют данные двух пациента группы плацебо и одного, получающего 250 мг бозентана.

67; $P < 0,001$). Хотя обе дозы бозентана индуцировали существенный лечебный эффект, плацебо-корректируемое улучшение удовлетворяло больше дозе 250 мг 2 р/д, чем 125 мг 2 р/д (54 м и 35 м, соответственно). Однако зависимость между дозой и эффектом лекарственного средства так и не была установлена (Рис.1).

Надежность данных

Выраженность улучшений показателей толерантности к физической нагрузке для бозентана была подтверждена в протокольной совокупности (лица, не имеющие нарушений протокола; $P < 0,001$). То же было продемонстрировано при применении различных подходов для замены недостающих данных: к примеру, когда показатель 6-ТМХ пациента, не закончившего испытания (из-за смерти или ухудшения клиники легочной артериальной гипертензии), охотнее заменялся значением последнего измерения, чем наихудшим результатом ($P < 0,001$).

Анализ подгрупп

Первичная эффективность также оценивалась среди различных подгрупп пациентов (Рис. 2).

Ось абсцисс: Неделя

Ось ординат: Изменения 6-ти минутной ходьбы (м)

Рисунок 1. Средние (\pm СО) изменения 6-ти минутной ходьбы от исходных показателей на 16-й неделе в группах плацебо и бозентана.

$P < 0,01$ для сравнения между группами бозентана с дозой 125 мг и плацебо, и $P < 0,001$ для сравнения между группами бозентана с дозой 250 мг и плацебо с помощью U-критерия Манна-Уитни. Существенного различия между группами бозентана не проявилось ($P = 0,18$ по U-критерию Манна-Уитни).

Невзирая на пол, этиологию болезни, врожденный порок сердца, время с момента постановки диагноза, исходные результаты шагового теста и исходные гемодинамические измерения

среди пациентов группы бозентана наблюдалось качественное улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы. Хотя подобный лечебный эффект был очевиден и среди больных первичной легочной гипертензией, а также больных легочной артериальной гипертензией на фоне склеродермии, в первом случае бозентан улучшал результат 6-ТМХ по сравнению с исходными (на 46 м среди 102 пациентов в группе бозентана, и снижение на 5 м среди 48 пациентов группы плацебо), тогда как во втором предотвращали снижение (увеличение на 3 м среди 33 пациентов группы бозентана, и снижение на 40 м среди 14 пациентов группы плацебо).

Индекс одышки Борга

Изменения индекса одышки Борга на 16 недель терапии подобны улучшениям показателя 6-ТМХ. Отмечается слабое снижение от исходного уровня индекса среди пациентов группы бозентана. в группе, получающей 125 мг бозентана 2 р/д этот показатель снизился от $3,3 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,3$, изменившись в среднем на $-0,1 \pm 0,2$. В группе, получающей 250 мг бозентана 2 р/д, индекс был снижен от $3,8 \pm 0,2$ до $3,3 \pm 0,3$, что в среднем составило $-0,6 \pm 0,2$. В плацебо группе индекс повысился от $3,8 \pm 0,2$ до $4,2 \pm 0,3$, со средним повышением равным $0,3 \pm 0,2$. В среднем лечебный эффект составил $-0,6$ в пользу бозентана (95% ДИ, $-1,2$ до $-0,1$). плацебо-корректируемое улучшение удовлетворяло больше дозе 250 мг ($-0,9$, $P=0,012$ по U-критерию Манна-Уитни) чем дозе 125 мг ($-0,4$, $P=0,42$).

ФК по ВОЗ

Исходно более 90% пациентов имели III ФК по ВОЗ. К 16-й неделе в группах, получающих 125 и 250 мг бозентана, 38% и 34%, соответственно, перешли во II ФК (с умеренно выраженной симптоматикой), и 3% и 1%, соответственно, перешли в I ФК. В отличие от этого в группе плацебо во II ФК перешли только 28% больных, и никто не достиг I ФК (Рис. 3). В общей сложности 42% из группы бозентана и 30% из группы плацебо к 16-й неделе терапии имели более высокий ФК, чем изначально, что в среднем имело терапевтический эффект равный 12% в пользу бозентана (95% ДИ, -3 до 25%).

Клиническое ухудшение

В ходе всего исследования (до 28 недель) бозентан значительно увеличивал время до клинического ухудшения состояния больных, по сравнению с плацебо ($P=0,002$) (Рис. 4). Дополнительно, каждый компонент этой конечной точки встречался неизменно чаще в группе плацебо, чем в какой-либо из групп бозентана (Таблица 2). Дозозависимый эффект не был постоянен, и имелось существенное различие обеих доз бозентана ($P=0,01$ для 125 мг 2 р/д и $P=0,01$ для 250 мг 2 р/д) от плацебо. Разница между лечебными группами во времени до клинического ухудшения проявилась еще на 16 неделе и оказалась необходимой, когда данные от пациентов, продолживших лечение во втором периоде исследования, были усечены относительно 16-й недели наблюдений ($P=0,004$).

Безопасность и Толерантность

Наиболее частые побочные эффекты обеих лечебных групп показаны в Таблице 3. За исключением аномальной печеночной функции, которая оказалась наиболее частой реакцией в группе пациентов, получающих 250 мг бозентана, чем в плацебо группе, количество и природа побочных эффектов были сходны для всех трех групп. Среди 9 пациентов обеих групп бозентана (6%) и 5 пациентов группы плацебо (7%) побочные реакции привели к преждевременному прекращению исследуемого препарата. Наиболее частыми побочными реакциями в обеих группах бозентана, ведущими к прекращению лечения, были аномалии печеночных функций (у 3 пациентов на бозентан [2%], и ни у одного пациента на плацебо), и

	Группа плацебо	Комбинация групп бозентана
Все пациенты	69	144
Пол		
Мужской	15	30
Женский	54	114
Причина		
Первичная	48	102
Склеродермия	14	33
На фоне НЗС		
Да	3	11
Нет	66	133
Время от постановки диагноза		
< 400 дней	40	65
≥ 400 дней	29	78
Среднее ЛАД		
< 50 мм.рт.ст.	27	56
≥ 50 мм.рт.ст.	42	88
Сердечный индекс		
< 2,3 л/мин/м ²	33	79
≥ 2,3 л/мин/м ²	35	65
6-ти минутная ходьба исходно		
< 350 м	30	80
≥ 350 м	39	64

Изменения показателя 6-минутной ходьбы (м)

Рисунок 2. Эффект терапии на показатель 6-ти минутной ходьбы от его исходных значений до 16 недели в различных подгруппах. Линии схемы отражают 95% доверительного интервала. Некоторые значения не могли быть получены для ряда больных. В некоторых случаях, лишь небольшие подгруппы пациентов исключались из анализа.

клиническое ухудшение симптомов легочной артериальной гипертензии и синкопе в плацебо группе (у 4 больных [6%] и 2 больных [3%] на плацебо, и у двоих [1%] и ни у одного на бозентан, соответственно). Отклонения со стороны печеночных функций были определены как дозозависимые. Повышения уровня печеночных аминотрансфераз более 8 раз выше верхней границы нормы не наблюдались в группе пациентов, получающих плацебо, но возникли в двух случаях в группе пациентов, получающих 125 мг бозентана 2 р/д (3%; $P < 0,05$) и в 5 случаях в группе, получающей 250 мг бозентана 2 р/д (7%; $P < 0,1$). Клинически значимых изменений средней ЧСС (83 ± 13 уд/мин исходно против 82 ± 14 уд/мин в конце исследования) или среднего артериального давления (88 ± 13 мм.рт.ст. исходно против 85 ± 11 мм.рт.ст в конце исследования) бозентан не вызывал.

В ходе исследования умерли трое больных (все во время первого периода): двое пациентов группы плацебо скончались в результате обострения легочной артериальной гипертензии, а один пациент из группы бозентана, получающий 125 мг препарата 2 р/д, погиб из-за развития сердечной недостаточности. Дополнительно, трое больных, получающих 250 мг бозентана 2 р/д, скончались в течение 4 недель после отмены терапии или завершения исследования: двое исключены из-за пневмонии или отрицательной динамики болезни, один скончался вследствие легочного кровотечения во время открытого расширенного исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предварительном исследовании пациентов с легочной артериальной гипертензией, ¹⁵

бозентан улучшил показатели толерантности к физической нагрузке и сердечно-легочной гемодинамики.

Ось абсцисс: Исходно/16 неделя/

Ось ординат: Процент пациентов

Рисунок 3. Изменения функционального класса по классификации Всемирной Организации Здравоохранения от исходных цифр до 16-й недели терапии в группах плацебо и бозентана.

Болеевысокий класс характеризует большую тяжесть заболевания.

Ось абсцисс: Неделя

Ось ординат: Пациенты без симптомов (%)

Число пациентов в группе риска								
Плацебо	69	68	63	62	48	10	7	3
Бозентан 125 мг	74	72	71	70	55	18	14	7
Бозентан 250 мг	70	70	70	68	48	13	11	6

Рисунок 4. Критерии Каплана-Мейера относительно пропорций больных с клинически отрицательной симптоматикой.

Клиническое ухудшение определяется как комбинированная конечная точка по смерти, легочной трансплантации, госпитализации или отмене исследуемой терапии вследствие усугубления течения легочной артериальной гипертензии, необходимости назначения эпопростенола или предсердной септостомии. $P < 0,05$ для сравнения групп бозентана и плацебо на 16 и 28 неделях с помощью логранговых критериев. Существенного различия между группами на 16 и 28 неделях не отмечено ($P = 0,87$).

Настоящее мультицентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование доказывает эффективное действие бозентана на показатели толерантности к физической нагрузке среди большого числа пациентов с легочной артериальной гипертензией.

Существенные улучшения отмечены во всех анализах подгрупп.

Тест 6-минутной ходьбы является надежным инструментом для оценки толерантности к физической нагрузке среди пациентов с легочной артериальной гипертензией. Более того, этот показатель является независимым прогностическим фактором летальности.¹⁹ В исследовании с эпопростенолом пациентов с легочной артериальной гипертензией лечебный эффект, равный 47 м,

Таблица 2. Частота случаев клинического ухудшения состояния в группах плацебо и бозентана.*

Событие	Плацебо (n=69)	Комбинированная группа бозентана (n=144)	P-критерий †	125 мг бозентана (n=74)	P-критерий †	250 мг бозентана (n=70)	P-критерий †
	№ (%)		№ (%)	№ (%)			
Клиническое ухудшение к 28 неделе ‡	14(20)	9(6)	0,004	5(7)	0,02	4(6)	0,01
Смерть	2(3)	1(1)	0,25	1(1)	0,61	-	0,24
Госпитализация или	9(13)	6(4)	0,02	3(4)	0,07	3(4)	0,08

отмена терапии из-за клиники ЛАГ							
Недостаток клинически благоприятной динамики, ведущий к отмене терапии	1(1)	-	0,32	-	0,48	-	0,5
Нарастание симптомов ЛАГ, ведущее к отмене терапии	5(7)	5(3)	0,3	3(4)	0,48	2(3)	0,27
Назначение простациклина (эпопростенола)	3(4)	4(3)	0,68	2(3)	0,67	2(3)	0,68

* Группы пациентов, включенных в исследование и начавших проходить лечение. Р-критерии для сравнения с плацебо были получены в ходе точного теста Фишера.

† Р-критерии для сравнения с плацебо группой.

‡ Более одного события у ряда больных.

Таблица 3. Наиболее частые побочные эффекты в группах плацебо и бозентана.*

Событие	Плацебо (n=69)	Комбинированная группа бозентана (n=144)	Р-критерий †	125 мг бозентана (n=74)	Р-критерий †	250 мг бозентана (n=70)	Р-критерий †
	№ (%)	№ (%)	№ (%)				
Головная боль	13(19)	30(21)	0,86	14(19)	1	16,23	0,68
Головокружение	13(19)	16(11)	0,14	9(12)	0,35	7(10)	0,15
Нарастание симптомов ЛАГ	13(19)	11(8)	0,02	7(9)	0,15	4(6)	0,02
Кашель	8(12)	8(6)	0,16	4(5)	0,23	4(6)	0,24
Одышка	7(10)	7(5)	0,15	2(3)	0,09	5(7)	0,56
Синкопе	4(6)	13(9)	0,59	6(8)	0,75	7(10)	0,53
Гиперемия	3(4)	13(9)	0,28	7(9)	0,33	6(9)	0,49
Аномалии печеночных функций	2(3)	13(9)	0,15	3(4)	1	10(14)	0,03

* Группы пациентов, включенных в исследование и начавших проходить лечение. Р-критерии для сравнения с плацебо были получены в ходе точного теста Фишера.

† Р-критерии для сравнения с плацебо группой.

ассоциировался с более высокой выживаемостью. На сегодняшний день, стойкое улучшение

показателей толерантности к физической нагрузке среди пациентов с тяжелой формой легочной артериальной гипертензии отмечалось лишь в ходе открытых исследований с продолжительным введением эпопростенола в/в,^{6,7} как единственного утвержденного метода лечения легочной артериальной гипертензии, но применяющего в последнее время стабильный ингаляционный аналог простациклина, илопрост. Такие результаты отражают клинически значимые параметры улучшений, наблюдаемые в настоящем исследовании. Было также обнаружено, что бозентан значительно снижает риск клинического ухудшения и частоту всех конечных точек.

Лечение пациентов бозентаном в дозе 125 мг 2 р/д не было ассоциировано со значительным подъемом числа побочных реакций или с изменением их качественного состава в сравнении с плацебо группой. Однако, повышение дозы до 250 мг 2 р/д привело к более частым повышениям уровня аминотрансфераз. Это наблюдение соответствует уже известной дозозависимости частоты и тяжести повышения аминотрансферазу пациентов групп бозентана.^{2,21} Так, наиболее клинически предпочтительной дозой препарата является доза 125 мг 2 р/д.

Одним из ограничений настоящего исследования пациентов с легочной артериальной гипертензией были их вторичные фоновые заболевания, такие как портальная гипертензия или инфицированность вирусом иммунодефицита человека, и такие больные не вошли в исследование. Отметим, что исследование создавалось не для оценки длительности эффектов бозентана или демонстрации повышенного уровня выживаемости. Тем не менее, бозентан действительно существенно увеличивал время до клинического ухудшения и снижал число пациентов с IV ФК по ВОЗ, что доказывало его возможность замедлять прогрессирование болезни. Но более длительный клинический опыт все еще необходим.

Таким образом, пероральный активный двойной антагонист эндотелиновых рецепторов бозентан существенно улучшает показатели толерантности к физической нагрузке и увеличивает время до клинического ухудшения среди пациентов с тяжелой формой легочной артериальной гипертензии. Наши результаты подтверждают терапевтическую пользу блокады рецепторов эндотелина у пациентов с легочной артериальной гипертензией, первичной или на фоне заболевания соединительной ткани.

При поддержке Actelion, Альшвилль, Швейцария. Все авторы имеют финансовую взаимосвязь с Actelion, спонсором исследования. Эти отношения отличны для разных авторов и включают служебные обязанности, консультирование, участие в консультативных советах и поддержка исследовательской деятельности.

Мы благодарны всем местным исследователям и штатным сотрудникам за их сотрудничество, а именно: Австралия — *C. Corrigan*; Бельгия — *M. Delcroix, E. Vanderveelde*, и *C. Wilmots*; Франция — *A. Pélissier*; Германия — *F. Kleber*; Израиль — *I. Ben-Dov* и *P. Yaron*; Италия — *A. Manes* и *G. Boggian*; Мексика — *T. Miranda*; Польша — *A. Torbicki* и *M. Kurzyrna*; Испания — *M. Gomez-Sanchez* и *M. Lazaro-Salvador*; Великобритания — *S. Haworth, A. Peacock, G. Hamilton, J. Pepke-Zaba, N. Doughty*, и *H. Wilson*; Соединенные Штаты — *K. Fagan, A. Ford, E. Horn, A. Yoney, R. Channick, K. Kinninger, T. DeMarco, R. Doyle, R. Frantz, V. McLaughlin, S. Murali, R. Oudiz, I. Robbins, R. Schultz, V. Tapson, A. Bourgeois, B. DeBoisblanc, D. Lau, V. Scott, C. Severson, H. Purl, D. Pearson, M. Panella, L. Rayl, J. Beckman, W. Mason, K. Hange, and A. Krichman*. Мы также обязаны *Frédéric Bodin, Hilary Quarmby*, и *Maurizio Rainisio* за помощь в создании исследования, мониторинговании клинических и лабораторных показателей, постановке анализов испытания и содействие в подготовке статьи; и *Sylvie I. Ertel* за редакторскую помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
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. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983;75:65-74.
4. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
5. 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.
6. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
7. Badesch DB, Tanson 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, et al. 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. [Erratum, *Lancet* 1997;350:1406.]
10. MacLean MR. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:125-32.
11. 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.
12. 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:A48. abstract.
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;328:1732-9.
14. 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.
15. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
16. Rich S, ed. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium. Geneva: World Health Organization, 1998.
17. 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.

18. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-81.
19. 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.
20. Mylona P, Cleland JG. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:197-200.
21. Krum H, Charlon 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:Suppl I:646. abstract.