© С.Н. Авдеев, 2014

Выбор новых «конечных точек» в клинических исследованиях, посвященных оценке эффективности лекарственной терапии у пациентов с легочной артериальной гипертонией

С.Н. АВДЕЕВ

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

Choice of novel endpoints in clinical trials evaluating the efficiency of drug therapy in patients with pulmonary hypertension

S.N. AVDEEV

Pulmonology Research Institute, Federal Biomedical Agency, Moscow

Аннотация

Легочная артериальная гипертония (ЛАГ) характеризуется неблагоприятным прогнозом; по данным современных национальных регистров, 3-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ не превышает 60%. В течение последних 10 лет появились лекарственные средства, способные уменьшить симптомы, улучшить качество жизни и замедлить прогрессирование заболевания. Исторически клинические исследования, посвященные ЛАГ, имели фиксированную и достаточно короткую продолжительность и чаще всего в качестве «первичной конечной точки» использовали такой показатель, как изменение пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой. Для дальнейшей оптимизации терапии ЛАГ требуется оценка эффективности лекарственных средств и стратегий терапии с точки зрения их влияния на морбидность и летальность, т.е. на прогноз заболевания. В настоящее время единственным завершенным и опубликованным клиническим исследованием, в котором в качестве «первичной конечной точки» использован комбинированный показатель морбидности и летальности, является исследование SERAPHIN. В нем продемонстрировано, что терапия новым препаратом мацитентаном приводит к снижению морбидности и летальности у пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертония, структура исследований, «конечные точки», морбидность, летальность, мацитентан.

Pulmonary hypertension (PH) is characterized by a poor prognosis: the three-year survival rate in patients with PH is not greater than 60% as evidenced by current national registries. In the past decade, there have been drugs that are able to relieve symptoms of the disease, to slow down its progression, and improve quality of life. Historically, clinical trials dealing with PH have had a fixed and rather short-tern period and most commonly used the index “the change in the distance covered in the 6-minute walk test” as a primary endpoint. Further optimization of PH therapy requires that the efficacy of drugs and the strategies of therapy be evaluated with respect to their effects on morbidity and mortality, i.e. on prognosis. The SERAPHIN trial is now the only completed and published clinical trial using the combined index of morbidity and mortality as a primary endpoint. It demonstrates that that therapy with the novel drug macitentan causes a reduction in morbidity and mortality in patients with PH.

Key words: pulmonary hypertension, study design, endpoints, morbidity, mortality, macitentan.

АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
ВДКУ — время до клинического ухудшения
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани
ДИ — доверительный интервал
ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ
ИФДЭ-5— ингибиторы фосфодиэстеразы-5
ЛАГ — легочная артериальная гипертония
ЛГ — легочная гипертония
ЛС — лекарственные средства
ОР — отношение риска
ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой
ФК — функциональный класс

Легочная артериальная гипертония (ЛАГ) — клиническая группа редких заболеваний, характеризующихся наличием прекапиллярной легочной гипертонии (ЛГ), в отсутствие других причин ее развития, таких как ЛГ вследствие респираторных причин, заболеваний сердца, тромбоэмболии легочной артерии и других редких заболеваний [1, 2]. ЛАГ включает различные заболевания (идиопатическая ЛАГ — ИЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с диффузными заболеваниями соединительной ткани — ДЗСТ, врожденными пороками сердца, ВИЧ-инфекцией и др.), которые имеют сходные клиническую картину и морфологические изменения в дистальных легочных артериях [1—3]. ЛАГ считается редким заболеванием, ее распространенность, по данным разных авторов, варьирует от 15 до 52 на 1 млн населения [4—5]. ЛАГ характеризуется одышкой при физической нагрузке, ограничением физической работоспособности, периферическими отеками, обмороками, сопровождается развитием прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности и риском преждевременной смерти [1—3].

Общие мероприятия по ведению больных ЛАГ включают ограничение физической активности, вакцинацию против гриппа и кислородотерапию (для больных с гипоксемией). Несмотря на отсутствие строгой доказательной базы, больным

Контактная информация:
Авдеев Сергей Николаевич — д.м.н., проф., рук. клинического отд.; 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, ГКБ №57; e-mail: serg_avdeev@list.ru

ЛАГ также обычно назначают терапию непрямыми антикоагулянтами, диуретиками (при явлениях венозного застоя) и дигоксин (при развитии тяжелой дисфункции правого желудочка или мерцательной тахиаритмии) [1—3]. До сих пор неизвестны средства лечения ЛАГ, однако в течение последних 10 лет появились лекарственные средства (ЛС), способные уменьшить симптомы, улучшить качество жизни и замедлить прогрессирование заболевания. Современная терапия, специально созданная для лечения больных ЛАГ, так называемая вызываемая ЛАГ-специфичная терапия, включает простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5) [1—3].

Согласно данным современных национальных регистров 3-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ во Франции составляет 57% [6], в Великобритании — 57% [7], а 7-летняя выживаемость в США (регистр REVEAL) — 49% [8]. Несмотря на то что приведенные показатели выглядят намного лучше, чем данные 90-х годов XX века [9], приходится признать, что даже в странах с развитой сетью экспертных центров по ЛАГ и налаженной системой обеспечения пациентов эффективными ЛАГ-специфичными препаратами, летальность больных ЛАГ все еще высока.

Кроме того, несмотря на то что национальные регистры ЛАГ и клинические исследования, посвященные терапии ЛАГ, позволяют констатировать улучшение прогноза у больных, в клинической практике не всегда возможно экстраполировать полученные результаты исследований на конкретного пациента. В реальной жизни нередко имеются сопутствующие заболевания, пациенты получают различные виды медикаментозной терапии и т.д. [10, 11].

Для того чтобы более точно оценить выживаемость пациентов, прогрессирование ЛАГ и влияние медикаментозной терапии на эти факторы, необходимо проведение долгосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [11, 12]. Данные о числе летальных исходов и числе пациентов с прогрессированием заболевания представлены в большинстве краткосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, посвященных оценке эффективности ЛС при ЛАГ [13—42]. Однако частота этих исходов, как правило, низкая, так как, согласно критериям включения в исследования, состояние пациентов должно быть достаточно стабильным, а срок наблюдения обычно очень короткий (<24 нед) [13—42]. Кроме того, в большинстве известных работ число включенных пациентов не превышало 100. Можно сделать выводы, что на основании данных исследований не представляется возможным дать точную оценку влияния медикаментозной терапии на летальность или прогрессирование ЛАГ.

Традиционные «конечные точки» в клинических исследованиях, посвященных терапии ЛАГ. В идеале «конечные точки» в клинических исследованиях должны иметь очень четкие критерии, быть надежными, чувствительными к провидимым вмешательствам (терапии), должны легко оцениваться, интерпретироваться и быть клинически значимыми [43, 44]. Наиболее надежными «конечными точками» являются исходы, которые напрямую отражают клинически значимые благоприятные эффекты терапии [11]. Исторически клинические исследования, посвященные ЛАГ, имели фиксированную и достаточно короткую продолжительность и чаще всего в качестве «первичной конечной точки» использовали такой показатель, как изменение пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ) [11, 45]. ТШХ проводится достаточно просто, не требует специализированного оборудования, хорошо знаком врачам как инструмент оценки состояния пациентов, в том числе в реальной практике, а также рассматривается регуляторными органами как весомый аргумент при регистрации ЛАГ-специфичных препаратов [46]. Все эти факторы способствовали широкому использованию ТШХ как основного метода оценки эффективности ЛС для лечения ЛАГ в клинических исследованиях. Однако в метаанализе 22 исследований, посвященных ЛАГ, не удалось показать значительной и достоверной корреляции между увеличением расстояния, пройденного в ТШХ в течение нескольких месяцев начальной терапии, и долгосрочными исходами терапии, включая летальность от всех причин, госпитализацию, трансплантацию легких или комплекса сердце—легкие или интенсификацию ЛАГ-специфичной терапии [47]. Более того, совокупный анализ исследований также продемонстрировал слабую корреляцию между изменениями расстояния в ТШХ за 3 мес и долгосрочными исходами терапии [48]. Это подчеркивает, что ТШХ не является приемлемым индикатором для оценки долгосрочного прогноза терапии при ЛАГ.

При планировании исследований, посвященных ЛАГ, особое внимании приковано к комбинированным «конечным точкам», так как статистическая значимость результатов увеличивается по мере увеличения числа исходов, а комбинация нескольких различных исходов позволяет увеличить выявление благоприятных эффектов терапии без необходимости увеличения числа больных, вовлекаемых в исследование [49]. Кроме того, включение в комбинированный показатель не только нефатальных, но и важных клинических исходов позволяет провести более глобальную оценку состояния пациентов и их ответ на лечение.

Комбинированные «конечные точки» прогрессирования заболевания, такие как время до клинического ухудшения (ВДКУ), использованы во многих клинических исследованиях как дополнительные («вторичные») «конечные точки» для оценки влияния лекарственной терапии на прогрессирование ЛАГ. В определение ВДКУ обычно включали летальные исходы, госпитализацию пациентов по поводу ЛАГ и прогрессирование ЛАГ. Однако подходы к определению ВДКУ в разных исследованиях несколько различались, что привело к трудностям при сравнении результатов этих исследований. Так как в целом в исследованиях летальные исходы и госпитализации были представлены относительно редко, то на практике получалось, что основной вклад в изменение ВДКУ вносило прогрессирование ЛАГ. Отсюда следует, что данная «конечная точка» должна иметь очень четкие определение и методы оценки.

Однако исторически параметр «прогрессирование ЛАГ» не подвергался рассмотрению независимыми экспертами, что приводило к созданию условий для неоднозначной трактовки данного исхода различными исследовательскими центрами и самими исследователями. Например, среди исследований, результаты которых привели к одобрению ЛС для терапии ЛАГ либо Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, либо Европейским медицинским агентством, только в исследованиях ARIES (амбризентан) и IMPRES (иматиниб) созданы специальные комитеты по определению основных компонентов комбинированной «конечной точки» ВДКУ [35, 41]. Другими спорными моментами, которые сопровождают оценку комбинированного показателя ВДКУ, являются непродолжительное и фиксированное время исследований, недостаточная выборка пациентов и недостаточная статистическая мощность данного показателя для оценки эффектов терапии, так как ВДКУ никогда не выступала в качестве «первичной конечной точки». Это означает, что результаты, полученные в исследованиях по данному показателю, обычно базировались на небольшом числе исходов и не могут быть признаны надежными. Таким образом, несмотря на то что комбинированные «конечные точки» имеют определенные преимущества перед непрямыми симптоматическими изменениями (например, ТШХ), ВДКУ, в том виде, как она используется в настоящее время, имеет также и существенные недостатки.

Морбидность и летальность в комбинированных «конечных точках» в исследованиях по ЛАГ. Для дальнейшей оптимизации терапии ЛАГ требуется оценка эффективности ЛС и стратегий терапии с точки зрения их влияния на морбидность и летальность, т.е. на прогноз заболевания. Так как летальные исходы в клинических исследованиях, посвященных ЛАГ, являются относительно редкими, то для проведения исследований, в которых смерть является «первичной конечной точкой», может потребоваться очень большая когорта пациентов с ЛАГ [50]. С учетом невысокой распространенности ЛАГ организация и проведение подобных исследований с большим числом включенных пациентов представляет собой невыполнимую задачу. Кроме того, в современных условиях, когда в арсенале терапии заболевания имеется несколько возможных терапевтических средств, проведение исследования с такой «конечной точкой», как выживаемость, представляется неприемлемым с этических позиций. Увеличение

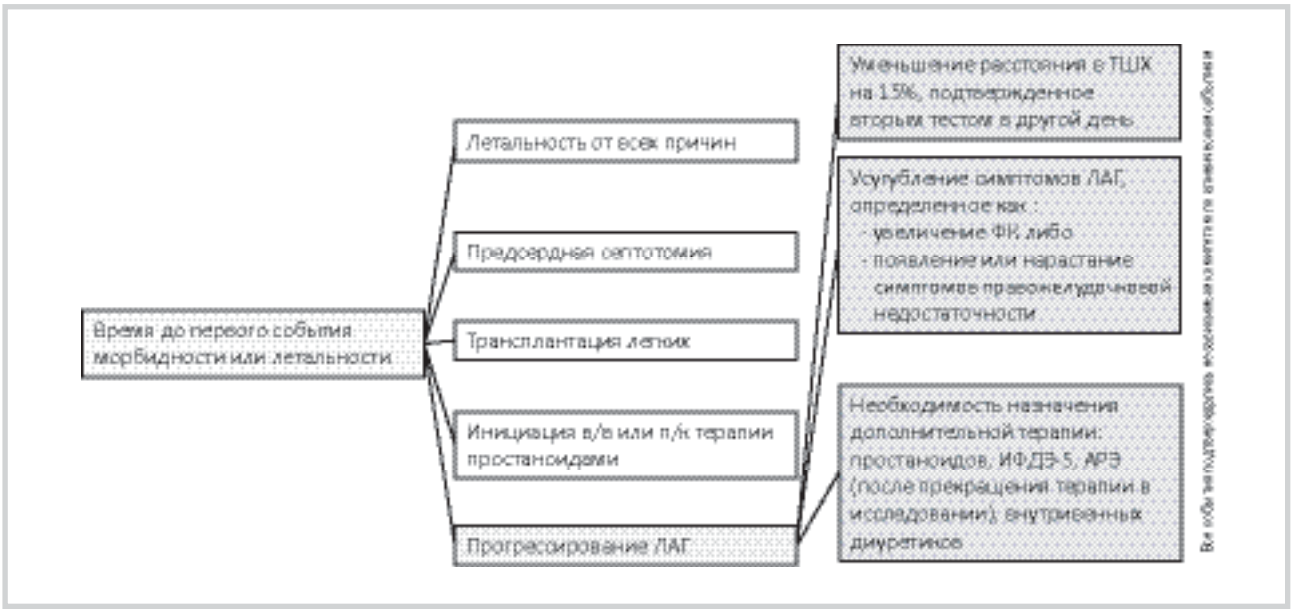

Рис. 1. **Определение комбинированной «первичной конечной точки» — морбидности и летальности в исследовании SERAPHIN [51].**

ФК — функциональный класс.

числа исходов путем включения в «конечную точку», кроме смерти, также клинически значимых морбидных исходов (которыми при ЛАГ являются трансплантация легких, предсердная септотомия, потребность в назначении внутривенных препаратов и прогрессирование ЛАГ) позволяет снизить объем исследований (требуется меньше пациентов). Однако необходимо отметить, что и для исследований с комбинированной «конечной точкой» морбидности и летальности также требуется набор достаточно большого числа пациентов с ЛАГ. При планировании таких исследований необходим тщательный отбор ЛС, эффективность которых собираются оценить. Очень важно, чтобы препарат — кандидат для включения в исследование с комбинированной «конечной точкой» морбидности и летальности прежде прошел бы через этапы хорошо спланированных исследований II фазы с адекватными «конечными точками».

Оперативная группа по «конечным точкам» и структуре клинических исследований (The Task Force on End Points and Clinical Trial Design), организованная во время 4-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии в Dana Point, рекомендовала включение комбинированного показателя морбидности и летальности в качестве «первичной конечной точки» в клинические исследования III фазы [43]. С учетом того что трактовка изменений параметра ВДКУ в предыдущих исследованиях представляла сложности, для определения комбинированного показателя морбидности и летальности предложено унифицированное определение с привлечением независимых комитетов. Определение «конечной точки» состоит из летальности от всех причин, госпитализации по поводу ЛАГ (с четко обозначенными причинами, обычно такими, как начало внутривенной терапии простаноидами, трансплантации легких или предсердной септотомии) и прогрессирования заболевания **(рис. 1)**. Последний исход определяется на основе уменьшения расстояния в ТШХ и повышения функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения — ВОЗ **(см. рис. 1)**. Важно также подчеркнуть, что в «первичную конечную точку» включена именно летальность от всех причин, а не только вследствие ЛАГ; это позволяет учитывать также летальные исходы, связанные с приемом изучаемых ЛС.

Использование морбидности и летальности в качестве «первичной конечной точки» по своей природе требует, чтобы продолжительность исследований не задавалась каким-либо заранее известным временны́м интервалом, а определялась путем достижения определенного числа исходов [11]. Измерение времени до первого «события» морбидности и летальности позволяет оценить влияние терапии на снижение риска неблагоприятных исходов или на прогрессирование заболевания. Так как прогрессирование ЛАГ, как правило, предшествует смерти или потребности в проведении таких вмешательств, как трансплантация легких или предсердная септотомия, то очевидно, что именно прогрессирование вносит основной вклад в обсуждаемую комбинированную «конечную точку» [11, 12]. Поэтому необходимо, чтобы параметр «прогрессирование» не только имел бы очень строгое и четкое определение, но и проходил через процедуру рассмотрения независимыми экспертами. Это особенно важно при проведении крупных многоцентровых и многонациональных исследований для гарантии согласованности и надежности получаемых результатов. Оперативная группа Dana Point рекомендовала процедуру обсуждения всех исходов сделать обязательной в клинических исследованиях [43].

Исследование SERAPHIN. Единственным завершенным и опубликованным в настоящее время клиническим исследованием III фазы, в котором в качестве «первичной конечной точки» был использован комбинированный показатель морбидности и летальности, является исследование SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcomes). Оно посвящено оценке эффективности и безопасности нового препарата мацитентана — двойного АРЭ [51].

Исследование SERAPHIN проводилось с мая 2008 г. по март 2012 г. в 39 странах мира (в 151 медицинском центре). В исследование включали пациентов с ЛАГ (ИЛАГ; ЛАГ ассоциированная с ДЗСТ; ЛАГ при ВИЧ-инфекции; ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов и ЛАГ как следствие врожденных системно-легочных шунтов) в возрасте ⩾12 лет, с II—IV ФК по классификации ВОЗ. Все пациенты (n=742) были рандомизированы в 3 группы терапии: мацитентан в дозе 3 мг/сут (n=250), мацитентан в дозе 10 мг/сут (n=242) и плацебо (n=250) [51].

В исследовании SERAPHIN для определения истинного прогрессирования ЛАГ в качестве «первичной конечной точки» использован комбинированный показатель морбидности или летальности **(см. рис. 1)**. Прогрессирование ЛАГ в исследовании

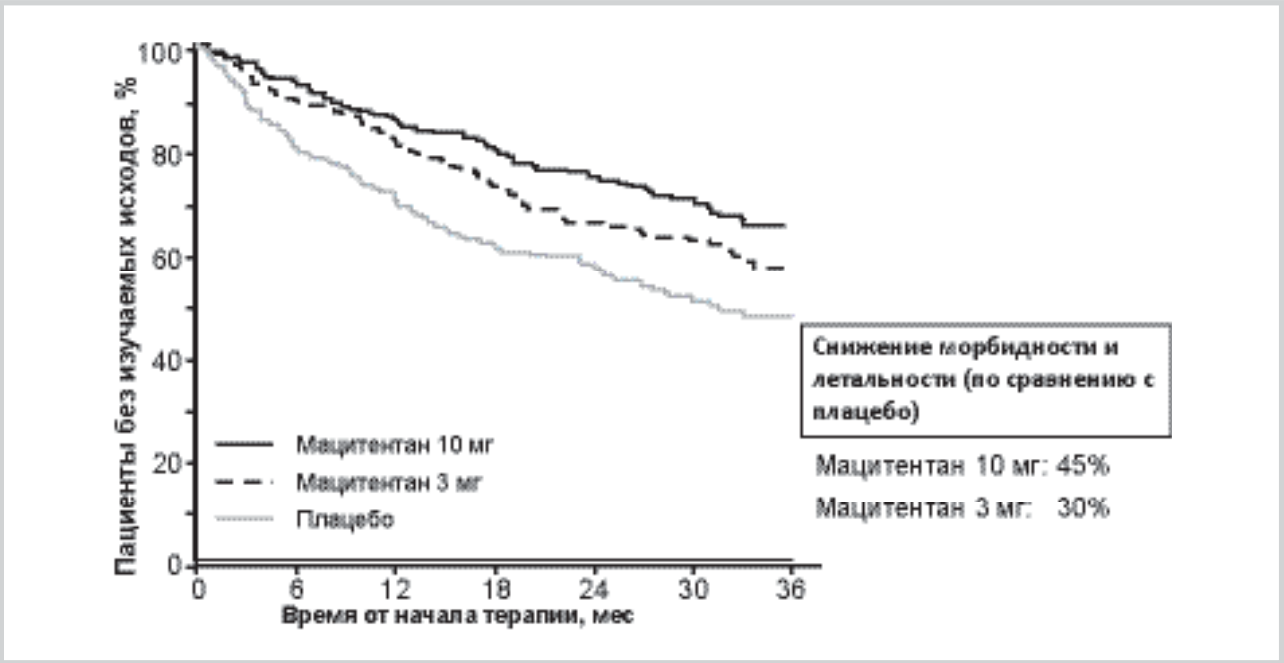

Рис. 2. **Влияние терапии мацитентаном на морбидность и летальность в конце терапии («первичная конечная точка») в исследовании SERAPHIN [51].**

определялось следующим образом: 1) как уменьшение расстояния в ТШХ на 15%, подтвержденное вторым тестом в другой день; 2) ухудшение симптомов ЛАГ, определенное как увеличение ФК либо появление или нарастание симптомов правожелудочковой недостаточности; 3) необходимость в назначении дополнительной терапии. Все события рассматривались независимым комитетом по клиническим исходам [51]. «Вторичными конечными точками» исследования являлись изменение расстояния в ТШХ через 6 мес от начала терапии; изменение ФК через 6 мес; летальные исходы вследствие ЛАГ до окончания терапии; летальные исходы вследствие других причин до окончания терапии и до окончания исследования; госпитализации по поводу ЛАГ до окончания терапии. Безопасность терапии оценивалась по наличию нежелательных явлений и с помощью лабораторных показателей (уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гемоглобина оценивались ежемесячно). Согласно протоколу исследования пациентам разрешался прием ЛАГ-специфичных препаратов (кроме АРЭ) [51].

Среди пациентов, включенных в исследование SERAPHIN, 76,5% составили женщины; преобладали больные с ИЛАГ (55%), у 52% пациентов был II и у 46% — III ФК по классификации ВОЗ, среднее давление в ЛА составляло около 54 мм рт.ст. Около $^{2}/_{3}$ больных на момент исследования принимали ЛАГ-специфичные препараты (61% ИФДЭ-5 и 5% простаноиды). Средняя продолжительность терапии в исследовании составила более 2 лет.

За время исследования неблагоприятные события отмечены у 287 пациентов (в среднем через 115 нед): у 116 (46,4%) — в группе плацебо, у 95 (38%) — в группе мацитентана 3 мг и 76 (31,4%) — в группе мацитентана 10 мг. Ухудшение течения ЛАГ являлось наиболее частым исходом, вносящим вклад в «первичную конечную точку». Терапия мацитентаном в дозе 3 мг привела к снижению частоты данного исхода на 30% (отношение риска — ОР по сравнению с плацебо составило 0,70 при 97,5% доверительном интервале — ДИ — от 0,52 до 0,96; p=0,01), а терапия мацитентаном в дозе 10 мг — к снижению на 45% (ОР 0,55 при 97,5 ДИ от 0,39 до 0,76; p<0,001) **(рис. 2)**.

Летальные исходы или госпитализация по поводу ЛАГ отмечены у 84 (33,6%) пациентов группы плацебо, у 65 (26%) больных группы мацитентана 3 мг и у 50 (20,7%) пациентов группы мацитентана 10 мг. Терапия мацитентаном в дозе 3 мг по сравнению с плацебо привела к снижению риска развития этих исходов на 33% (ОР 0,67 при 97,5% ДИ от 0,46 до 0,97; p=0,01), а в дозе 10 мг — на 50% (ОР 0,50 при 97,5 ДИ от 0,34 до 0,75; p<0,001).

Терапия мацитентаном в дозах 3 и 10 мг также привела к увеличению пройденного расстояния в ТШХ через 6 мес на 7,4 м (p=0,01) и 12,5 м (p=0,008) соответственно, а в группе плацебо расстояние в ТШХ уменьшилось на 9,4 м. Кроме того, через 6 мес терапии в группах мацитентана 3 и 10 мг наблюдалось снижение ФК по классификации ВОЗ у 20% (p=0,04) и у 22% (p=0,006) больных соответственно, а в группе плацебо — у 13% пациентов. По числу нежелательных явлений все группы были сопоставимы между собой, но у пациентов, принимавших мацитентан, достоверно чаще отмечались назофарингит, головная боль и анемия.

Таким образом, исследование SERAPHIN продемонстрировало, что терапия новым АРЭ мацитентаном приводит к снижению морбидности и летальности у пациентов ЛАГ [51].

Заключение

Данные национальных регистров ЛАГ или когортных исследований позволяют получить ценную информацию о выживаемости пациентов и прогрессировании ЛАГ в эпоху использования современных ЛАГ-специфичных препаратов. Однако проспективные, рандомизированные исследования с конкретными «конечными точками» морбидности и летальности позволяют получить более точные и надежные данные о долгосрочных результатах терапии ЛАГ и позволяют обеспечить методологическую основу для проведения будущих клинических исследований III фазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Galiè N., Hoeper M., Humbert M. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2009; 30: 2493—2537.
2. *Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 34: 1219—1263.
3. *McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al.* ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 2009; 119: 2250—2294.
4. *Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023—1030.
5. *Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al.* An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 104—109.
6. *Humbert M., Sitbon O., Yaïci A. et al.* French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2010; 36: 549—555.
7. *Lee W.T., Ling Y., Sheares K.K. et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. Eur Respir J 2012; 40: 604—611.
8. *Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010; 122: 164—172.
9. *D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343—349.
10. *McLaughlin V.V.* Prognosis of pulmonary arterial hypertension. The power of clinical registries of rare diseases. Circulation 2010; 122: 106—108.
11. *Preston I.R., Suissa S., Humbert M.* New perspectives in long-term outcomes in clinical trials of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev 2013; 22: 495—502.
12. *Gomberg-Maitland M., Bull T.M.* New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D82—91.
13. *Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al.* Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 112: 485—491.
14. *Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. 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—302.
15. *Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. 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—434.
16. *Channick R.N., 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—1123.
17. *Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896—903.
18. *Simonneau G., Barst R.J., Galiè N. et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800—804.
19. *Langleben D., Christman B.W., Barst R.J. et al.* Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension. Am Heart J 2002; 43: E4.
20. *Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322—329.
21. *Galiè N., Humbert M., Vachiéry J.L. et al.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1496—1502.
22. *Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V. et al.* Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2119—2125.
23. *Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004; 24: 353—359.
24. *Barst R.J., Langleben D., Frost A. et al.* Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 441—447.
25. *Sastry B.K., Narasimhan C., Reddy N.K. et al.* Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1149—1153.
26. *Wilkins M.R., Paul G.A., Strange J.W. et al.* Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1292—1297.
27. *Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353: 2148—2157.
28. *Singh T., Rohit M., Grover A. et al.* A randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Am Heart J 2006; 151: 851.e1—e5.
29. *Barst R.J., Langleben D., Badesch D. et al.* Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2049—2056.
30. *McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al.* Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1257—1263.
31. *Hoeper M., Leuchte H., Halank M. et al.* Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2006; 4: 691—694.
32. *Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al.* Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006; 114: 48—54.
33. *Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al.* Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with

bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093—2100.

34. *Simonneau G., Rubin L.J., Galiè N. et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med 2008; 149: 521—530.
35. *Galiè N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation 2008; 117: 3010—3019.
36. *Galiè N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894—2903.
37. *Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al.* Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 137—149.
38. *Ghofrani H.A., Morrell N.W., Hoeper M.M. et al.* Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1171—1177.
39. *Jing Z.C., Yu Z.X., Shen J.Y. et al.* Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1723—1729.
40. *Sandoval J., Torbicki A., Souza R. et al.* Safety and efficacy of sitaxsentan 50 and 100 mg in patients with pulmonary arterial hypertension. Pulm Pharmacol Ther 2012; 25: 33—39.
41. *Hoeper M.M., Barst R.J., Bourge R.C. et al.* Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. Circulation 2013; 127: 1128—1138.
42. *Ghofrani H.-A., Galiè N., Grimminger F. et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330—40.
43. *McLaughlin V.V., Badesch D.B., Delcroix M. et al.* Endpoints and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (Suppl. 1): S97—S107.
44. *Fleming T.R., Powers J.H.* Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. Stat Med 2012; 31: 2973—2984.
45. *Frost A.E., Langleben D., Oudiz R. et al.* The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. Vascul Pharmacol 2005; 43: 36—39.
46. *Gaine S., Simonneau G.* The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev 2013; 22: 487—494.
47. *Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al.* Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1192—1201.
48. *Gabler N.B., French B., Strom B.L. et al.* Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. Circulation 2012; 126: 349—356.
49. *Ventetuolo C.E., Benza R.L., Peacock A.J. et al.* Surrogate and combined end points in pulmonary arterial hypertension. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 617—622.
50. *Fleming T.R., Harrington D.P.* Counting Processes and Survival Analysis. Wiley Series in Probability and Statistics. New York: Wiley 1991.
51. *Pulido T., Adzeriko I., Channick R. et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 809—818.

Поступила 29.01.2014