

Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина селексипаг

Ильин Н. В.¹, Иванов К. И.¹, Мартынюк Т. В.²

¹ГАУ РС (Я) Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины, Якутск;

²ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое хроническое жизнеугрожающее заболевание. Стандарты терапии пациентов с ЛАГ подчеркивают необходимость раннего вмешательства и достижения всех целей лечения за счет применения монотерапии или комбинированных схем лечения. К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что комбинированная терапия ЛАГ-специфическими препаратами позволяет значительно замедлить развитие заболевания. Поэтому в современных рекомендациях комбинированная терапия рассматривается как стандарт лечения для существенного числа пациентов с ЛАГ. В представленной публикации изложен современный взгляд на возможности применения селексипага в клинической практике для ранней комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: селексипаг, специфическая терапия, легочная артериальная гипертензия, комбинированная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 18/10-2019

Рецензия получена 25/10-2019

Принята к публикации 01/11-2019



Для цитирования: Ильин Н. В., Иванов К. И., Мартынюк Т. В. Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии — первый селективный агонист IP-рецепторов простациклина селексипаг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):80–87 doi:10.15829/1728-8800-2019-6-80-87

New treatment options for pulmonary arterial hypertension — the first selective IP-receptor agonist selexipag

Ilyin N. V.¹, Ivanov K. I.¹, Martynyuk T. V.²

¹Republican Hospital № 1 — National Center of Medicine, Yakutsk; ²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare chronic life-threatening disease. The treatment standards for PAH patients emphasize the need for early intervention and achievement of all treatment goals with the use of monotherapy or combinations. To date, strong evidence has been obtained that combination therapy with PAH-specific medications can significantly inhibit the development of the disease. Therefore, in modern guidelines, combination therapy is considered as a treatment standard for a significant proportion of patients with PAH. This publication presents a modern view of the selexipag practical using in early combination therapy in patients with PAH.

Key words: selexipag, specific therapy, pulmonary arterial hypertension, combination therapy.

Ilyin N.V. ORCID: 0000-0001-6747-1585, Ivanov K.I. ORCID: 0000-0002-4084-6612, Martynyuk T.V. ORCID: 0000-0002-9022-8097.

Received: 18/10-2019

Revision Received: 25/10-2019

Accepted: 01/11-2019

For citation: Ilyin N. V., Ivanov K. I., Martynyuk T. V. New treatment options for pulmonary arterial hypertension — the first selective IP-receptor agonist selexipag. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):80–87. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2019-6-80-87

Conflicts of Interest: nothing to declare.

APЭ — антагонист рецепторов эндотелина, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВПС — врожденный порок сердца, ДИ — доверительный интервал, ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия, ИФДЭ5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ТБМХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, GRIPHON — the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sulustan1981@gmail.com

Тел.: 8 (4112) 40-55-35

Ильин Н. В. * — врач кардиолог Республиканского кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0001-6747-1585, Иванов К. И. — д. м. н., директор Республиканского кардиологического диспансера, ORCID: 0000-0002-4084-6612, Мартынюк Т. В. — д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это редкое хроническое жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, которые приводят к декомпенсации правого желудочка — наиболее частой причине гибели пациентов [1, 2]. Для успешного лечения необходимо своевременно установить диагноз и незамедлительно начать эффективную терапию. Проблема ранней диагностики ЛАГ остается чрезвычайно актуальной в России и за рубежом: период от дебюта симптомов до подтверждения диагноза заболевания в среднем составляет ~2 года. Симптомы ЛАГ неспецифичны и могут варьировать от легкой одышки и усталости во время интенсивной деятельности до выраженных симптомов сердечной недостаточности и серьезных ограничений способности выполнять любую физическую деятельность.

За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении патофизиологических аспектов ЛАГ, что позволило внедрить в клиническую практику специфическую терапию, воздействующую на ключевые звенья патогенеза ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), аналоги простаглицлина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, селективные агонисты простаглицлиновых рецепторов. Современные ЛАГ-специфические препараты способствуют улучшению симптоматики и толерантности к физическим нагрузкам, замедляют темп прогрессирования заболевания и улучшают выживаемость.

Стандарты ведения пациентов с ЛАГ, разработанные на основе результатов рандомизированных, контролируемых, клинических исследований (РКИ), подчеркивают необходимость раннего вмешательства и достижения всех целей лечения за счет применения монотерапии или комбинированных схем лечения. Однако, несмотря на достигнутые успехи терапии, ЛАГ остается неизлечимым заболеванием, а показатели выживаемости пациентов тревожные и требуют улучшения.

К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что комбинированная терапия ЛАГ-специфическими препаратами позволяет значительно замедлить прогрессирование болезни. Поэтому в современных рекомендациях комбинированная терапия уже рассматривается как стандарт лечения для существенной доли пациентов с ЛАГ [1].

В последние годы в клиническую практику внедрены ЛАГ-специфические препараты нового поколения, такие как риоцигуат и мацитантан, вместе с тем до настоящего времени в РФ отсутствуют парентеральные простаноиды, которые применяются у самых тяжелых больных.

По данным Национального регистра ЛАГ в течение шести лет наблюдались 470 пациентов с ЛАГ, из которых идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) установлена у 41,5% пациентов, ЛАГ, ассоциированная с врожденным пороком сердца (ВПС) — у 36%, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) — у 19,5%, наследственная ЛАГ (НЛАГ) — у 0,4%, портолегочная ЛАГ — у 1,9%, ЛАГ, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) — у 0,4%, ЛАГ, индуцированная приемом лекарств и токсинов — у 0,4%. Среди всех больных ЛАГ 65% имели III/IV функциональный класс (ФК) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на момент установления диагноза, среди ИЛГ — 62%, ЛАГ-специфическую терапию получали 69,9%, из них 62,1% — монотерапию, 32,7% — двухкомпонентную и 5,2% — трехкомпонентную терапию [2].

Учитывая долю тяжелых больных с ФК III-IV (ВОЗ) и, как следствие, увеличение потребности назначения комбинированной терапии остается актуальной необходимостью расширения арсенала ЛАГ-специфических препаратов, в т.ч. из группы простаноидов, которая в настоящее время представлена только илопростом в ингаляционной форме.

Известно, что эпопростенол и аналоги простаглицлина, например, трепростинил и илопрост, были первыми препаратами для лечения ЛАГ, тем не менее, существуют ограничения, касающиеся пути введения (непрерывная внутривенная инфузия или подкожная инфузия, частые ингаляции) и сопутствующих нежелательных явлений [3]. Так, применение илопроста в ингаляционной форме, единственного зарегистрированного в РФ синтетического аналога простаглицлина, сопряжено с рядом ограничений: илопрост, в виде раствора для ингаляций, применяют, используя соответствующий прибор — небулайзер. Ингаляционная форма илопроста имеет период полувыведения 5-25 мин, в связи с чем требуется 6-9 ежедневных сеансов ингаляции в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. В зависимости от применяемой дозы препарата продолжительность сеанса ингаляции составляет ~ от 4 до 10 мин. Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу с илопростом. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора. Неиспользованный для ингаляции раствор не подлежит дальнейшему применению. Частой местной нежелательной реакцией при ингаляционном пути введения илопроста, является кашель, который ограничивает применение препарата. Так же при ингаляции илопростом может повышаться риск развития бронхоспазма [4].

Препарат нового поколения для лечения ЛАГ

Селексипаг — это первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицина для перорального применения, созданный для терапии пациентов с ЛАГ [3]. Селексипаг и его активный метаболит являются высокоафинными агонистами IP-рецепторов с высокой чувствительностью к IP-рецепторам по сравнению с другими рецепторами простаноидов (EP1-EP4, DP, FP и TP). Это позволяет исключить возникновение побочных эффектов за счет активации других простаноидных рецепторов, таких как EP3 и TP. IP рецепторы простаглицина — единственные функциональные простаноидные рецепторы в легочных артериях, обладающие способностью вызывать вазорелаксацию. Стимулирование селексипагом и его активным метаболитом IP рецепторов приводит к вазодилатации, а также антипролиферативному и антифибротическому эффектам [5]. Селексипаг зарегистрирован в ряде стран, включая страны Европейского союза, для долгосрочного лечения ЛАГ у взрослых пациентов со II и III ФК (ВОЗ) в составе комбинированной терапии при недостаточном контроле заболевания с помощью АРЭ и/или иФДЭ-5, или в монотерапии у пациентов, которым не подходят вышеперечисленные лекарственные препараты, а также в США для лечения ЛАГ с целью замедления развития заболевания и сокращения риска госпитализаций по поводу ЛАГ [3]. В России селексипаг зарегистрирован 7 июня 2019г. Под торговым наименованием Апбрави [6], который показан для длительного лечения ЛАГ II-IV ФК по ВОЗ у взрослых пациентов, с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания может включать: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения простаноидов, или другие случаи развития заболевания — снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии.

Эффективность селексипага доказана у пациентов с ИЛГ и НЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани или ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым ВПС [5].

Фармакодинамика селексипага. Селексипаг быстро гидролизуется после всасывания с образованием активного метаболита АСТ-333679 [3, 5]. Селексипаг и АСТ-333679 характеризуются высокой аффинностью к IP-рецепторам, и присутствуют в плазме крови в виде активных субстанций; активность метаболита АСТ-333679 в ~37 раз превосходит таковую у селексипага, поэтому этот метаболит является основным фактором, обуславливающим клиниче-

скую эффективность препарата [3, 5]. Селексипаг и метаболит АСТ-333679 обладают высокой селективностью в отношении IP-рецепторов, и их действие обусловлено резким увеличением внутриклеточных уровней циклического аденозинмонофосфата, который ингибирует сокращение гладкомышечных клеток легочных артерий и пролиферацию гладкомышечных клеток [5].

При применении селексипага улучшался ряд гемодинамических параметров легочных артерий в исследовании II фазы у пациентов с ЛАГ, получавших терапию стабильными дозами АРЭ и/или иФДЭ-5 [7]. В результате одновременного применения селексипага (200-800 мкг 2 раза/сут.) на 17 нед. исследования, было отмечено статистически значимое уменьшение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 30,3% (первичная конечная точка; $p=0,0045$) по сравнению с плацебо. Селексипаг также значительно увеличивал сердечный индекс и снижал системное сосудистое сопротивление (без сопутствующего воздействия на систолическое или диастолическое артериальное давление, или частоту сердечных сокращений), по сравнению с плацебо (оба значения $p=0,01$ по сравнению с плацебо) [7].

Высокая селективность селексипага и его метаболита АСТ-333679 в отношении человеческих IP-рецепторов минимизирует потенциальные эффекты, опосредуемые нецелевой активацией рецепторов, обеспечивающих сократительную функцию желудочно-кишечного тракта, или простаноидных рецепторов сосудов (EP1, EP3, FP, TP), или же иммуносупрессивных простаноидных рецепторов (EP2, EP4, DP1) [5]. К примеру, у селексипага и АСТ-333679 продемонстрирована низкая аффинность к рецепторам EP1-4, DP1, FP и TP [3, 5]. И, наоборот, у изучавшихся аналогов простаглицина отмечена выраженная нецелевая активность в отношении рецепторов DP1 (трепростинил), EP1 (илопрост), EP2 (трепростинил) и EP3 (берапрост, илопрост, трепростинил) [3].

Совместное применение селексипага в дозе 400 мкг 2 раза/сут. и варфарина не оказывало влияния на фармакодинамику варфарина у здоровых добровольцев; клинически значимые изменения значений международного нормализованного отношения не наблюдались [5].

Фармакокинетика селексипага. Фармакокинетику селексипага изучали преимущественно на здоровых добровольцах [5]. Селексипаг быстро всасывается после приема внутрь и подвергается ферментативному гидролизу карбоксилэстеразой 1 с образованием более фармакологически активного метаболита АСТ-333679, количественно определяемого в плазме через 15 мин после приема препарата [3, 5, 8]. Фармакокинетика селексипага и АСТ-333679 характеризуется пропорциональностью дозе как после однократного (≤ 800 мкг), так и после

многократного (≤ 1800 мкг 2 раза/сут.) применения [3, 5, 8]. Значения C_{\max} селексиага и АСТ-333679 регистрировались через 13 ч и через 3-4 ч (t_{\max}), соответственно [3, 5, 8]. Равновесные концентрации селексиага и АСТ-333679 достигались в течение 3 сут., при этом не наблюдалось серьезного накопления после приема препарата 2 раза/сут. здоровыми добровольцами [3, 5, 8]. Экспозиция АСТ-333679 в равновесном состоянии у здоровых добровольцев и у пациентов с ЛАГ оказалась \approx в 3-4 раза выше таковой у селексиага [3, 5, 8]. Абсолютная биодоступность селексиага составила 49,4%, вероятнее всего за счет метаболизма при первом прохождении через печень [5]. Прием одновременно с пищей с высоким содержанием жиров приводил к увеличению продолжительности всасывания селексиага (увеличение медианы t_{\max} и снижение C_{\max}) по сравнению с приемом препарата натощак, однако серьезные изменения экспозиции селексиага или вещества АСТ-333679 после однократного приема селексиага (400 мкг) здоровыми добровольцами не наблюдались. Тем не менее, при приеме препарата после еды он лучше переносился; на основании этого рекомендуется принимать селексиаг во время еды [3, 5, 8].

Селексиаг преимущественно выводится из организма за счет интенсивного метаболизма в печени, а также, в меньшей степени, посредством экскреции с желчью [3, 5, 8]. Средний период полувыведения в конечной фазе у селексиага и АСТ-333679 составлял от 0,8 до 2,5 ч и от 6,2 до 13,5 ч, соответственно, на основании чего допускается прием препарата 2 раза/сут. [3, 5, 8].

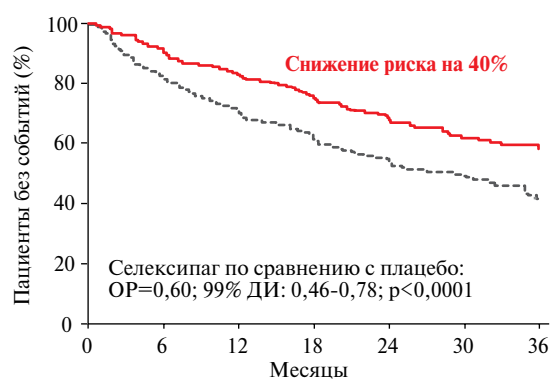
Пол, расовая принадлежность, возраст и масса тела (у пациентов с ЛАГ и у здоровых добровольцев), а также почечная недостаточность легкой или умеренной степени тяжести и печеночная недостаточность легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику селексиага и АСТ-333679 [3, 5, 8]. Экспозиция селексиага и АСТ-333679 была в 4 и в 2 раза выше у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) по сравнению с таковой у здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Пациентам с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести рекомендуется принимать селексиаг 1 раз/сут. (при приеме стартовой и первой повышенной дозы) [3, 5, 8].

Селексиаг и его метаболит АСТ-333679 не ингибируют и не индуцируют ферменты системы цитохрома P450 в клинически значимых концентрациях, а также они не ингибируют транспортные ферменты печени или почек [3, 5, 8]. Клинически значимые лекарственные взаимодействия при совместном применении селексиага с варфарином, лопинавиром/ритонавиром, АРЭ, иФДЭ-5 и/или комбина-

цией АРЭ с иФДЭ-5 не наблюдались [5]. При совместном применении селексиага с мощными ингибиторами СYP2C8 (например, с гемфибозилом) может увеличиваться экспозиция селексиага и АСТ-333679; на основании этого наблюдения следует избегать одновременного назначения [5].

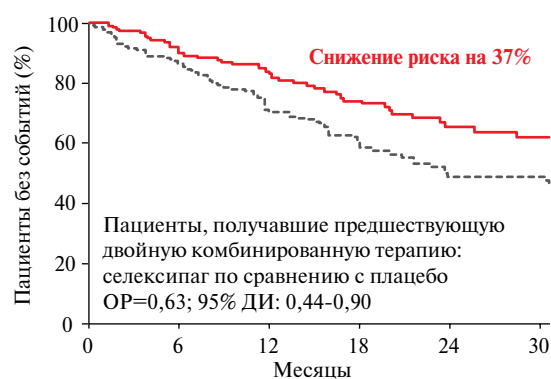
Доказательная база селексиага при ЛАГ. В плацебо-контролируемом исследовании фазы II, включавшем пациентов, которые уже получали терапию ЛАГ, применение селексиага сопровождалось увеличением сердечного индекса (на 17 нед. эффект терапии для скорректированного с учетом плацебо изменения от исходного значения заключался в увеличении на 0,5 л/мин на квадратный метр поверхности тела) и значимым снижением ЛСС на 33% на 17 нед. [7]. После завершения исследования II фазы долгосрочная эффективность и безопасность селексиага у пациентов с ЛАГ изучалась в клиническом исследовании GRIPHON (the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension), самом масштабном из когда-либо проводившихся у пациентов с ЛАГ. GRIPHON — это долгосрочное, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, событийное исследование фазы III, проводившееся в параллельных группах, в котором приняли участие 1156 пациентов с ЛАГ, проходивших лечение в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в т.ч. и в России [9]. Комбинированной первичной конечной точкой в исследовании являлось время от момента рандомизации до прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов, или оксигенотерапии, или проведения трансплантации легких или предсердной атриосептостомии) или смерти вплоть до окончания периода лечения.

В исследовании GRIPHON приняли участие пациенты в возрасте 18-75 лет с подтвержденным диагнозом: ИЛГ, НЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ; ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым ВПС; ЛАГ, индуцированной лекарствами/токсинами; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Участникам исследования требовалось иметь значения ЛСС ≥ 5 единиц Вуда и возможность проходить дистанцию в Т6МХ 50-450 м. Пациенты включались в исследование, если они не получали ЛАГ-специфические препараты или же получали АРЭ, иФДЭ-5 или их комбинацию в стабильных дозах в течение 3 мес.; предшествующий прием аналогов простациклина в течение 3 мес. указывал на невозможность включения пациентов в исследование. Пациентов, соответствовавших критериям участия в исследовании, рандомизировали в группы селексиага или плацебо. Медиана продолжительности приема исследуемого препарата в двойном слепом режиме на момент проведения первичного анализа составила 70,7 и 63,7 нед. в группах селек-



Число пациентов с риском, n	
Плацебо	--- 582 433 347 220 149 88 28
Селексипаг	— 574 455 361 246 171 101 40

Рис. 1 Селексипаг на 40% снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ.



Пациенты с риском, n	
Селексипаг	— 179 140 105 70 43 31
Плацебо	--- 197 158 119 70 44 27

Рис. 2 Селексипаг на 37% снижал риск развития прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ, получавших тройную комбинированную терапию.

сипага и плацебо, соответственно. Пациенты, завершившие период двойного слепого исследования, или те, у кого наступило клиническое ухудшение ЛАГ, могли быть включены в открытое исследование (NCT01112306) [9].

В исследовании GRIPHON в рамках первичной конечной точки было зафиксировано событие у 397 пациентов — 41,6% в группе плацебо и 27,0% в группе селексипага — отношение рисков (ОР): 0,60; 99% доверительный интервал (ДИ): 0,46-0,78 ($p < 0,001$). Прогрессирование заболевания и госпитализация составили 81,9% от всех событий. Эффект селексипага в отношении первичной конечной точки был сопоставимым в подгруппе пациентов, которые не получали терапию по поводу заболевания на исходном этапе, и в подгруппе пациентов, которые уже получали терапию на исходном этапе (включая пациентов, получавших комбинацию 2 препаратов).

В исследовании GRIPHON селексипаг при приеме внутрь (в дозе 200-1600 мкг 2 раза/сут.) оказался эффективен для снижения риска смерти и прогрессирования ЛАГ, что подтверждается значительным на 40% сокращением риска достижения комPOSITE конечной точки (смерти от любой причины или прогрессирования ЛАГ) по сравнению с таковым в группе плацебо (рисунок 1).

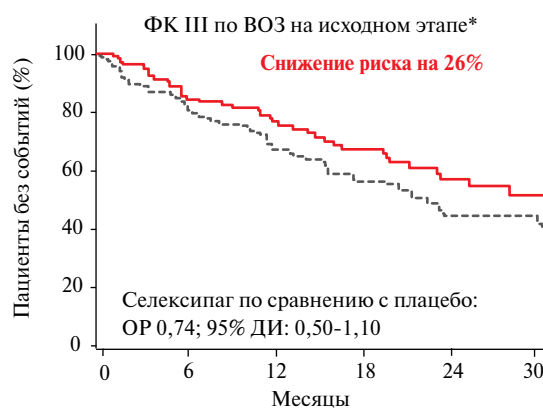
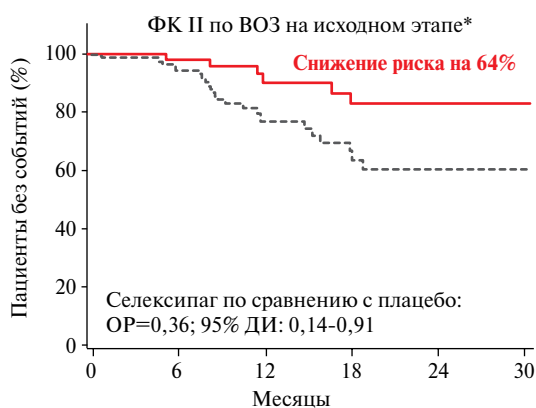
В исследовании GRIPHON значимое сокращение риска смерти или прогрессирования ЛАГ (в зависимости от того, какое из событий наступало раньше), наблюдавшееся в группе селексипага, в целом прослеживалось во всех выделенных подгруппах пациентов (на основании исходной терапии ЛАГ, исходного ФК по ВОЗ, пола, возраста, этиологии ЛАГ и географического региона) [9]. Что касается базовой терапии ЛАГ на момент включения в исследование, то снижение первичной конечной точки в группе селексипага по сравнению с группой плацебо происходило независимо от того

(значение p для взаимодействия 0,95), получали ли пациенты АРЭ (ОР 0,66; 99% ДИ: 0,32-1,35), иФДЭ-5 (ОР 0,58; 99% ДИ: 0,37-0,91), комбинацию АРЭ с иФДЭ-5 (ОР 0,63; 99% ДИ: 0,39-1,01) или же не получали никакой ЛАГ-специфической терапии (ОР 0,57; 99% ДИ: 0,32-1,03) [9]. Положительный эффект от применения селексипага прослеживался во всем диапазоне подбора поддерживающих доз, что может служить обоснованием для индивидуального подбора дозы [9]. Значения ОР в группе селексипага по сравнению с группой плацебо в первичной конечной точке по результатам анализа в предварительно выделенных подгруппах с низкой (200-400 мкг 2 раза/сут.; $n=133$), средней (600-1000 мкг 2 раза/сут.; $n=180$) и высокой (1200-1600 мкг 2 раза/сут.; $n=246$) поддерживаемыми дозами препарата составили 0,60 (95% ДИ: 0,41-0,88; $p=0,0038$), 0,53 (95% ДИ: 0,38-0,72; $p < 0,0001$) и 0,64 (95% ДИ: 0,49-0,82; $p=0,0002$), соответственно [9].

При применении селексипага отмечалось умеренное улучшение показателей Т6МХ (вторичная конечная точка) по сравнению с исходными значениями, которое было более выраженным, чем в группе плацебо, в общей популяции на 26 нед. исследования [9]. В подгруппе пациентов, ранее не получавших специфического лечения, селексипаг значительно увеличил дистанцию в Т6МХ с медианой различия 34 м по сравнению с таковыми в группе плацебо ($p=0,0002$) [9].

Доля пациентов, у которых не наблюдалось ухудшения ФК по ВОЗ (вторичная конечная точка), значимо не различалась между группами селексипага и плацебо на 26 нед. исследования (отношение шансов (ОШ) 1,16; 99% ДИ: 0,81-1,66) [9].

К завершению периода лечения смерть по причине ЛАГ или госпитализация по поводу ухудшения ЛАГ наступила у 137 (23,5%) пациентов в группе плацебо и у 102 (17,8%) пациентов в группе селексипага — ОР 0,70; 95% ДИ: 0,54-0,91 ($p=0,003$); случаи



Пациенты с риском, n

Селексиаг	— 55	46	36	22	14	13
Плацебо	--- 60	52	40	23	12	7

Пациенты с риском, n

Селексиаг	— 122	92	68	47	28	17
Плацебо	--- 133	104	77	46	31	19

Рис. 3 Существенно значимый эффект терапии у пациентов с ЛАГ ФК II по сравнению ФК III по ВОЗ при применении тройной комбинированной терапии.

Примечание: * — пациенты, получавшие двойную комбинированную терапию на исходном этапе.

госпитализации составляли 87,4% из этих событий. За период лечения 105 (18,0%) пациентов умерли в группе плацебо и 100 (17,4%) пациентов в группе селексиага — ОР 0,97; 95% ДИ: 0,74-1,28 ($p=0,42$). Было отмечено достоверное снижение уровней предшественника “мозгового” натриуретического пептида (NT-proBNP), они были значимо ниже в группе селексиага, чем в группе плацебо.

В исследование GRIPHON были включены 1156 пациентов с ЛАГ, в т.ч. $n=376$, исходно получавших двойную комбинированную терапию. У пациентов, получавших двойную пероральную комбинированную терапию, селексиаг на 37% уменьшал риск достижения первичной комбинированной конечной точки по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ: 0,44-0,90) (рисунок 2) [10]. При анализе в подгруппах с различной исходной тяжестью симптомов в группе селексиага показано снижение риска на 64% по сравнению с плацебо (ОР 0,36; 95% ДИ 0,14-0,91) у пациентов с ФК II по ВОЗ и на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,50-1,10) у пациентов с ФК III по ВОЗ (рисунок 3). При анализе с учетом исходных результатов Т6МХ установлено, что снижение риска составило 63% (ОР 0,37; 95% ДИ: 0,15-0,95) у пациентов с симптомами ФК II по ВОЗ и 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,45-1,01) у пациентов с ФК III по ВОЗ. Бессобытийная выживаемость при оценке по методу Каплана-Майера через 12 мес. составила у пациентов с симптомами ФК II по ВОЗ в группе терапии селексиагом 93,3% (80,6-97,8) и 79,3% (65,7-88,0) в группе плацебо, а также 79,5% (70,2-86,1) и 70,1% (61,1-77,4) у пациентов с симптомами ФК III по ВОЗ в группе терапии селексиагом и плацебо, соответственно. Лечение селексиагом сопровождалось снижением риска смерти вследствие ЛАГ или госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ на 39% по сравнению с плацебо (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,39-0,96), что соответ-

ствовало результатам в общей популяции исследования GRIPHON [9, 10]. Эти результаты свидетельствуют о том, что относительное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти на фоне терапии селексиагом по сравнению с плацебо может быть более выраженным у пациентов с ФК II по ВОЗ, что согласуется с данными предшествующего исследования при ЛАГ [11]. Эти данные позволяют предположить, что пациенты на ранней стадии заболевания могут лучше реагировать на лечение [10].

Подбор дозы селексиага осуществлялся индивидуально, а прием селексиага во время еды способствовал улучшению его переносимости [5]. Рекомендованная исходная доза селексиага составляет 200 мкг 2 раза/сут. с промежутком между дозами ≈ 12 ч. Впоследствии дозу повышали еженедельно на 200 мкг 2 раза/сут. до достижения максимальной индивидуально переносимой дозы (максимальная доза 1600 мкг 2 раза/сут.). Предполагается, что в начале каждой фазы титрации дозы увеличенную дозу селексиага следует принимать вечером для улучшения переносимости (рисунок 4) [5].

Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносили селексиаг при приеме внутрь, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, диарея, тошнота [3, 5]. Как правило, эти побочные эффекты возникали в период подбора дозы препарата, были преходящими, и разрешались с помощью симптоматических средств (анальгетиков, противодиарейных или противорвотных препаратов) [3].

В публикации [12] была описана подгруппа пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ (ЛАГ-СЗСТ) из исследования GRIPHON, которая составила 29% от общей популяции исследования, и была наибольшей группой пациентов с ЛАГ-СЗСТ, принимавших участие в современных РКИ. По резуль-

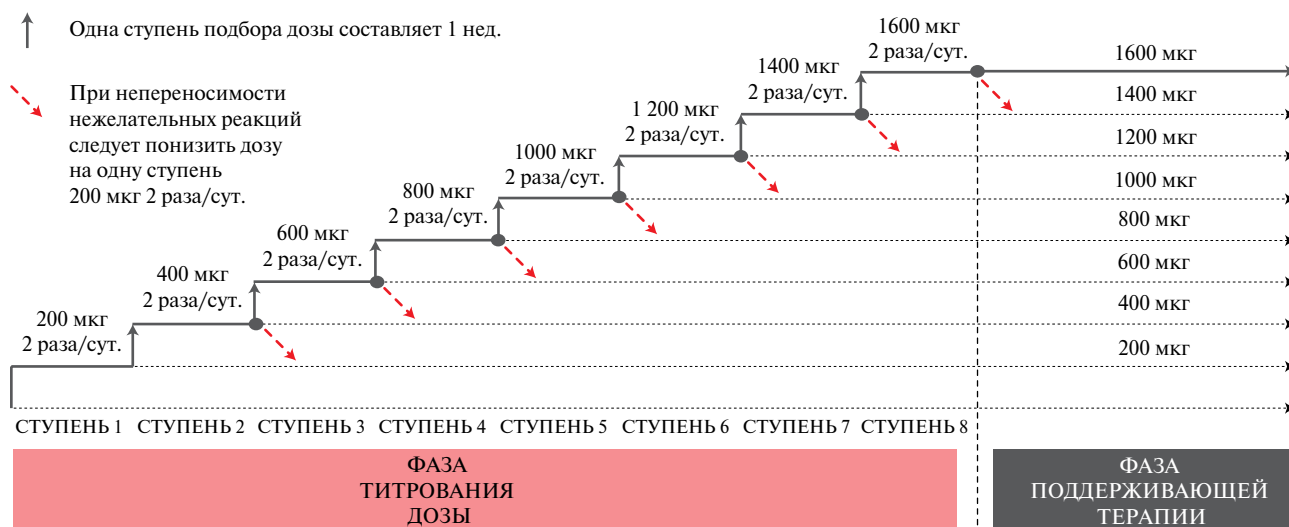


Рис. 4 Период титрования дозы препарата селексиपाг — подбор индивидуальной дозы для каждого пациента.

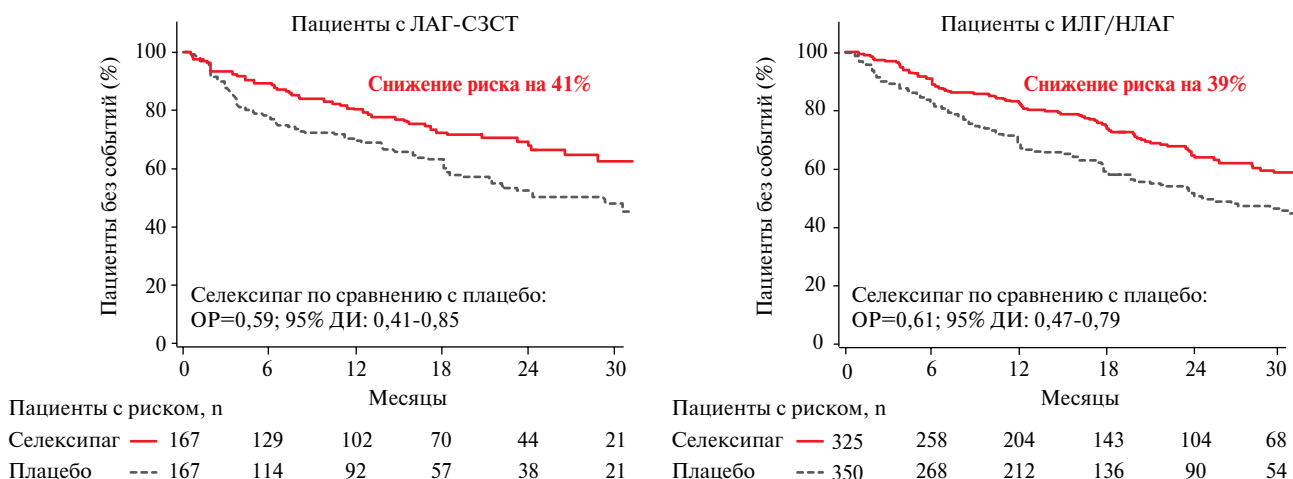


Рис. 5 Селексипаг на 41% снижал риск развития прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ-СЗСТ.

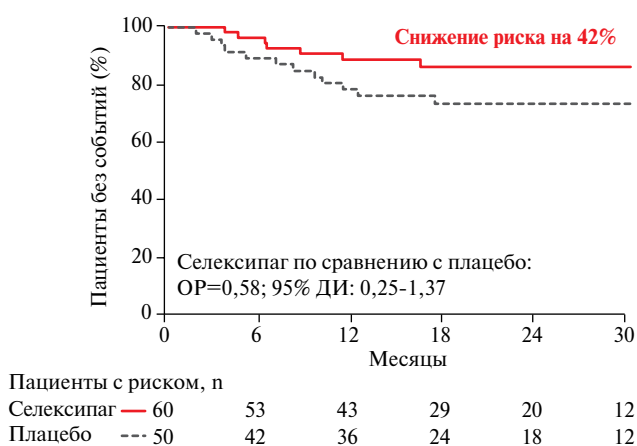


Рис. 6 Селексипаг на 42% снижал риск развития прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ-ВПС.

татам анализа подгрупп было описано, что фактический терапевтический эффект селексипага по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки был сопоставимым у всех пациентов с ЛАГ-

СЗСТ, у которых прогноз был особенно неблагоприятным, включая пациентов с системной склеродермией (n=170; ОР 0,56; 95% ДИ: 0,34-0,91), системной красной волчанкой (n=82; ОР 0,66; 95% ДИ: 0,30-1,48) и смешанного заболевания соединительной ткани (n=47; ОР 0,47; 95% ДИ: 0,15-1,48). Селексипаг по сравнению с плацебо снижал риск прогрессирования заболевания и смерти на 41% у пациентов с ЛАГ-СЗСТ по сравнению с плацебо (рисунки 5).

В публикации [13] была описана подгруппа пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС, которая составила 110 пациентов от общей популяции исследования GRIPNON, среди которых 55 имели дефект межпредсердной перегородки, 38 — дефект межжелудочковой перегородки, у 14 — открытый артериальный проток, у 3 — неуточненные дефекты. Следует отметить, что исследование GRIPNON является единственным на настоящий момент исследованием, включившим наибольшее количество пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС по сравнению с дру-

гими РКИ. В результате анализа показано, что селексипаг способствует замедлению прогрессирования заболевания у пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС. Селексипаг по сравнению с плацебо снижал риск прогрессирования заболевания и смерти на 42% (ОР=0,58; 95% ДИ: 0,25-1,37) у этой категории больных (рисунок 6). Эти данные дополнили доказательную базу в пользу применения специфической терапии у больных с ЛАГ-ВПС [13].

Ключевые преимущества терапии селексипагом

Несмотря на широкий спектр классов лекарственных препаратов специфической терапии, включая воздействие на сигнальный путь простаглицина, ЛАГ по-прежнему остается жизнеугрожающим инвалидизирующим заболеванием [1]. Высокая степень селективности селексипага в отношении IP-рецепторов, наблюдаемая в исследованиях *in vitro* может обуславливать его преимущество по сравнению с аналогами простаглицина с точки зрения эффективности и безопасности.

Положительный эффект селексипага показан во всех подгруппах пациентов, при этом эффективность препарата отмечалась при его назначении как в виде монотерапии, так и в комбинации с одним или несколькими сопутствующими ЛАГ-специфическими препаратами (АРЭ и/или иФДЭ-5). При применении селексипага также улучшалась толерантность к физической нагрузке по данным Т6МХ.

Терапия селексипагом характеризовалась удовлетворительной переносимостью у пациентов с ЛАГ [5, 9]. С учётом отсутствия фармакокинетических и/или фармакодинамических взаимодействий до-

пускается использование селексипага без коррекции дозы в комбинации с другими препаратами, которые часто назначаются пациентам с ЛАГ, включая антикоагулянты, АРЭ, иФДЭ-5 и комбинации АРЭ с иФДЭ-5, а также антиретровирусные препараты у больных ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

На основании результатов оценки эффективности и безопасности в исследовании GRIPHON селексипаг был включен в современные клинические рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества в качестве монотерапии у пациентов с II или III ФК по ВОЗ, а также в качестве последовательной комбинированной терапии (в дополнение к АРЭ и/или иФДЭ-5) у пациентов со II, III или IV ФК по ВОЗ [2].

Таким образом, внедрение в клиническую практику препаратов специфической терапии с новым механизмом действия, высокой долгосрочной эффективностью, оптимальным профилем безопасности, которые будут влиять на прогрессирование заболевания и смертность у пациентов с ЛАГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами и улучшать долгосрочные результаты терапии у пациентов с ЛАГ различной этиологии, продлевая жизнь и улучшая качество жизни остается актуальным.

Появление препарата селексипаг в российской клинической практике расширяет возможности лечения пациентов с ЛАГ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV, et al. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Ter Arkh*. 2019;91(1):24-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. и др. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24-31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024.
- Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):73-80. doi:10.1007/s40256-016-0209-9.
- Instruction for the medical use of the medicine Ventavis. Registration certificate ЛСР-005775/10. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис. Регистрационное удостоверение ЛСР-005775/10.
- Instruction for the medical use of the medicine Upbravi. Registration certificate LP-005577. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационное удостоверение ЛП-005577.
- State Register of Medicines (In Russ.) Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>
- Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40:874-80. doi:10.1183/09031936.00213711.
- Noel ZR, Kido K, Macaulay TE. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Health System Pharmacy*. 2017;74(15):1135-41. doi:10.2146/ajhp160798.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33. doi:10.1056/NEJMoa1503184.
- Coghlan G, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37-47. doi:10.1007/s40256-017-0262-z.
- Galiè N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-44. doi:10.1056/NEJMoa1413687.
- Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1602493. doi:10.1183/13993003.02493-2016.
- Beghetti M, Channick RN, Chin KM, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):352-9. doi:10.1002/ejhf.1375.