

Применение агониста рецепторов простациклина селексилага у пациентки с идиопатической легочной гипертензией высокого риска: клинический случай

Резухина Е. А.¹, Родненков О. В.¹, Мартынюк Т. В.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Москва, Россия

Представляем пациентку 48 лет с идиопатической легочной артериальной гипертензией, III функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения, принимающей специфическую терапию мацитентаном 10 мг/сут., которая повторно поступила в НМИЦ кардиологии в связи с ухудшением в виде усиления одышки при физической нагрузке, снижения толерантности к физической нагрузке. По данным комплексного обследования были обнаружены единичные факторы высокого риска и неблагоприятного прогноза. В связи с системной гипотонией при применении ингаляционного илопроста больной проведена коррекция терапии в виде присоединения селексилага. По результатам контрольной госпитализации на фоне приема селексилага в течение 8 мес. отмечается клиническое улучшение, отсутствуют факторы высокого риска. Селексилаг — селективный агонист рецепторов простациклина для перорального применения, рекомендованный для длительного лечения легочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, агонист рецепторов простациклина, селексилаг.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/07-2021

Рецензия получена 09/08-2021

Принята к публикации 09/08-2021



Для цитирования: Резухина Е. А., Родненков О. В., Мартынюк Т. В. Применение агониста рецепторов простациклина селексилага у пациентки с идиопатической легочной гипертензией высокого риска: клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3010. doi:10.15829/1728-8800-2021-3010

Prostacyclin receptor agonist selexipag in a patient with high-risk idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report

Rezukhina E. A.¹, Rodnenkov O. V.¹, Martynyuk T. V.^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

We present a 48-year-old patient with World Health Organization class III idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), taking specific therapy with macitentan 10 mg a day, who was readmitted to the National Medical Research Center of Cardiology due to increase in exercise dyspnea and decrease in effort tolerance. According to a comprehensive examination, single factors of high risk and unfavorable prognosis were identified. Due to systemic hypotension when using inhaled iloprost, selexipag was added to therapy. According to control hospitalization, 8-month selexipag therapy improved the patient's condition, as well as high risk factors were not revealed. Selexipag is a selective oral prostacyclin receptor agonist recommended for long-term IPAH therapy in adult patients.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, prostacyclin receptor agonist, selexipag.

Relationships and Activities: none.

Rezukhina E. A.* ORCID: 0000-0002-6227-2576, Rodnenkov O. V. ORCID: 0000-0002-9898-1665, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097.

*Corresponding author:
rezuhina_elizaveta@mail.ru

Received: 29/07-2021

Revision Received: 09/08-2021

Accepted: 09/08-2021

For citation: Rezukhina E. A., Rodnenkov O. V., Martynyuk T. V. Prostacyclin receptor agonist selexipag in a patient with high-risk idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3010. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3010

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru

Тел.: +7 (917) 535-53-91

[Резухина Е. А.* — ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6227-2576, Родненков О. В. — врач — кардиолог, к.м.н., с.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9898-1665, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9022-8097].

АД — артериальное давление, АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, ЛАГ/ЛГ — легочная артериальная гипертензия/легочная гипертензия, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, Т6МХ — тест шестиминутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ESC — European society of cardiology (Европейское кардиологическое общество), ERS — European respiratory society (Европейское респираторное общество), SvO₂ — сатурация венозной крови, ОР — hazard ratio (отношение рисков), NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, GRIPHON — Prostacyclin (PGI₂) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — орфанное заболевание прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. В патогенезе главную роль играет ремоделирование артерий малого круга кровообращения с повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. По данным зарубежных регистров ЛАГ, около половины пациентов имеют идиопатическую легочную гипертензию (ИЛГ). В Российском национальном регистре доля пациентов с ИЛГ в структуре легочной гипертензии (ЛГ) I группы составляет 40,9%, большую часть из которых составляют женщины [1, 2].

Разработанные и внедренные в клиническую практику в последние десятилетия препараты для специфической терапии ЛАГ воздействуют на три мишени эндотелиальной дисфункции, вносящие вклад в патогенез ЛАГ: дефицит простациклина и оксида азота, а также активация системы эндотелина-1 [1]. Преимуществами комбинированной специфической терапии является синергизм действия, обусловленный влиянием препаратов на различные пути патогенеза ЛАГ. Эффективность сочетания препаратов определяется с учетом межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов. В экспертных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения [2, 3].

Пациенты, достигающие профиля низкого риска по всему спектру параметров на момент первичной диагностики и в ходе динамического наблюдения, обладают хорошей выживаемостью. Снижение риска с высокого или промежуточного до низкого приводит к улучшению прогноза больных ЛАГ, тем самым доказывая клиническое преимущество раннего назначения комбинированной ЛАГ-специфической терапии. В шведском регистре SPANR (Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Register) у больных с низким риском при исходной оценке выживаемость через 3 года составила 99%, в то время как у больных с исходным промежуточным и высоким риском — 83 и 74%, соответственно. Достижение низкого риска на фоне терапии привело к существенному увеличению выживаемости [4].

Среди препаратов для специфической терапии ЛАГ простаноиды стали первыми препаратами, внедренными в клиническую практику. Селексиаг — селективный агонист IP рецепторов простациклина, рекомендованный к применению у пациентов промежуточного и низкого риска, для

перорального применения. Эффективность и безопасность селексиага у пациентов с ЛАГ изучались в клиническом исследовании GRIPHON (Prostacyclin (PGI₂) receptor agonist in pulmonary arterial hypertension), самом масштабном среди клинических исследований у пациентов с ЛГ. В GRIPHON, долгосрочном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом событийном исследовании фазы III, проводившемся в параллельных группах, приняли участие 1156 пациентов с ЛАГ в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в т.ч. в России. Комбинированной первичной конечной точкой явилось 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 [5].

В качестве примера, демонстрирующего эффективность и безопасность применения селексиага у пациентов с ЛАГ, а также возможности оптимизации медикаментозной терапии у пациента с признаками промежуточного и высокого риска представляется следующий клинический случай.

Пациентка П., 48 лет длительно наблюдается в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с диагнозом ИЛГ. Из анамнеза заболевания известно, что больная с 2015г отмечает одышку при физической нагрузке (ФН). С 42 лет стали появляться синкопальные состояния на высоте нагрузок, однако за медицинской помощью больная не обращалась. Спустя 2 года пациентка обратилась к кардиологу, была выполнена эхокардиография, по данным которой впервые были обнаружены признаки ЛГ, повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 93 мм рт.ст. Несмотря на выявленную ЛГ, дообследование больной по месту жительства не проводилось. В связи с повторяющимися эпизодами синкопальных состояний на высоте нагрузки больная была впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в январе 2018г, где по данным комплексного обследования выставлен диагноз «ИЛГ», начата ЛАГ-специфическая терапия неселективным антагонистом рецепторов эндотелина — бозентаном в дозе 62,5 мг 2 раза/сут. с титрацией дозы через 4 нед. до 125 мг 2 раза/сут. Несмотря на проводимую терапию, у больной сохранялась одышка при ФН с постепенным прогрессированием, в связи с чем в декабре 2018г больная вновь бы-



Рис. 1 Электрокардиограмма пациентки П.

ла госпитализирована в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, где выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде замены бозентана на селективный антагонист рецепторов эндотелина мацитентан в дозе 10 мг/сут., что привело к улучшению самочувствия, снижению выраженности одышки при ФН. В июне 2020г у пациентки вновь возникло синкопальное состояние на фоне ФН, и больная была повторно госпитализирована в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России.

При поступлении по данным физикального обследования состояние пациентки расценено как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы не пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы, отеков не отмечено. Форма грудной клетки нормостеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки была безболезненной, перкуторно определялся ясный лёгочный звук. Над лёгкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. При оценке органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца не выявлено. При аускультации сердца тоны сердца ритмичные, выслушивался акцент второго тона над легочной артерией (Р2), систолический шум над точкой аускультации трикуспидального клапана. Артериальное давление (АД) 100/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин. При исследовании органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы патологических изменений выявлено не было. Нервно-психический статус без очаговой симптоматики, функция органов чувств не нарушена.

По данным лабораторного исследования обращало на себя внимание повышение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 1081 пг/мл, в остальном без существенных отклонений от нормальных значений.

В тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) дистанция составила 445 м, выраженность одышки по шкале Борга 3 балла. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с ЧСС 60 уд./мин, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента с признаками P-pulmonale, признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ) (рисунок 1).

При проведении эхокардиографии обращала на себя внимание дилатация правых отделов сердца с выраженным ремоделированием сердца и уменьшением конечно-диастолического размера левого желудочка до 3,3 см. Определялась 3-я степень трикуспидальной регургитации, повышение СДЛА до 100 мм рт.ст., признаков повышения центрального венозного давления, а также наличия свободной жидкости в полости перикарда не отмечалось. По данным рентгенографии органов грудной клетки сохранялись изменения, характерные для высокой ЛГ: был расширен и выбухал ствол легочной артерии, увеличен коэффициент Мура до 38%, увеличена высота легочного сегмента до 3 мм, увеличен коэффициент Люпи до 35%.

При проведении эргоспирометрии пиковое потребление кислорода составило 8 мл/мин/кг, вентилиционный эквивалент по углекислому газу 51.

По результатам катетеризации правых отделов сердца отмечалось повышение СДЛА до 101 мм

Таблица 1

Факторы риска прогрессирования ЛАГ/летальности и специфическая терапия у пациентки П.

Параметр	Январь 2018	Декабрь 2018	Сентябрь 2019	Сентябрь 2020	Май 2021
ЧСС, уд./мин	76	76	65	75	70
АД, мм рт.ст.	110/80	100/70	90/70	100/70	100/70
Признаки ПЖ сердечной недостаточности	Отсутствуют	Есть	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Синкопальные состояния	Редкие	Нет	Редкие	Редкие	Нет
Прогрессирование заболевания	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное	Нет
срДПП, мм рт.ст.	11	10	7	5	9
СИ, л/мин/м ²	1,3	1,2	2,0	1,5	2,5
ЛСС, ед. Вуда	28	26	24	25	24
SvO ₂ , %	51	53	60	55	67
S ПП, см ²	25	23	23	23	23
Перикардиальный выпот	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
ФК ВОЗ	II	II	II	III	II
Д6МХ	383	420	430	445	520
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	13	12	16	8	17
Вентиляционный эквивалент	40	38	34	51	35
NT-proBNP, пг/мл	2010	2531	1322	1081	250
Специфическая терапия	Бозентан 125 мг 2 раза/сут.	Мацитентан 10 мг/сут.	Мацитентан 10 мг/сут.	Мацитентан 10 мг/сут., Селексипаг 200 мкг 2 раза/сут.	Мацитентан 10 мг/сут., Селексипаг 1000 мкг 2 раза/сут.

Примечание: зеленым цветом обозначены факторы низкого риска, желтым — факторы промежуточного риска, красным — факторы высокого риска. Д6МХ — дистанция в Т6МХ, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, срДПП — среднее давление в правом предсердии, S ПП — площадь правого предсердия. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Оценка суммарного риска в динамике по данным опросников

Шкала оценки риска	Январь 2018	Декабрь 2018	Сентябрь 2019	Сентябрь 2020	Май 2021
ESC/ERS 2015	2,27	2,18	1,91	2,09	1,27
REVEAL 2.0	7	8	6 баллов	6 баллов	3 балла
Non-invasive French Criteria	1/3	1/3	1/3	1/3 критериев низкого риска	3/3 критериев низкого риска

Примечание: зеленым цветом обозначен суммарный низкий риск, желтым — суммарный промежуточный риск, красным — суммарный высокий риск. REVEAL — регистр больных ЛАГ (США) (the Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

рт.ст., снижение сердечного индекса (СИ) до 1,5 л/мин/м², снижение сатурации венозной крови (SvO₂) до 55%.

При сравнении результатов обследования с данными предыдущей госпитализации от декабря 2020г сохранялись единичные факторы высокого риска летальности и прогрессирования заболевания в течение 1 года, а именно: низкие значения СИ и SvO₂, а также пикового потребления кислорода, высокое значение вентиляционного эквивалента по углекислому газу (таблицы 1, 2). Принимая во внимание недостижение целей медикаментозной терапии, было принято решение об эскалации ЛАГ-специфической терапии. С учетом высокого риска была предпринята попытка присоединения к терапии ингаляционного илопроста, однако на

фоне его приема в низких дозах (0,5 мкг 4 раза/сут. ингаляционно) отмечалась выраженная гипотония до 70/40 мм рт.ст., в связи с чем препарат был отменен и принято решение о назначении селективного агониста рецепторов простациклина — селексипага. Согласно данным GRIPHON, добавление селексипага в качестве второго препарата к мототерапии снижает риск прогрессирования ЛАГ/смерти на 42% [5]. Начальная доза препарата составила 200 мкг 2 раза/сут., подбор дозы селексипага осуществлялся путем еженедельного увеличения дозы с шагом 200 мкг 2 раза/сут. до достижения максимально переносимой, которая является индивидуально подобранной поддерживающей дозой препарата, или до максимальной — 1600 мкг 2 раза/сут. В ходе титрации дозы при приеме 1000 мкг 2 раза/сут.

у пациентки наблюдались головная боль и миалгия, требовавшие постоянного приема анальгетиков, что стало основным фактором, ограничивающим дальнейшую титрацию. Согласно инструкции по медицинскому применению, в связи с появлением непереносимых побочных эффектов была снижена суточная доза селексиपाга на 400 мкг до 800 мкг 2 раза/сут. На фоне скорректированной дозы препарата у пациентки прекратились нежелательные явления, и доза селексипага 800 мкг 2 раза/сут. была определена как индивидуальная поддерживающая доза. В исследовании GRIPHON положительный эффект от применения селексипага в виде увеличения сроков летальности или осложнения ЛАГ прослеживался во всём диапазоне подбора поддерживающих доз (от 200 до 1600 мкг 2 раза/сут.), что служит обоснованием для индивидуального подбора дозы селексипага [5].

По результатам госпитализации пациентке была назначена терапия мацитентаном 10 мг/сут., селексипагом 1600 мкг/сут., дилтиаземом 60 мг/сут., варфарином 2,5 мг/сут., торасемидом 5 мг/сут., спиронолактоном 12,5 мг/сут. На фоне приема вышеуказанной терапии в динамике у больной отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, повышение толерантности к ФН. По данным инструментального обследования спустя 8 мес. от начала комбинированной терапии мацитентаном и селексипагом также обращало на себя внимание снижение СДЛА, повышение значений СИ и SvO₂ (таблица 1). Таким образом, у больной реализованы цели медикаментозной терапии, достигнут низкий риск летальности в течение 1 года (таблица 2). Однако, учитывая сохранение нескольких факторов промежуточного риска, продолжена титрация дозы селексипага до 1000 мкг 2 раза/сут.

Обсуждение

Несмотря на улучшение осведомленности о возможностях фармакологической терапии ЛАГ, остаются вопросы о выборе наилучшей стратегии, направленной на достижение целей терапии. Традиционно наиболее сильным прогностическим индикатором считается функциональный класс (ФК) — основной показатель тяжести заболевания [1, 4]. Разработанная ВОЗ система ФК классифицирует пациентов на основании степени нарушения их функциональных возможностей (I-IV ФК) в соответствии с выраженностью таких симптомов, как одышка, утомляемость, боль в груди и обморочные состояния (в покое и при нагрузке). ФК заболевания используется при описании показаний и рекомендаций по применению доступных специфических методов терапии ЛАГ.

Начиная с 2015г, наблюдается смещение акцента терапии ЛАГ от достижения целевых показате-

лей в сторону достижения статуса низкого риска. Статус низкого риска, как правило, соответствует I-II ФК заболевания, оптимальным показателям переносимости ФН, качества жизни, функции ПЖ и низким риском смерти и определяется следующими параметрами: наличие клинических проявлений правожелудочковой сердечной недостаточности, ухудшение симптоматики, наличие обморочных состояний, ФК по ВОЗ, результаты Т6МХ и кардиопульмональных нагрузочных тестов, уровни NT-proBNP/BNP, результаты визуализирующих и гемодинамических исследований. В клинических рекомендациях Европейского кардиологического и респираторного обществ (ESC/ERS) 2015г, а также Евразийских клинических рекомендациях 2020г выбор ЛАГ-специфической терапии основан на оценке профиля риска [6, 7]. По результатам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ 2018г сохраняется точка зрения, что достижение I или II ФК является важной целью терапии ЛАГ. Однако у пациентов со II ФК также возможно прогрессирование ЛАГ и даже летальный исход. Эти пациенты не могут рассматриваться как имеющие стабильное течение заболевания. В современной литературе отсутствует клиническое определение стабильного течения ЛАГ. Было выявлено, что в когорте пациентов с прогрессированием заболевания, приведшим к летальному исходу или трансплантации легких спустя >5 лет клинически стабильного течения, началу прогрессирования предшествовало развитие структурно-функциональных изменений ПЖ сердца, однако без каких-либо изменений ФК, гемодинамики и переносимости ФН. Это позволяет предположить, что клинически стабильный профиль пациента может маскировать развитие правожелудочковой сердечной недостаточности. По результатам оценки данных международных регистров ЛАГ настоятельно рекомендуется проведение регулярной оценки состояния пациентов для выявления клинического ухудшения и незамедлительной эскалации терапии при наличии показаний для достижения целей лечения и поддержания или восстановления статуса низкого риска, критериями которого являются ФК I или II, дистанция в Т6МХ >440 м, среднее давление в правом предсердии <8 мм рт.ст., СИ ≥2,5 л/мин/м² [4, 7].

В арсенале российских врачей для лечения тяжелой категории пациентов с ЛАГ имеется единственный препарат из класса простаноидов — ингаляционный илопрост. Однако у данного препарата есть ряд ограничений в применении. 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, продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно 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. При ингаляции илопроста может повышаться риск развития бронхоспазма [6].

Селекспаг — первый селективный агонист рецепторов простациклина для перорального назначения. В 2015г на основании результатов международного двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы в параллельных группах с рандомизацией в соотношении 1:1 (GRIPHON), основной целью которого было оценить долгосрочную эффективность и безопасность селекспага у пациентов с ЛАГ, селекспаг был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США). При оценке клинических исходов у 1156 пациентов ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селекспаг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) и/или ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ, на 39% (отношение рисков — hazard ratio (ОР) 0,61; $p=0,0001$); комбинированная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная O_2 -терапия вследствие прогрессирования заболевания. Что касается базовой терапии ЛАГ на момент включения в исследование, то снижение первичной конечной точки в группе селекспага по сравнению с группой плацебо происходило независимо от того (значение p для взаимодействия 0,95), получали ли пациенты АРЭ (ОР 0,66; 99% доверительный интервал (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). Положительный эффект от применения селекспага прослеживался

во всем диапазоне подбора поддерживающих доз, что может служить обоснованием для индивидуального подбора дозы. Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносили селекспаг при приеме внутрь, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль, тошнота, диарея, которые были временными и купировались приемом симптоматической терапии [5].

У пациентки П., выбор схемы последовательной комбинированной терапии определялся наличием системной гипотонии, что не позволяло рассматривать назначение препаратов, воздействующих в качестве мишени на оксид азота, назначение которых сопровождается снижением системного давления. Назначение ингаляций илопроста привело к снижению АД до 70/40 мм рт.ст. Добавление селекспага к уже принимаемому мацитентану позволило стабилизировать состояние и достичь категории низкого риска летальности — по формуле оценки риска Французского регистра пациентка находится в низком риске 5-летней выживаемости и необходимости трансплантации легких, по шкале REVEAL 2.0 также имеет низкий риск летальности, по таблице оценки рисков ESC/ERS, 2015, находится в зоне низкого риска, по шкале оценки летальности из рекомендаций Российского кардиологического общества пациентка также имеет низкий риск летальности в течение 1 года, однако несколько факторов промежуточного риска сохраняются (таблица 2).

Заключение

Среди препаратов, воздействующих на путь простациклина, зарегистрированных для применения у пациентов с ЛАГ, селекспаг представляется наиболее удобным для применения. Свойства селекспага, обеспечивающие улучшенную эффективность, безопасность и переносимость при селективном связывании с рецепторами простациклина, способствуют надлежащей приверженности к лечению, необходимой для улучшения прогноза и выживаемости больных с ЛАГ. В случае непереносимости ингаляционного илопроста возможно применение селекспага у больных высокого риска в составе комбинированной терапии.

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

Литература/References

1. 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 (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
2. Martynyuk TV. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC "Medical Information Agency", 2018:304 p. (In Russ.) Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России. — М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2018: 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9.
3. Chazova I, Martynyuk T, Valieva Z, et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Res Int.* 2020;2020:6836973. doi:10.1155/2020/6836973.
4. Kuhlhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175-81. doi:10.1093/eurheartj/ehx257.
5. Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33. doi:10.1056/NEJMoa1503184.
6. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart J.* 2020;1:78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;1:78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
7. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respiratory J.* 2019;53(1):1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018.