

Опыт применения неселективного антагониста эндотелиновых рецепторов мацитентана у больных легочной артериальной гипертензией

Симакова М. А., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Представить результаты лечения препаратом мацитентан пациентов, включенных в клиническое исследование SERAPHIN в “НМИЦ им. В. А. Алмазова” (далее — НМИЦ, Центр), определить таргетную терапию больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В работе представлены результаты 151 пациента с ЛАГ, наблюдавшихся в НМИЦ в 2009–2016 гг.

Результаты. Пятилетняя выживаемость пациентов с ЛАГ, включенных в регистр НМИЦ, составила 77% при идиопатической ЛАГ, 52% при ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, 81% при ЛАГ, ассоциированной с некорригированными врожденными пороками сердца, 82% у пациентов с корригированными врожденными пороками и 100% при ЛАГ, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека. Группа ЛАГ-специфической монотерапии составила 47% (n=71), где в числе препаратов, безусловно, лидирует ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5) силденафил — 74% (n=53). Группу ЛАГ комбинированной специфической терапии составили 66 (44%) пациентов: 48 пациентов получали разные варианты двухкомпонентной терапии, 18 пациентов — трехкомпонентную терапию антагонистом эндотелиновых рецепторов в сочетании с ИФДЭ-5 и простаноидами. В исследовании SERAPHIN включены 11 больных ЛАГ, при этом 9 пациентов исходно получали

терапию генерическим ИФДЭ-5. В группе пациентов, получавших терапию мацитентаном, через 6 мес. выявлен статистически значимый прирост дистанции в тесте с шестиминутной ходьбой (+50 метров), снижение гемодинамических показателей: среднее давление в правом предсердии (-2,3 мм рт.ст.) и легочное сосудистое сопротивление (-445 дин*сек/см⁵). Ни у одного больного не наблюдалось клинически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз или снижения уровня гемоглобина.

Заключение. Улучшение прогноза у больных ЛАГ по данным регистра Центра связано как с ранним выявлением заболевания, благодаря развитию специализированной помощи, так и с более частым применением комбинированной терапии. Мацитентан подтвердил свои долгосрочные эффективность и безопасность в качестве монотерапии и в комбинации с ИФДЭ-5.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, мацитентан, SERAPHIN.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(2): 35–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-2-35-42>

Поступила 21/03-2018

Принята к публикации 27/03-2018

Experience of using the non-selective endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension

Simakova M. A., Goncharova N. S., Karelkina E. V., Moiseeva O. M.

FSBI “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Aim. To present the results of treatment with macitentan of patients included in the clinical trial SERAPHIN in Almazov National Medical Research Centre and define target therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH) in real clinical practice.

Material and methods. The article presents the results of the 151 patients with PAH followed-up in Almazov National Medical Research Centre from 2009 to 2016.

Results. Five-year survival of PAH patients included in the register of Almazov National Medical Research Centre reached 77% for idiopathic PAH, 52% for PAH associated with systemic scleroderma, 81% for PAH associated with non-repaired congenital heart disease, 82% for patients with repaired congenital shunts and 100% for PAH associated with human immunodeficiency virus infection. The group that received PAH specific monotherapy consisted of 47% (n=71) of patients among which phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE-5i) sildenafil was undoubtedly the most prescribed drug — 74% (n=53). The group that received combined PAH specific therapy consisted of 66 (44%) patients: 48

patients received various two-component therapy, 18 patients — three-component therapy with endothelin receptor antagonist in combination with PDE-5i and prostanoids. 11 patients with PAH were included in SERAPHIN study of which 9 patients had been already receiving generic PDE-5i therapy. In macitentan group, a statistically significant increase in the 6-minute walk distance (+50 meters) and a decrease in hemodynamic parameters such as mean right atrial pressure (-2,3 mm Hg) and pulmonary vascular resistance (-445 dyn-sec/cm⁵) were observed after 6 months. No patient had a clinically significant increase in liver transaminases or a decrease in hemoglobin levels.

Conclusion. Improvement of prognosis in PAH patients according to the register of the Centre is connected both with early detection of the disease, thanks to the development of specialized healthcare, and more frequent use of combination therapy. Macitentan proved its long-term efficacy and safety as monotherapy and in combination with PDE-5i.

Key words: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, macitentan, SERAPHIN.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (921) 589-87-63

e-mail: maria.simakova@gmail.com

[Симакова М. А.* — к. м. н., с. н. с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Гончарова Н. С. — к. м. н., с. н. с. Отдела, Карелкина Е. В. — н. с. Отдела, Моисеева О. М. — д. м. н., зав. Отделом].

АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПС — врожденный порок сердца, ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОР — относительный риск, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ССД — системная склеродермия, Т6МХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ЭТ-1 — эндотелин-1, ЭхоКГ — эхокардиография, COMPERA — Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension, REVEAL — Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management, SERAPHIN — Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к редким заболеваниям, связанным с ремоделированием артерий малого круга кровообращения и повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), что неминуемо приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти пациентов. В настоящее время, помимо блокаторов кальциевых каналов, назначение которых оправдано только при положительном вазореактивном тесте у пациентов с идиопатической ЛАГ и ЛАГ, вызванной лекарственными препаратами, существует специфическая терапия, направленная на коррекцию трех основных звеньев патогенеза ЛАГ: гиперпродукции основной вазоконстрикторной субстанции эндотелина-1 (ЭТ-1) и дефицита таких вазодилаторных субстанций, как оксид азота и простациклин. Эффективность основных классов ЛАГ-специфических препаратов: антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5), стимулятора растворимой гуанилатциклазы и простаноидов, доказана в ходе рандомизированных, клинических исследований (РКИ), отличительной особенностью которых была небольшая по продолжительности плацебо контролируемая фаза, использование преимущественно суррогатных конечных точек и в ряде случаев включение в исследование пациентов с предшествующей ЛАГ-специфической терапией. В связи с тем, что дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой (Т6МХ) обратно коррелирует с функциональным классом ЛАГ, ее увеличение в большинстве краткосрочных РКИ использовалось в качестве первичной конечной точки. Однако результаты мета-анализа 22 РКИ не показали значимой связи между увеличением дистанции в Т6МХ и долгосрочным прогнозом больных ЛАГ, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу ухудшения течения заболевания, потребность в трансплантации легких или легочно-сердечного комплекса [1].

Исследование SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) было первым долгосрочным РКИ, в котором эффективность нового АРЭ препарата “мацитентан” оценивалась с использованием комбинированной конечной точки, включающей время до наступления первого события, связанного с ЛАГ — ухудшение

течения заболевания, антриосептостомия, трансплантация легких, назначение внутривенных или подкожных простаноидов, или смерть от любых причин. Об ухудшении течения ЛАГ свидетельствовало уменьшение дистанции в Т6МХ $\geq 15\%$ от исходного уровня, нарастание симптомов заболевания и необходимость его дополнительного лечения. В исследование с медианой продолжительности 115 нед. включены 742 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1:1 в группу плацебо, группу мацитентана в дозе 3 мг/сут. и группу мацитентана в дозе 10 мг/сут. В итоге показано, что мацитентан в дозе 10 мг/сут. снижает риск комбинированной конечной точки на 45% по сравнению с плацебо — относительный риск (ОР) 0,55; ДИ 97,5%; 0,39-0,76 ($p < 0,001$) [2]. Было достигнуто значительное улучшение качества жизни больных на фоне терапии мацитентаном 10 мг/сут. [3].

Цель настоящей работы — представить результаты лечения пациентов с ЛАГ, включенных в клиническое исследование SERAPHIN в “НМИЦ им. В. А. Алмазова” (далее — НМИЦ, Центр), препаратом мацитентан и охарактеризовать таргетную терапию больных ЛАГ в реальной клинической практике.

Материал и методы

В работе представлены результаты лечения 151 пациента с ЛАГ, наблюдавшегося в НМИЦ в 2009–2016 гг. В группу идиопатической ЛАГ вошли 100 (66%) пациентов, в группу ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (ССД), — 16 (11%) больных, в группу ЛАГ, ассоциированной с корригированными врожденными пороками сердца (ВПС), — 16 (11%) пациентов, в группу ЛАГ, ассоциированной с некорригированными ВПС, — 13 (9%) больных и в группу ЛАГ, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), — 5 (3%) пациентов. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнялось на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США), оценка правых камер сердца проводилась в соответствии с рекомендациями по ЭхоКГ от 2015 г [4]. Оценка гемодинамики производилась в ходе катетеризации правых камер сердца с использованием термодилуционного баллонного катетера 7F Swan-Ganz путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии; давления заклинивания легочных капилляров и сердечного выброса. Ударный объем, сердечный индекс и ЛСС рассчитывались по стандартным формулам.

Статистические методы. Дескриптивные характеристики представлены в виде: медиана [первый квартиль;

ЛЁГочная артериальная гипертензия — это прогрессирующее заболевание

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ С ОПСАМИТА

60%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при раннем* назначении Опсамита в монотерапии¹

38%

Снижение риска прогрессирования ЛАГ при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5²

77%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при раннем* назначении Опсамита в монотерапии¹

37%

Снижение риска госпитализаций, связанных с ЛАГ, при добавлении Опсамита к терапии иФДЭ-5²



* Пациенты, у которых диагноз установлен ≤6 мес.
иФДЭ-5 = ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
ЛАГ = лёгочная артериальная гипертензия

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОПСАМИТ®³

Антагонист эндотелиновых рецепторов. **Показания:** Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II–III функциональных классов (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации у взрослых пациентов с первичной (идиопатической и наследственной) ЛАГ; ЛАГ и компенсированным врождённым неосложнённым пороком сердца; ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата; редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции или повышенная чувствительность к белку сои; беременность; грудное вскармливание; применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; тяжёлая степень печёночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд–Пью); исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе и при необходимости диализа; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит®; у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ; у пациентов старше 75 лет; нарушение функции печени умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью); у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов; при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир); при совместном применении с мощными индукторами изофермента СУР3А4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин). **Побочное действие:** наиболее часто встречались назофарингит, бронхит, головная боль, периферические отёки, анемия. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

1. Simonneau G et al. Eur Respir J 2015; 46(6): 1711–1720. 2. Jansa P, Pulido T. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 1–11. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит®. Регистрационный номер ЛП-003310.

 **ACTELION**

A JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANY
OF  **Johnson & Johnson**

ООО «Актелион Фармасьютикалз РУС»
127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 23, этаж 7, офис 750
Эл. почта: drugsafetyru@actelion.com; Тел.: +7 495 2583594

Клиническая характеристика пациентов с ЛАГ, включенных в регистр НМИЦ им. В. А. Алмазова на момент верификации диагноза

Показатели	ИЛАГ n=100	ЛАГ-ССД n=16	ЛАГ-ВПСк n=16	ЛАГ-ВПСнк n=13	ЛАГ-ВИЧ n=5	p
	M±m/Me (25%;75%)					
Возраст, года	47±15	57±11	37±9	39±14	36±25	0,009*
Женский пол	72%	95%	71%	64%	74%	0,010*
I ФК	3%(n=3)	0	14%(n=2)	9%(n=1)	0	-
II ФК	32%(n=32)	25%(n=4)	36%(n=6)	45%(n=5)	40%(n=2)	-
III ФК	56%(n=56)	69%(n=11)	43%(n=7)	27%(n=3)	40%(n=2)	0,023*
IV ФК	9% (n=9)	6% (n=1)	7% (n=1)	18% (n=2)	20% (n=1)	-
Дистанция в Т6МХ, м	383±106	326±105	415±90	399±80	424±106	0,009*
Мочевая кислота, ммоль/л	484±133	526±118	501±119	480±101	501±118	0,043*
NT-proBNP, пг/мл	2253±296	2589±453	1033±353	1122±321	1589±453	0,031*
	Гемодинамические показатели					
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	54±15	48±4	61±15	68±6	42±15	0,023*
ДЗЛК, мм рт.ст.	7,4±4,2	7,6±5,1	8±5	15±5,6	9,6±1	0,019*
ЦВД, мм рт.ст.	7,1±5,2	6,4±2,1	7±4,1	11±2	8,9±0,1	0,880
СИ	2,1±0,7	2,0±0,6	2,3±0,7	1,85±0,5	2,28±0,09	0,861
ЛСС, дин*сек/см ⁵	960±415	939±432	958±448	1696±371	852±61	0,001*
Индекс ЛСС	1678±702	1657±816	1528±1007	2782±370	1757±816	0,002*
SvO ₂ , %	62±9	64±11	66±14	63±11	58±7	0,017*
	ЭхоКГ показатели					
Площадь ПП, см ²	27±9	27±4	21.5±2	-	24±3	0,045*
ПЖ парастеральный размер, мм	38±7	38±9	36±10	35±11	36±7	0,671
ПЖ базальный размер, мм	50±7	48±6	49±7	48±8	44±7	0,031*
ПЖ:ЛЖ	1,39±0,36	1,34±0,29	1,16±0,30	1,73±0,56	1,23±0,04	0,021*
Свободная стенка ПЖ, мм	7,1±1,5	5,8±1,5	7,7±1,6	8,6±1,9	6,2±1,3	0,021*
Диаметр ЛА, мм	31±5	30±6	33±7	35±8	33±3	0,758
ФАС, %	30±8	26±7	31±8	-	30±5	0,271
TAPSE, мм	18±5	15±3	14±4	16±2	16±3	0,028*
TAVS, м/сек	11±3	9±2	10±3	11±4	9±2	0,023*
Расчетное систолическое ДЛА, мм рт.ст.	97±25	83±19	88±25	104±17	87±15	0,031*
Наличие выпота, %	21% (n=14)	52% (n=10)	17% (n=1)	9% (n=1)	20% (n=1)	0,011*

Примечание: символом * — обозначены статистически значимо различающиеся показатели, для сравнения бинарных показателей использовался точный двусторонний критерий Фишера; для числовых показателей U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения. ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ПЖ — правый желудочек, ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков, ПП — правое предсердие, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, ЦВД — центральное венозное давление, ФАС — процент изменения площади ПЖ в одном сердечном цикле, NT-proBNP — натрийуретический пропептид, SvO₂ — смешанная венозная сатурация, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAVS — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

третий квартиль] для числовых данных, число пациентов (процент от общего количества) для бинарных и категориальных показателей. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Функции выживаемости рассчитывались, используя метод Каплана-Майера, результаты представлены в виде графиков с указанием 95% доверительных областей для вероятности выживаемости. Сравнение выживаемости групп выполнялось log-rank тестом. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p=0,05, ниж-

нюю границу доказательной мощности брали равной 80%. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 1.0.136 — © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210844-448-121, info@rstudio.com).

Результаты

В исследование включали только пациентов с ЛАГ, ежегодно наблюдающихся в Центре для возможности качественной оценки объема терапии и выживаемости пациентов в группах. Среднее время от появления жалоб до постановки диагноза составляло 2,8 лет, что сопоставимо с данными таких

крупных регистров, как COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) и REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) [5]. Клиническая характеристика включенных в наблюдательное исследование пациентов представлена в таблице 1. Пациенты с разной этиологией ЛАГ различались по полу и возрасту. Группа пациентов ССД состояла преимущественно из женщин и была значительно старше остальных. Больные ЛАГ, ассоциированной с ССД, характеризовались более низкими показателями функционального статуса, высоким уровнем биомаркеров сердечной недостаточности, низкими показателями систолической функции правого желудочка по данным ЭхоКГ исследования при сопоставимых с другими группами пациентов показателях гемодинамики малого круга кровообращения.

Говоря об объеме ЛАГ-специфической терапии, следует подчеркнуть, что по существующему в РФ законодательству государственное обеспечение в рамках орфанной патологии получают только пациенты с идиопатической и наследственной ЛАГ.

В связи с этим около половины пациентов (47%, n=71) получают монотерапию, где в числе препаратов, безусловно, лидирует ИФДЭ-5 силденафил — 74% (n=53) (рисунок 1). Следует отметить, что в группе монотерапии абсолютное большинство

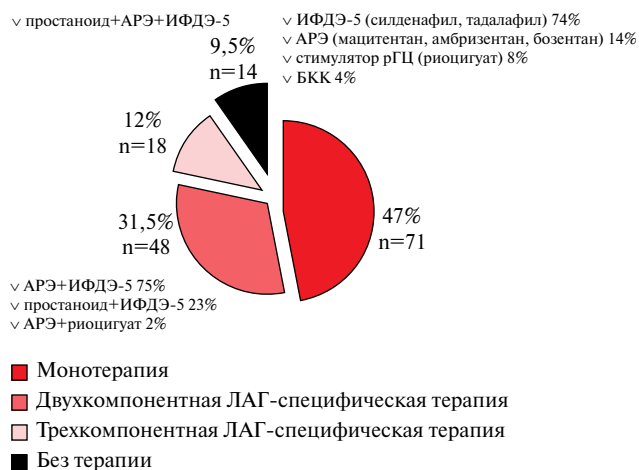


Рис. 1 Распределение пациентов по характеру ЛАГ-специфической терапии.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ЛАГ, включенных в исследование SERAPHIN

Показатели	Визит рандомизация	Визит 6 мес.	p
Возраст, года	51±1		
Женский пол	91%		
Длительность заболевания, г	3,8 (3,4;6,2)		
Пациенты, рандомизированные в группу мацитентана (n=7)			
ФК II	28% (n=2)	27% (n=3)	-
ФК III	72% (n=5)	73% (n=4)	-
Дистанция в Т6МХ, м	367±87	417±70	0,030*
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	61±12	57±4,6	0,081
ДЗЛК, мм рт.ст.	4,8±2,6	5,2±2,2	0,671
ЦВД, мм рт.ст.	9,5±4,1	7,2±2,1	0,034*
СВ, л/мин	3,5±0,6	4,6±1,0	0,063
СИ	2,6±0,7	2,9±0,6	0,309
ЛСС, дин*сек/см ⁵	1316±489	871±143	0,028*
SvO ₂ , %	67±7	72±11	0,234
Пациенты, рандомизированные в группу плацебо (n=4)			
ФК III	75% (n=3)	100% (n=4)	-
ФК IV	25% (n=1)	0	-
Дистанция в Т6МХ, м	380±87	403±70	0,068
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	62±12	62±4,6	1
ДЗЛК, мм рт.ст.	6,5±1,6	10,0±2,1	0,317
ЦВД, мм рт.ст.	6,3±3,1	11±2,1	0,593
СВ, л/мин	3,5±0,8	3,4±1,1	0,713
СИ	1,97±0,7	1,85±0,6	0,713
ЛСС, дин*сек/см ⁵	1311±376	1451±245	0,715
SvO ₂ , %	59±6	60±11	1

Примечание: символом * обозначены статистически значимо различающиеся показатели, для сравнения бинарных показателей использовался точный двусторонний критерий Фишера; для числовых показателей U-критерий Манна-Уитни, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ДЛА — давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, ЦВД — центральное венозное давление, SvO₂ — смешанная венозная сатурация. Результаты исследования публикуются с разрешения спонсора исследования компании Actelion Pharmaceuticals Ltd.

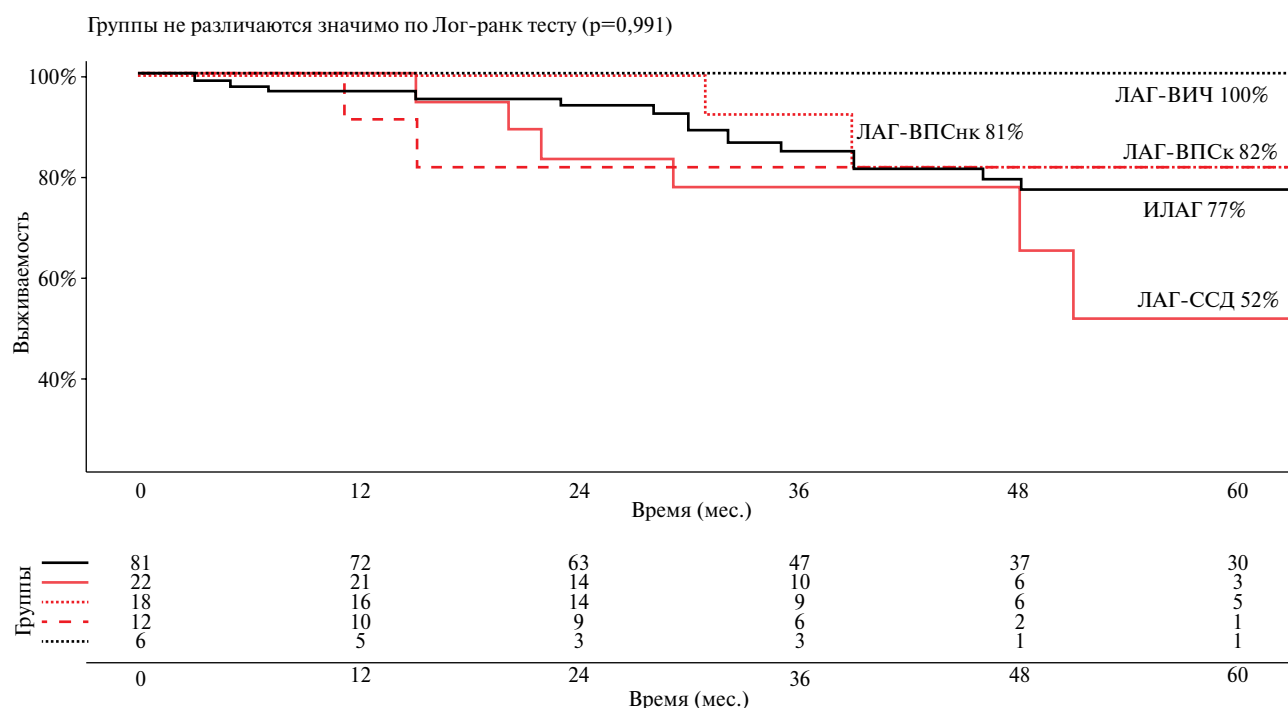


Рис. 2 Кривые пятилетней выживаемости Каплан-Мейера для пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии заболевания.

составляют больные ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями 81% (n=58), которые не получают государственного обеспечения ЛАГ-специфической терапией. Небольшое число пациентов (22%, n=16), которые остаются в категории низкого риска и не нуждаются в эскалации терапии, получают монотерапию АРЭ или растворимым агонистом гуанилатциклазы. Крайне мала группа идиопатической ЛАГ — пациентов, реагирующих на острый вазореактивный тест (4%, n=3), у которых сохраняется эффективность терапии блокаторами кальциевых каналов, что соответствует данным других регистров [5]. В группу комбинированной ЛАГ-специфической терапии вошли 66 (44%) пациентов: 48 пациентов получали разные варианты двухкомпонентной терапии, 18 пациентов — трехкомпонентную терапию АРЭ в сочетании с ИФДЭ-5 и протаноидами. Наиболее часто используемым сочетанием в рамках двухкомпонентной терапии является комбинация ИФДЭ-5 и АРЭ в виду ее доказанной эффективности и экономической целесообразности [6].

Первый опыт применения мацитентана в лечении пациентов с ЛАГ получен в рамках РКИ SERAPHIN (2009-2012гг). В исследование включены 11 пациентов ЛАГ, среди которых 8 пациентов с идиопатической ЛАГ, 2 пациента с ЛАГ, ассоциированной с корригированным ВПС, и один пациент с ЛАГ, ассоциированной с ССД. Из 11 больных до включения в исследование 9 получали терапию генерическим силденафилом в стабильной дозе

>3 мес., что допускалось дизайном исследования. Всем пациентам исходно и через 6 мес. после начала терапии выполняли катетеризацию правых камер сердца. Клиническая характеристика больных, включенных в РКИ, в зависимости от группы рандомизации приведена в таблице 2. Несмотря на немногочисленность выборки, в группе пациентов, получавших терапию мацитентаном, через 6 мес. выявлен статистически значимый прирост дистанции в Т6МХ (+50 метров) и снижение таких гемодинамических показателей, как среднее давление в правом предсердии (-2,3 мм рт.ст.) и ЛСС (-445 дин*сек/см⁵). В дальнейшем в открытой фазе РКИ все пациенты продолжали получать комбинированную терапию мацитентаном и силденафилом, в которой мацитентан подтвердил свою безопасность: ни у одного больного не наблюдалось клинически значимого повышения уровня печеночных трансаминаз или снижения уровня гемоглобина. За период 2009-2018гг выживаемость больных ЛАГ составила 36%, что во многом обусловлено высоким процентом больных с III функциональным классом (ФК) на момент включения в исследование. Об этом свидетельствуют данные регистра COMPERA, в котором пятилетняя выживаемость больных высокого риска составила 32,4% vs 75,9% в группе низкого риска [7].

Если проанализировать прогноз всех пациентов с ЛАГ, включенных в регистр НМИЦ, то их пятилетняя выживаемость составляет 77% для идиопатической ЛАГ, 52% для ЛАГ, ассоциированной с ССД,

81% для ЛАГ, ассоциированной с некорригированными ВПС, 82% для ЛАГ с корригированными ВПС и 100% для ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией (рисунок 2). Наиболее неблагоприятный прогноз имеют пациенты с ССД, что также соответствует данным международных регистров. Высокая смертность в этой группе больных обусловлена не только коморбидностью и поздней диагностикой ЛАГ, но и малой доступностью таргетной терапии: только 25% (n=4) пациентов получали комбинированную терапию силденафилом в сочетании с мацитентаном. Более высокие показатели пятилетней выживаемости пациентов с ЛАГ в представленном регистре по сравнению с данными американского регистра REVEAL (57%), вероятно, связаны с возрастными особенностями исследуемой выборки (средний возраст в регистре REVEAL 50 ± 17 лет), объемом и характером лекарственной терапии, а также с меньшим процентом больных с III-IV ФК [8]. Увеличение выживаемости больных ЛАГ по данным регистра Центра по сравнению с зарубежными регистрами связана как с ранним выявлением заболевания, благодаря развитию специализированной помощи, так и с более частым применением комбинированной терапии.

Обсуждение

Исследование SERAPHIN впервые в условиях длительного контролируемого наблюдения большой популяции больных ЛАГ позволило оценить прогноз и выявить основные факторы риска прогрессирования заболевания. На основании анализа результатов РКИ были сформулированы рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, которые существенно изменили алгоритм лечения больных ЛАГ, сделав акцент на индивидуальную стратификацию риска с ранним началом комбинированной терапии [6]. Принятию подобного решения способствовали и результаты исследования SERAPHIN, в котором 63,7% пациентов уже исходно получали ЛАГ специфическую терапию, преимущественно ИФДЭ-5. Назначение мацитентана в дозе 10 мг/сут. дополнительно снижало риск прогрессирования заболевания/смертности на 38% — ОР 0,62; ДИ 95%; 0,43-0,89 ($p=0,009$) и госпитализаций на 37% — ОР 0,63; ДИ 95%; 0,41-0,96 [9]. Таким образом, с учетом результатов монотерапии (снижение риска прогрессирования заболевания/смертности на 45%) и комбинированной терапии мацитентан стал первым лекарственным препаратом, который подтвердил свою эффективность и безопасность в лечении больных ЛАГ в долгосрочном исследовании.

Действие ЭТ-1 реализуется через специфические рецепторы двух типов, связанные с G-белком: ET_A , которые экспрессируются преимущественно на гладкомышечных клетках сосудов, и ET_B , кото-

рые находятся, главным образом, на эндотелиальных клетках и в меньшей степени на гладкомышечных клетках и фибробластах. Опосредованно через ET_A рецепторы ЭТ-1 вызывает развитие вазоконстрикторных реакций и ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, тогда как, воздействуя на ET_B рецепторы эндотелиальных клеток, увеличивает продукцию оксида азота и простаглицлина, способствуя вазодилатации. Подобный феномен послужил основой создания селективного АРЭ, блокирующего ET_A рецепторы. Однако избыточная стимуляция ET_B рецепторов в условиях гиперпродукции ЭТ-1 приводит к уменьшению их плотности на эндотелиальных клетках и увеличению на гладкомышечных клетках и фибробластах, что усугубляет структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке и служит дополнительным доказательством необходимости неселективной блокады эндотелиновых рецепторов [9]. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови и увеличение его экспрессии в легочной ткани коррелирует с тяжестью ЛАГ [10]. Если учесть, что до 80% синтезируемого ЭТ-1 остается в сосудистой стенке и только 20% попадает в кровоток, то очевидным становится необходимость применения АРЭ, обладающих высокой тканеспецифичностью, каким является препарат мацитентан.

В краткосрочных контролируемых исследованиях бозентан — старейший из трех доступных неселективных АРЭ, в качестве монотерапии продемонстрировал свою эффективность в отношении гемодинамических показателей, клинической симптоматики и сроков наступления прогрессии заболевания [11, 12]. Однако с учетом современных тенденций к раннему назначению комбинированной терапии с целью снижения риска прогрессирования ЛАГ все больше внимания уделяется поиску наиболее оптимальных лекарственных комбинаций с учетом межлекарственного взаимодействия. Об этом свидетельствуют и результаты исследования COMPASS-2 (Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil versus Sildenafil Monotherapy on Pulmonary Arterial Hypertension), в котором добавление бозентана к монотерапии силденафилом не повлияло на течение ЛАГ [13]. В качестве возможной причины столь неожиданного результата рассматривалось опосредованное через систему цитохрома P450 CYP3A4 снижение концентрации силденафила при добавлении бозентана [14]. Кроме того, среди трех зарегистрированных в настоящее время АРЭ бозентан обладает наибольшим гепатотоксическим потенциалом, из-за которого препарат не может рассматриваться в качестве препарата первого ряда для пациентов с недавно диагностированной ЛАГ. Напротив, новый неселективный тканеспецифичный препарат мацитентан в дозе 10 мг не только подтвердил свою эффектив-

ность у больных ЛАГ в качестве монотерапии, но и в комбинации с силденафилом [15]. Препарат обладает хорошим спектром безопасности и не имеет ранее описанных для этого класса препаратов гепатотоксических эффектов или клинически значимых лекарственных взаимодействий. Намеченная в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества тенденция раннего назначения комбинированной терапии нашла свое отражение в реальной клинической практике. Доля пациентов, получающих комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, в регистре Центра составляет 44%, что значительно выше, чем в одном из наиболее крупных европейских регистров COMPERA (19%) [7].

В заключение следует подчеркнуть, что неблагоприятный прогноз ЛАГ диктует необходимость раннего начала терапии у пациентов с недавно диагностированным заболеванием, используя все возможности комбинированной пероральной терапии, среди которой наиболее эффективной следует признать комбинацию АРЭ и ИФДЭ5. Улучшение прогноза больных ЛАГ по данным регистра Центра связано как с ранним выявлением заболевания, благодаря развитию специализированной помощи, так и с более частым применением комбинированной терапии. Мацинтан подтвердил свою долгосрочную эффективность и безопасность в качестве монотерапии и в комбинации с ИФДЭ5.

Литература

1. 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. *JACC* 2012; 60: 1192-201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
2. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
3. Mehta S, Kutumba B, Sastry S, Souza R. Macitentan Improves Health-Related Quality of Life for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Results From the Randomized Controlled SERAPHIN Trial *CHEST* 2017; 151 (1): 106-18. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1473.
4. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (3): 233-70. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
5. Awdish R, Cajigas H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21 (3): 223-8. DOI: 10.1007/s10741-015-9510-y.
6. Galie 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 (1): 67-119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
7. Hoeper M, Kramer T, Zixuan Pan, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700-40. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.
8. Benza RL, Miller DP, 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 (2): 164-72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
9. Jansa P, Tomás Pulido. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18: 1-11. DOI: 10.1007/s40256-017-0260-1.
10. Nadeau V, Potus F, Boucherat O, et al. Dual ETA/ETB blockade with macitentan improves both vascular remodelling and angiogenesis in pulmonary arterial hypertension *Pulmonary. Circulation* 2017; 8 (1): 1-15. DOI: 10.1177/2045893217741429.
11. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
12. Galie N, Rubin L, 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: 2093-100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-18.
13. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405-13. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
14. Grünig E, Ohnesorge J, Benjamin N, et al. Plasma Drug Concentrations in Patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration* 2017; 94 (1): 26-37. DOI: 10.1159/000470916.
15. Aypar E, Alehan D, Karagöz T, et al. Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2018; 28 (4): 542-7. DOI: 10.1017/S1047951117002542.