Карелкина Е. В., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Опыт применения лекарственного препарата селексипаг в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией

Цель Представить собственный опыт применения лекарственного препарата селексипаг на примере пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), включенных в регистр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» и принимавших участие в клинических исследованиях GRIPHON и GRIPHON OL.

Материал и методы С 2010 г. в исследование включены 26 пациентов с ЛАГ: 20 – с идиопатической ЛАГ, 4 – с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, и 2 – с корригированными врожденными пороками сердца. На момент рандомизации 19 пациентов в течение не менее 1 мес получали терапию ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Среди пациентов, получавших селексипаг (n=14), 4 достигли высокой индивидуальной поддерживающей дозы (1200–1600 мкг 2 раза в сутки), 4 – средней дозы (600–1000 мкг 2 раза в сутки) и 6 пациентов – низкой дозы (200–400 мкг 2 раза в сутки).

Результаты Отмечено положительное влияние терапии селексипагом на вторичные конечные точки, в частности, на динамику функционального класса легочной гипертензии, уровень NT-proBNP в сыворотке крови и физическую работоспособность пациентов. Нежелательные явления, связанные с приемом селексипага, которые стали причиной прекращения дальнейшего участия в исследовании, наблюдались у одного больного.

Заключение Для достижения основной цели лекарственной терапии – низкого риска смерти – при назначении селексипага необходимо соблюдать режим титрации и стремиться к достижению максимально высокой индивидуальной поддерживающей дозы.

Ключевые слова Легочная артериальная гипертензия; селексипаг; GRIPHON; комбинированная терапия

Для цитирования Karelkina E. V., Goncharova N. S., Simakova M. A., Moiseeva O. M. Experience With Selexipag to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2020;60(4):36–42. [Russian: Карелкина Е. В., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Опыт применения лекарственного препарата селексипаг в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией. Кардиология. 2020;60(4):36–42.]

Автор для переписки Моисеева Ольга Михайловна. E-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru

Современная тактика комбинированной терапии успешно зарекомендовала себя в лечении широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы доказательства эффективности последовательной и стартовой комбинированной терапии получены и в отношении больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), что нашло отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества от 2015 г. [1]. Основой подобного заключения стали результаты трех долгосрочных клинических исследований, в одном из которых, наряду со ставшей традиционной комбинацией ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) и антагонистов эндотелиновых рецепторов (АЭР), оценивалась эффективность нового селективного агониста простациклиновых рецепторов [2–4].

Нарушение синтеза эндогенного простациклина рассматривается в качестве ключевого механизма развития ЛАГ [5]. Поэтому подтверждена эффективность синтетических аналогов простациклина (простаноиды) в лечении заболеваний этой группы [6]. Однако применение этих препаратов ограничено не только коротким периодом полураспада (менее 5 мин для внутривенного эпопростенола, 20–30 мин для ингаляционного илопроста и 180–270 мин для подкожного трепростенила), но и возможными осложнениями, связанными с системой доставки действующего вещества. Кроме того, простаноиды, обладая высоким сродством к простациклиновым (IP) рецепторам, оказывают стимулирующее действие на простаноидные рецепторы желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и периферических артерий большого круга кровообращения, вызывая диспепсические явления, боли в челюстях и конечностях, системную гипотензию и головную боль. В Российской Федерации из простаноидов зарегистрирован только ингаляционный препарат илопрост, применение которого в краткосрочном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) приводило к улучшению переносимости физической нагрузки и снижению функционального класса легочной гипертензии. Однако длительная монотерапия илопростом не сопровождалась повыше-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1026

нием выживаемости больных с легочной гипертензией и снижением частоты развития осложнений, ассоциированных с ЛАГ. Поэтому в настоящее время илопрост применяется только в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов III функционального класса (ФК) легочной гипертензии в дополнение к пероральным препаратам.

Поиск химически стабильного лекарственного препарата с пероральным путем доставки, избирательно воздействующего на IP-рецепторы, стал ключевым направлением дальнейших научных исследований, в результате которых появился первый и пока единственный непростаноидный селективный агонист IP-рецепторов – пероральный препарат селексипаг (Апбрави®), зарегистрированный в Российской Федерации 07 июня 2019 г.

Цель настоящего исследования: представить собственный опыт применения лекарственного препарата селексипаг на примере пациентов с ЛАГ, включенных в регистр ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» и принимавших участие в клинических исследованиях GRIPHON «Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы с целью демонстрации эффективности и безопасности ACT-293987 у пациентов с легочной артериальной гипертензией» и GRIPHON OL «Долгосрочное открытое исследование без контрольной группы для оценки безопасности и переносимости препарата селексипаг (ACT-293987) у пациентов с легочной артериальной гипертензией».

Материал и методы

Для анализа использованы данные проспективного наблюдения 26 пациентов с ЛАГ, рандомизированных в клиническое исследование GRIPHON, проводимое на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» с 2010 г. и одобренное Центральным этическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации и локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Эхокардиографию выполняли на аппарате VIVID 7 Demension, оценка правых камер сердца проводилась в соответствии с рекомендациями по эхокардиографии от 2015 г. [7]. Гемодинамику оценивали в ходе катетеризации правых камер сердца с использованием термодилюционного баллонного катетера 7F Свана–Ганца путем измерения среднего давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии; давления заклинивания легочной артерии и сердечного выброса. Легочное сосудистое сопротивление, ударный объем и сердечный индекс рассчитывали по стандартным формулам. Всем пациентам выполняли комплексное исследование функции внешнего дыхания (спирометрия и бодиплетизмография) с определением стандартных и динамических показателей вентиляции и статических объемов легких на ап-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией, включенных в исследование GRIPHON на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Показатель	Значение
Возраст, годы	48±15
Женский пол	72% (n=22)
III–IV ФК	81% (n=21)
Структура ЛАГ, %	
ИЛАГ	77
ССД	15
Корр.ВПС	8
Расстояние, пройденное в ТШХ, м	363±72
Эхокардиографические показатели	
Площадь ПП, см^2	26,3±9,2
ПЖ парастер. размер, мм	38±7
ПЖ:ЛЖ	1,19±0,34
Диаметр ЛА, мм	34±7
FAC, %	30±9
TAPSE, мм	18±4
TAS'V, м/с	9±2
Систолическое ДЛА, мм рт. ст.	88±24
Наличие выпота, %	15% (n=4)
Гемодинамические показатели	
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	59±19
ДЗЛК, мм рт. ст.	8±4
ЦВД, мм рт. ст.	6,5 (3,0;10,0)
Сердечный индекс, л/мин/м^2	2,3±0,6
ЛСС, дин·с/см$^{-5}$	855 (531; 1440)
SvO_2, %	66±15
Дополнительные исследования	
NT-proBNP, пг/мл	517 (175; 2271)
$ОФВ_1$, %	88±24
ОЕЛ, %	97±12
DLco, %	57±15

ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ССД – системная склеродермия, корр.ВПС – корригированный врожденный порок сердца; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПЖ/ЛЖ – отношение базальных размеров правого и левого желудочков; TAPSE – амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; TAS'V – скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; FAC – процент изменения площади ПЖ в одном сердечном цикле; ДЛА – давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; ЦВД – центральное венозное давление; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; SvO_2 – насыщение кислородом смешанной венозной крови, NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пропептид; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; Dlco – диффузионная способность легких. Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) ± среднеквадратичного отклонения (σ) или медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) распределения.

парате VIASYS Healthcare Hoechberg. Диффузионную способность легких (Dlco) оценивали с помощью двуокиси углерода методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией на уровень гемоглобина. Dlco выражали в процентах от должной величины. Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли в центральной лаборатории в рамках клинического исследования.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0. Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях – в виде медианы и процентилей. Критерий значимости устанавливали на уровне $p<0,05$. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, – непараметрический критерий U Манна–Уитни. Выживаемость пациентов рассчитывали с использованием метода Каплана–Майера.

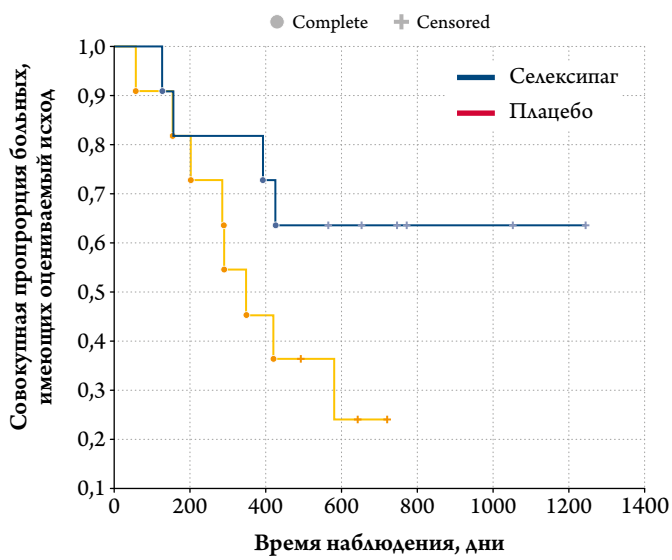
Результаты

В соответствии с дизайном клинического исследования из регистра Центра отобрано 20 пациентов с идиопатической ЛАГ и 6 больных с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (n=4) и корригированными врожденными пороками сердца (n=2). Среди включенных в исследование 5 больных имели II ФК, 19 – III ФК и 2 – IV ФК ЛАГ. На момент рандомизации 19 пациентов в течение не менее 1 мес получали терапию ИФДЭ-5 (12 – силденафил, 7 – тадалафил). После скринингового обследования пациентов рандомизированно распределяли в соотношении 1:1 в группу, получающую исследуемый препарат селексипаг, или в группу плацебо. В дальнейшем в течение 12-недельного периода дозу селексипага титровали, начиная с 200 мкг 2 раза в сутки, еженедельно повышая дозу на 200 мкг до максимально переносимой. Максимально допустимая доза селексипага составляла 1600 мкг 2 раза в сутки. Среди пациентов, получавших исследуемый препарат (n=14), только 4 достигли высокой индивидуальной поддерживающей дозы (1200–1600 мкг 2 раза в сутки), 4 – средней (600–1000 мкг 2 раза в сутки) и 6 – низкой (200–400 мкг 2 раза в сутки). Таким образом, медиана индивидуальной поддерживающей дозы селексипага в нашем Центре не превышала 700 мкг (200; 1400) 2 раза в сутки, что принципиально отличалось от структуры поддерживающей дозы в исследовании в целом (n=1156, среди них 574 – группа селексипага), в котором 42,9% получали высокие дозы, 31,2% – средние и только 23,2% – низкие дозы.

Двойной слепой период исследования GRIPHON был завершен после достижения 331 исхода. В качестве комбинированной первичной конечной точки было выбрано время до первого осложнения, ассоциированного с ЛАГ, или смерти пациента. В качестве вторичных конечных точек оценивали изменения расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой (ТШХ), ФК ЛАГ (ВОЗ), уровня NT-proBNP в сыворотке крови, а также госпитализации в связи с утяжелением ЛАГ и смерть больного вследствие ЛАГ или любой другой причины до конца исследования. Как наглядно демонстрируют результаты клинического исследования GRIPHON [4], применение селексипага увеличивало время до наступления первого исхода на 40% (относительный риск – ОР 0,60 при 99% доверительном интервале – ДИ от 0,46 до 0,78; $p<0,001$). Следует отметить, что эффективность селексипага не зависела от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии (ОР 0,57 при 99% ДИ от 0,32 до 1,03) или в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами: ИФДЭ-5 (ОР 0,66 при 99% ДИ от 0,32 до 1,35) или АЭР (ОР 0,66 при 99% ДИ от 0,32 до 1,35). Не выявлена зависимость эффективности препарата от возраста пациента и этиологии заболевания [8, 9].

Сходные тенденции при анализе первичной конечной точки отмечены в нашем центре ($p=0,098$; рис. 1). Отсутствие достоверных различий можно объяснить небольшим объемом анализируемой выборки и более низким процентом больных, получавших высокие индивидуальные поддерживающие дозы.

Рисунок 1. Время наступления оцениваемого исхода в группах приема селексипага и плацебо



Лог-ранговый тест 2, 83; $p=0,098$.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1026

Первый и единственный пероральный селективный агонист IP-рецепторов простациклина[1]

Апбрави селексипаг™

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ[4]

Регистрационный номер: ЛП-005577. **Торговое наименование:** Апбрави. **Международное непатентованное наименование:** селексипаг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания:** Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью предотвращения прогрессирования заболевания. Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ и/или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с венооклюзионной болезнью лёгких, при совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента CYP2C8 (например, клопидогрелем, деферазироксом, терифлуномидом), у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м2), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. **Способ применения и дозы:** Апбрави применяют внутрь 2 раза в сутки (утром и вечером), запивая необходимым количеством воды. *Титрование дозы*. Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг 2 раза в день до 1600 мкг 2 раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза – 200 мкг 2 раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг 2 раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. **Побочное действие:** наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Сокращения: АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения, иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, ЛАГ – лёгочная артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс.

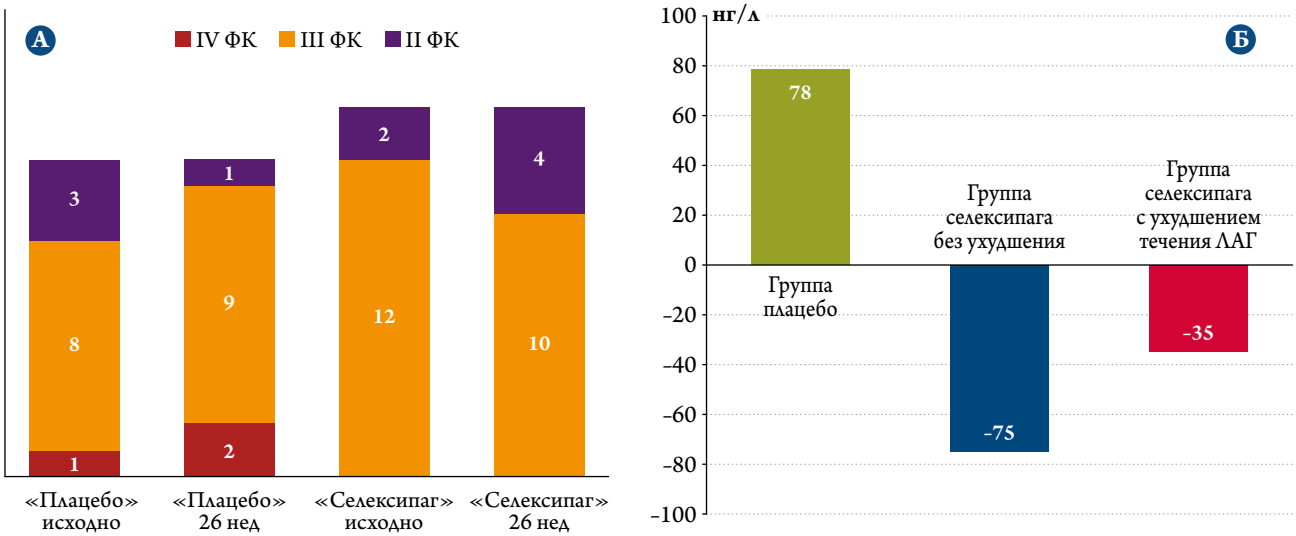
Литература: 1. Noel ZR et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017; 74:1135-41. **2.** Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al; for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med.* 2015;373(26):2522-2533. **3.** Coghlan JG, 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. **4.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационный номер ЛП-005577.

ACTELION | A JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANY OF Johnson & Johnson

ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, г.Москва,ул.Крылатская д.17, к.2
Тел.: +7 495 7558357 Эл.почта:drugsafety@its.jnj.com

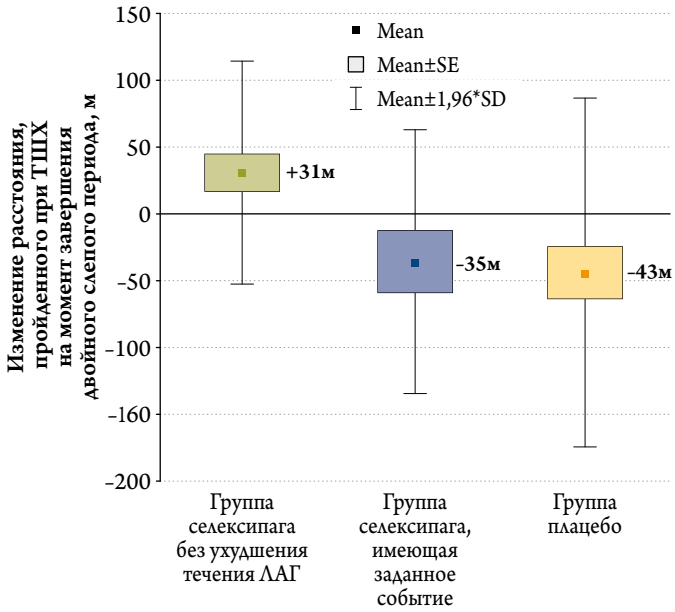
CP-123859

Рисунок 2. Динамика ФК легочной гипертензии (А) и уровня NT-proBNP в сыворотке крови (Б) у больных с ЛАГ на момент завершения двойного слепого периода (p>0,05)



ФК – функциональный класс; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пропептид; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Рисунок 3. Изменение расстояния, пройденного при ТШХ, в группе плацебо и селексипага (критерий U Манна–Уитни; p=0,029)



ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой;
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Таблица 2. НЯ, ассоциированные с применением селексипага, зарегистрированные в центре

Параметр	Плацебо (n=12)	Селексипаг (n=14)	p
≥1 НЯ, связанного с приемом исследуемого препарата	6 (50)	12 (85,7)	0,046
НЯ, абс. (%)			
Головная боль	3 (25)	10 (71,4)	0,016
Диарея	1 (8,3)	7 (50)	0,016
Боли в челюсти	2 (16,7)	6 (42,9)	0,14
Покраснение лица	0	3 (21,4)	0,044
Миалгии	0	2 (9,4)	0,11
Мышечная слабость	2 (16)	0	0,070
Головокружение	0	1 (10,4)	0,26
Тиреотоксикоз	0	1 (10,4)	0,26

НЯ – нежелательные явления.

Наряду с этим отмечено положительное влияние терапии селексипагом на вторичные конечные точки, в частности, на динамику ФК легочной гипертензии, уровень NT-proBNP в сыворотке крови (рис. 2) и физическую работоспособность пациентов (рис. 3).

Нежелательные явления, связанные с приемом селексипага, в 14,3% случаев по сравнению с 7,1% (p<0,001) в группе плацебо были причиной прекращения дальнейшего участия в исследовании GRIPHON. В нашем центре в связи с развитием побочных явлений прекратил участие в исследовании 1 (3,8%) пациент. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом агониста IP-рецепторов, были головная боль, диарея, боль в челюсти и покраснение лица (табл. 2). Следует отметить, что побочные явления чаще регистрировались в процессе титрации препарата, что во многом ограничивало достижение максимальной поддерживающей дозы. Гипертиреоз, связанный с увеличением синтеза гормонов в фолликулярных клетках щитовидной железы за счет гиперпродукции циклического аденозинмонофосфата на фоне повышения концентрации простациклина [10], крайне редко регистрируется при приеме селексипага (1,4%), но в нашем центре он стал причиной прекращения приема препарата. Полученные данные подчеркивают важность аккуратной титрации препарата, направленной на минимизацию побочных эффектов и достижение максимально переносимой дозы препарата.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(4). DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1026

Обсуждение

Селексипаг представляет собой пролекарство, которое гидролизуется в печени с образованием активного метаболита MRE-269, обладающего свойствами высокоселективного агониста IP-рецепторов. При проведении исследований на модели монокроталиновой легочной гипертензии препарат продемонстрировал способность улучшать функциональное состояние эндотелия сосудов легких, сдерживать гипертрофию/гиперплазию гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов и гипертрофию правого желудочка, что в итоге сопровождалось улучшением выживаемости экспериментальных животных [11]. Благодаря высокой функциональной селективности, селексипаг и его метаболит не оказывали стимулирующее действие на гладкие мышцы желудка, что позволило минимизировать такие характерные для простаноидов побочные эффекты, как тошнота и рвота. Фармакокинетика селексипага и его активного метаболита пропорциональна дозе. Их максимальная концентрация достигается через 2,5 и 4 ч соответственно, тогда как стабильности концентрации удается добиться только через 3 дня. Данный факт подчеркивает важность медленной титрации препарата, за счет которой снижается риск развития побочных эффектов. Селексипаг безопасен в комбинации с ингибиторами органических анионотранспортных полипептидов, p-гликопротеинов и CYP3A4, что расширяет возможности применения препарата у больных с лекарственной и ассоциированной ЛАГ. В рамках II фазы РКИ (n=43) применение селексипага сопровождалось не только снижением легочного сосудистого сопротивления на 30,3%, но также оказывало положительное влияние на физическую работоспособность пациентов (ТШХ +24,2 м при 95% ДИ от 23,7 до 72,2 м) и основные гемодинамические показатели, определяющие неблагоприятный прогноз заболевания: сердечный индекс +0,5 (0,13–0,83) л/мин/м^2 (p=0,01) и давление в правом предсердии –3,2 (0,8–5,7) мм рт. ст. (p=0,02) [12].

С учетом ряда ограничений, связанных с использованием ТШХ в качестве основного показателя оценки результатов ранее проводимых РКИ, в середине 2000-х годов было предложено использовать в новых регистрационных исследованиях, посвященных оценке эффективности ЛАГ-специфической терапии, комбинированные конечные точки, отражающие время до наступления клинического ухудшения [13]. Подобный подход применен при проведении РКИ GRIPHON, что позволило не только подтвердить эффективность селексипага в сдерживании прогрессирования заболевания, но и впервые продемонстрировать преимущества трехкомпонентной комбинированной терапии с использованием селексипага по сравнению с ранее проводимой двухкомпонентной терапией ИФДЭ-5 и АЭР: снижение риска на 37% (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,44 до 0,90). Причем эффективность трехкомпонентной пероральной комбинированной терапии у пациентов со II ФК была выше, чем с III ФК (ВОЗ): на 64% (ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,14 до 0,91) и 26% (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,50 до 1,10) соответственно [14]. Если учесть, что годичная летальность пациентов II и III ФК, исходно стратифицированных как промежуточный риск, составляет 17%, то переход в зону низкого риска на фоне терапии практически нивелирует различия по выживаемости этих пациентов с пациентами, исходно стратифицированными в зону низкого риска смерти [15].

В последние годы в качестве альтернативы эскалации ЛАГ-специфической терапии за счет добавления второго и третьего препарата обсуждается тактика замены препарата одной группы лекарственным средством из другой группы. В этой связи перспективными для дальнейшей оценки представляются единичные наблюдения успешного перевода пациентов, находящихся в стабильном состоянии, с терапии простаноидами на пероральный прием селексипага [16].

Современная тактика лечения больных ЛАГ направлена на достижение статуса низкого риска смерти, который подразумевает низкий ФК ЛАГ (I–II), хорошую толерантность к физической нагрузке (расстояние, пройденное при ТШХ, >440 м), благоприятный профиль гемодинамики по данным катетеризации правых камер сердца (давление в правом предсердии <8 мм рт. ст., сердечный индекс ≥2,5 л/мин/м^2), низкий уровень NT-proBNP (<330 нг/л) и отсутствие признаков дисфункции правого желудочка. Согласно теории формирования ЛАГ, одновременное воздействие на различные пути патогенеза может не только предотвратить прогрессирование заболевания, но и позволит более эффективно влиять на его исходы. Подтверждением действенности подобной тактики служат результаты мета-анализа 15 РКИ (n=3 906), в которых показано снижение риска прогрессирования ЛАГ на 38% (ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,50 до 0,77), улучшение гемодинамических показателей и физической работоспособности пациентов (ТШХ +23 м при 95% ДИ от 15,9 до 30,1 м) на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [17]. На основании проведенных РКИ сделан вывод о целесообразности ранней комбинированной ЛАГ-специфической терапии даже у пациентов с II ФК ЛАГ, которых можно отнести к зоне как низкого, так и промежуточного риска смерти. В 2018 г. Кельнский консенсус экспертов ЛАГ и 6-й Всемирный симпозиум по легочной гипертензии предложили новый подход в назначении стартовой комбинированной терапии, согласно которому даже пациентам с низким риском смерти показана стартовая комбинированная терапия для стабильного достижения зоны низ-

кого риска [18, 19]. Вместе с тем большинство больных ЛАГ продолжают получать монотерапию, что и определяет по-прежнему низкую трехлетнюю выживаемость пациентов I группы легочной гипертензии, варьирующую от 67 до 74% [15, 20].

Заключение

Следует подчеркнуть важность результатов исследования GRIPHON для клинической практики, наглядно продемонстрировавших эффективность селексипага не только для улучшения физической работоспособности пациентов, но прежде всего для предупреждения прогрессирования ЛАГ в рамках как моно-, так и двух- и трехкомпонентной комбинированной терапии независимо от возраста пациента, этиологии и функционального класса ЛАГ. Для достижения основной цели лекарственной терапии – низкого риска смерти – при назначении селексипага необходимо соблюдать режим титрации и стремиться к достижению максимально высокой индивидуальной поддерживающей дозы.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 24.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A 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). European Heart Journal. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
2. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2015;373(9):834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687
3. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2013;369(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
4. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. New England Journal of Medicine. 2015;373(26):2522–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
5. Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. Thorax. 2016;71(1):73–83. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207170
6. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. Respiratory Medicine. 2010;104(1):9–21. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.07.015
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L 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. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
8. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2017;50(2):1602493. DOI: 10.1183/13993003.02493-2016
9. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani H et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. European Journal of Heart Failure. 2019;21(3):352–9. DOI: 10.1002/ejhf.1375
10. Satoh M, Aso K, Nakayama T, Saji T. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension. Endocrine Journal. 2017;64(12):1173–80. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0155
11. Baker WL, Darsaklis K, Singhvi A, Salerno EL. Selexipag, an Oral Prostacyclin-Receptor Agonist for Pulmonary Arterial Hypertension. Annals of Pharmacotherapy. 2017;51(6):488–95. DOI: 10.1177/1060028017697424
12. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2012;40(4):874–80. DOI: 10.1183/09031936.00137511
13. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2019;53(1):1801908. DOI: 10.1183/13993003.01908-2018
14. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani H-A 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. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2018;18(1):37–47. DOI: 10.1007/s40256-017-0262-z
15. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(47):4175–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx257
16. Frost A, Janmohamed M, Fritz JS, McConnell JW, Poch D, Fortin TA et al. Safety and tolerability of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Results from the TRANSIT-1 study. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2019;38(1):43–50. DOI: 10.1016/j.healun.2018.09.003
17. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(12):1520–30. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.03.004
18. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. International Journal of Cardiology. 2018;272S:37–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082
19. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2019;53(1):1801889. DOI: 10.1183/13993003.01889-2018
20. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. European Respiratory Journal. 2017;50(2):1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017