

Прошкина А. А., Царева Н. А., Неклюдова Г. В., Авдеев С. Н.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Тройная комбинированная терапия мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса

В статье представлен клинический случай успешного применения тройной комбинированной терапии у пациентки с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса. Добавление селексипага к предшествующей комбинации мацитентана и риоцигуата уменьшило выраженность клинических проявлений легочной гипертензии. Также эффективность терапии была продемонстрирована улучшением показателей лабораторных и инструментальных методов исследования. Динамика состояния оценивалась через 3 месяца от начала применения селексипага.

Ключевые слова Идиопатическая легочная артериальная гипертензия; тройная комбинированная терапия; селексипаг; риоцигуат; мацитентан

Для цитирования Proshkina A. A., Tsareva N. A., Nekludova G. V., Avdeev S. N. Triple combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension (functional class III). *Kardiologiya*. 2021;61(10):104–107. [Russian: Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Тройная комбинированная терапия мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у больной с идиопатической легочной артериальной гипертензией III функционального класса. *Кардиология*. 2021;61(10):104–107]

Автор для переписки Прошкина Анна Александровна. E-mail: proshkina_a_a@staff.sechenov.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) определяется, как повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. (≥ 20 мм рт. ст. по предложению VI Всемирного симпозиума по ЛГ) в покое по данным катетеризации правых отделов сердца [1–4]. ЛГ классифицируется на 5 групп в зависимости от клинических проявлений, патофизиологических механизмов развития, гемодинамических характеристик и подходов к лечению [2]. Первая группа, или легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), объединяет пациентов с прекапиллярной ЛГ (давление заклинивания в легочной артерии (ЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление > 3 ед. Вуда), у которых отсутствуют другие причины прекапиллярной ЛГ (заболевания легких, хроническая тромбоэмболическая ЛГ и др.) [2–4].

Идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ) считается «орфанным» заболеванием, однако точных эпидемиологических данных в мировом сообществе нет [5]. Из международных регистров известно, что заболеваемость ИЛАГ находится в пределах 0,9–7,6 на 1 млн. населения, распространенность – в диапазоне 5,6–26 на 1 млн. населения [6].

Симптомы у пациентов с ЛАГ неспецифичны: одышка, слабость, ангинозные боли, синкопальные состояния, кашель; при прогрессировании заболевания наблюдаются симптомы правожелудочковой недостаточности [2–4, 7]. Клиническая картина в совокупности с данными объективных исследований позволяет провести стратификацию риска годичной смертности, что необходимо для определения тактики ведения пациента [3, 4, 8].

За последние 25 лет для изучения проблемы ЛАГ и поисков новых вариантов лечения было проведено более 40 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и зарегистрировано более 10 лекарственных препаратов с доказанной клинической эффективностью [8, 9]. Развитие ЛАГ-специфической терапии привело к улучшению показателей годичной и трехлетней выживаемости по данным национальных регистров (68 и 48% соответственно для 1985 г.; 89–96% и 73–77% соответственно для регистров за период 1996–2016 гг.) [6]. Однако, несмотря на прогрессивные подходы к лечению, ЛАГ до сих пор считается тяжелым заболеванием, долгосрочный прогноз которого остается неблагоприятным [6, 8].

Общие рекомендации для пациентов с ЛАГ включают умеренные физические нагрузки, не вызывающие симптомы ЛАГ, вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции, планирование семьи и контрацепцию, кислородотерапию при путешествиях в высокогорье (> 1500 – 2000 м) и авиаперелетах, планирование хирургических вмешательств, психосоциальную поддержку [2–4, 8]. К поддерживающей терапии относят антикоагулянты (при артериальных/венозных тромбозах, фибрилляции/трепетании предсердий, правожелудочковой недостаточности), диуретики (при правожелудочковой недостаточности), дигоксин (при наличии предсердных тахикардий), кислородотерапию (при насыщении артериальной крови кислородом (SpO_2) $< 91\%$) [2–4, 8]. Современная ЛАГ-специфическая терапия направлена на восстановление нарушенного баланса сосудистых

медиаторов (оксида азота, простациклина, эндотелина) – главных патогенетических звеньев в развитии ЛАГ [10, 11]. В клиническую практику внедрены 5 классов препаратов: эндотелиновых рецепторов антагонисты (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ингибиторы ФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина [2–4, 8]. Алгоритмы ведения пациентов с ЛАГ предполагают регулярную оценку эффективности проводимого лечения, после которой нередко требуется эскалация терапии с назначением двух или трех препаратов из разных классов, особенно для пациентов промежуточного и высокого риска летальности [2–4, 8, 12].

В настоящей статье представлен клинический случай успешного использования тройной комбинированной терапии мацитентаном, риоцигуатом и селексипагом у пациентки с ИЛАГ. Актуальность случая отражена в эскалации двойной комбинированной терапии ввиду сохранения высокого риска летальности пациентки, а эффективность применения тройной комбинированной терапии подтверждает необходимость следования рекомендациям по ведению пациентов с ЛГ.

Описание клинического случая

Больная О., 64 года, в октябре 2020 г. обратилась к пульмонологу с жалобами на одышку при незначительных физических нагрузках, кашель с отделением слизистой мокроты, эпизоды сердцебиений, боли в области сердца, отеки нижних конечностей.

Больная на момент обращения к пульмонологу пенсионер, профессиональные вредности отрицает, никогда не курила, не употребляла алкоголь и наркотики. Данных о перенесенных заболеваниях нет.

Из анамнеза известно, что впервые диагноз был верифицирован в 2005 г. (пациентке было 49 лет) в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова (с 1996 по 2017 г. – РКНПК МЗ РФ). В связи с наличием жалоб было проведено комплексное обследование, включая катетеризацию правых отделов сердца, а также лабораторные и инструментальные тесты на врожденный порок сердца, хроническую тромбоэмболическую ЛГ, ВИЧ-инфекцию, системные заболевания соединительной ткани, портальную гипертензию. По завершении обследования установлен диагноз: «идиопатическая легочная гипертензия». Начата терапия амлодипином и варфарином (целевые значения международного нормализованного отношения 2–3) с незначительным положительным эффектом. В анамнезе эпизоды синкопе и предсинкопальных состояний. С 2008 г. наблюдается в экспертном центре по ЛГ. С 2008 г. получала силденафил 25 мг/сут. В связи с прогрессированием симптомов в 2009 г. к терапии добавлен

мацитентан 10 мг/сут. с некоторым положительным эффектом. В 2016 г. переключение с силденафила на риоцигуат в связи с ухудшением течения заболевания и отсутствием удовлетворительного клинического эффекта. Доза риоцигуата оттитрована до 7,5 мг/сут. (по 2,5 мг 3 раза/сут., под контролем системного артериального давления). В сентябре 2020 г. состояние больной ухудшилось, стала нарастать одышка при небольших физических нагрузках.

По данным осмотра, состояние средней тяжести. Цианоз губ. Ожирение 1-й степени (индекс массы тела 32 кг/м²). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеки стоп и голеней. Над легкими легкий перкуторный звук легочный, при аускультации дыхание жесткое, единичные сухие хрипы в нижних отделах легких. Частота дыхательных движений 18 в мин. Sp_aO₂ в покое 86%. Границы относительной тупости сердца расширены вправо и влево на 2 см; тоны сердца звучные, ритм правильный, акцент и расщепление II тона над легочной артерией. Также над легочной артерией выслушивается грубый систолический шум, наибольшей громкости в области эпигастрия (функциональный шум на фоне основного заболевания). Частота сердечных сокращений 86/мин. Артериальное давление 103/62 мм рт. ст. Язык чистый, при пальпации живот мягкий, безболезненный. При перкуссии нижняя граница печени увеличена (размеры печени по Курлову 12*11*10 (см)); при пальпации нижний край печени безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Органы мочевого выделения без изменений, симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

По данным теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) отмечено выраженное снижение переносимости физических нагрузок (дистанция 167 м), выраженность одышки по шкале Borg в ТШХ – 7 баллов.

Эхокардиография: признаки выраженной ЛГ. Систолическое давление в легочной артерии 118 мм рт. ст. Дилатация правых отделов сердца, ствола легочной артерии. Гипертрофия свободной стенки правого желудочка. Трикуспидальная регургитация 3–4-й степени, легочная регургитация 2–3-й степени. Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) до 14 мм. Нарушение диастолической функции правого желудочка 1-го типа.

Исследование вентиляционной и диффузионной способности легких. По данным спирометрии обструктивные нарушения легочной вентиляции выявлены не были: индекс Тиффно [объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁)/жизненная емкость легких (ЖЕЛ)] = 74,4%, ОФВ₁ = 106% долж., ЖЕЛ составила 116% долж. По данным бодиплетизмографии, сопротивление дыхательных путей не увеличено – 0,28 кПа × с/л,

общая емкость легких (ОЕЛ) не изменена (117% долж.), структура ОЕЛ не нарушена (функциональная остаточная емкость легких = 116% долж., отношение остаточного объема легких к ОЕЛ = 111% долж.). Снижение диффузионной способности легких (DLCO) средней степени тяжести (48% долж.), при этом DLCO/VA (альвеолярный объем легких) = 55% долж.

Согласно имеющимся данным, в октябре 2020 г. поставлен диагноз: «Идиопатическая легочная артериальная гипертензия, функциональный класс (ФК) III (по классификации ВОЗ)».

Поскольку у пациентки сохранялся очень высокий риск годичной летальности (более 15%), была показана комбинированная тройная ЛАГ-специфическая терапия с использованием нового перорального препарата пути простаглицина – агониста простаглицлиновых (IP) рецепторов. Так, в октябре 2020 г. к мацитентану 10 мг/сут. и риоцигуату 2,5 мг 3 раза/сут. был добавлен селексиаг. Доза селексиага была оттитрована в течение месяца: 1200 мг 2 раза/сут.

В январе 2021 г. на плановой консультации пациентка отметила улучшение состояния, небольшое регрессирование симптомов Sp_aO_2 в покое 89%. Незначительно улучшена переносимость физических нагрузок в ТШХ (186 м), выраженность одышки по шкале Borg составила 4 балла. По данным эхокардиографии значимое улучшение показателя TAPSE до 18 мм. Ухудшений вентиляционной функции и диффузионной способности легких не выявлено, DLCO составила 50% долж. (табл. 1). При динамическом наблюдении через 3 месяца от начала терапии селексиагом диагноз: «Идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ФК III (по классификации ВОЗ)».

Обсуждение

Выбор начальной терапии пациентов с ЛАГ определяется категорией риска пациента, а также множеством других факторов (способом введения, нежелательными явлениями, потенциальными взаимодействиями лекарственных средств, коморбидностью и др.) [2, 8, 12]. Пациентам высокого риска рекомендовано назначение комбинированной терапии, включающей аналоги простаглицина [8]. Через 3–6 месяцев от начала лечения требуется повторная оценка состояния пациента: если сохраняется высокий риск годичной смертности, необходима эскалация терапии [2, 8]. Наиболее высокая доказанная эффективность наблюдается у комбинаций препаратов: мацитентан и силденафил, риоцигуат и бозентан, селексиаг и ЭРА и/или ингибитор ФДЭ-5 [8, 12].

Селексиаг – новый препарат для лечения ЛАГ, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2015 г.; точкой его приложения служит простаглицино-

Таблица 1. Показатели до и после назначения терапии селексиагом

Показатели	Исходно	Через 3 мес. терапии селексиагом
Sp_aO_2 в покое, %	86	89
Дистанция в ТШХ, метры	167	186
Диспноэ (Borg) в ТШХ, баллы	7	4
Спп, см ²	23	20
TAPSE, мм	14	18
DLCO, %	48	50
BNP, нг/л	1053	847
ФК по классификации ВОЗ	III	III

Sp_aO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; Спп – площадь правого предсердия; TAPSE – амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана; DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; BNP – мозговой натрийуретический пептид В-типа.

вый путь, активация которого происходит за счет селективной стимуляции простаглицлиновых (IP) рецепторов [12, 13]. Пероральный селексиаг – первый в своем классе непростоноидный агонист IP-рецепторов [14].

В РКИ GRIPHON было продемонстрировано значительное снижение риска смерти и осложнений, связанных с ЛАГ (в том числе прогрессирования заболевания, госпитализации при тяжелом течении ЛАГ) в качестве составной первичной конечной точки [n=1156, 27% в группе селексиага и 41,6% в группе плацебо, отношение рисков (ОР) 0,60; 99% доверительный интервал (ДИ): 0,46–0,78; p<0,0001] у пациентов с II–III ФК по ВОЗ [13]. Положительный эффект селексиага наблюдался при низких, средних и высоких дозах у пациентов как при начальной монотерапии, так и при комбинированной с ингибиторами ФДЭ-5 и/или ЭРА [13].

Однако в группах сравнения (селексиаг против плацебо) отсутствовало значимое различие в смертности от ЛАГ (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,63–1,18; p=0,18) и других причин (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,74–1,28; p=0,42) [13]. Улучшение показателей теста ТШХ в группе селексиага было статистически значимым (12 м; 99% ДИ: 1–24), однако стандартизирующим показателем эффективности терапии в исследованиях AMBITION и GRIPHON была принята дистанция ТШХ с минимально значимым ее увеличением – 33 м [13, 15].

В исследовании TRITON, где сравнивались двойная (мацитентан, тадалафил) и тройная (мацитентан, тадалафил и селексиаг) начальная комбинированная терапии,

достоверных различий в легочном сосудистом сопротивлении, ТШХ, ФК и NT-proBNP не было [16]. По мнению ряда авторов, при титровании селексиага до самой высокой переносимой дозы необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать субтерапевтических доз препарата, и проводить мониторинг эффективности [17]. Также данные свидетельствуют о более высоких поддерживающих дозах при использовании более медленной схемы титрования, чем в исследовании GRIPHON, и меньшем количестве побочных эффектов [18]. Важным для поддержания достигнутого терапевтического эффекта считается непрерывный прием ЛАГ-специфических препаратов [19]. Несмотря на множество проведенных исследований, в научном сообществе продолжают изучать

данный препарат для лечения ЛАГ. Так, подходит к завершению РКИ TRACE (4-я фаза), в котором оценивают влияние селексиага на ежедневную физическую активность [20].

Представленный клинический случай продемонстрировал, что при ИЛАГ III ФК по ВОЗ у пациентов, получающих комбинированную терапию мацитентаном и риоцигуатом, эскалация схемы селексиагом позволяет добиться уменьшения одышки и повышения переносимости физических нагрузок.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simonneau G, Montani D, Celmajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
2. Galiè N, Humbert M, Vachieri 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
3. Ministry of Health of Russian Federation. Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Av. at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf]
4. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2020;1(30):78–122. [Russian: Чазова И. Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1(30):78–122]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002-1-78-122
5. Butrous G. Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic. *Global Cardiology Science and Practice*. 2020;2020(1):e202005. DOI: 10.21542/gcsp.2020.5
6. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. *European Respiratory Review*. 2019;28(154):190050. DOI: 10.1183/16000617.0050-2019
7. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801904. DOI: 10.1183/13993003.01904-2018
8. 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
9. Sitbon O, Gombert-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
10. Parikh V, Bhardwaj A, Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(S14): S1767–81. DOI: 10.21037/jtd.2019.09.14
11. Nair A. Pharmacologic therapy for pulmonary artery hypertension. *Current Opinion in Cardiology*. 2020;35(6):643–56. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000796
12. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, Hirsch GA, George MP. Pulmonary Arterial Hypertension: a Pharmacotherapeutic Update. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(11):141. DOI: 10.1007/s11886-019-1235-4
13. 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
14. 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
15. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565–86. DOI: 10.1016/j.chest.2018.11.030
16. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Gibbs JSR, Hoeper MM, Martin N et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized Controlled TRITON Study. *American Thoracic Society 2020 International Conference*. Av. at: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928. 2020. [DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928]
17. Panagiotidou E, Boutou A, Pitsiou G. An evaluation of selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021;22(1):29–36. DOI: 10.1080/14656566.2020.1812579
18. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T et al. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2019;9(1):204589401983219. DOI: 10.1177/2045894019832199
19. Narechania S, Torbic H, Tonelli AR. Treatment Discontinuation or Interruption in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2020;25(2):131–41. DOI: 10.1177/1074248419877409
20. Actelion. Effect of Selexipag on Daily Life Physical Activity of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. (TRACE). 2021. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03078907. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03078907>.