

Царева H. A.^{1, 2}, Авдеев C. H.^{1, 2}

- ¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия
- ² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Новая тактика лечения легочной гипертензии: переключение на более эффективную терапию

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, комбинированная терапия, бозентан, мацитентан, риоцигуат, силденафил, тадалафил, внутривенный эпопростенол, трепростинил.

Ссылка для цитирования: Царева Н.А., Авдеев С.Н. Новая тактика лечения легочной гипертензии: переключение на более эффективную терапию. Кардиология. 2018;58(12):93–100.

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается современная тактика терапии легочной гипертензии, применяемая в случае неудовлетворительного клинического ответа на предшествующее лечение. Представлены все классы препаратов для лечения легочной гипертензии, а также современные взгляды на стратификацию риска смерти пациентов в течение года. Обсуждается переключение на более эффективный препарат как в рамках одной группы патогенетической (специфической для легочной артериальной гипертензии) терапии, так и на препараты других классов. Представлена последняя классификация легочной гипертензии (Ницца, 2018).

Tsareva N. A.^{1,2}, Avdeev S. N.^{1,2}

- ¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- ² Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

New Tactics for the Treatment of Pulmonary Hypertension: Switching to a More Effective Therapy

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension, combination therapy, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, intravenous epoprostenol, treprostinil.

For citation: Tsareva N. A., Avdeev S. N. New Tactics for the Treatment of Pulmonary Hypertension: Switching to a More Effective Therapy. Kardiologiia. 2018;58(12):93–100.

SUMMARY

The article deals with the modern tactics of pulmonary hypertension therapy, used in case of unsatisfactory clinical response to previous therapy. All classes of pathogenetic therapy of pulmonary hypertension are presented, as well as modern views on the risk stratification of annual mortality of patients. Switching to a more effective drug both within one group of pathogenetic PAH-therapy, and to drugs of other classes is discussed. The latest classification of pulmonary hypertension (Nice, 2018) is presented.

 Λ егочная артериальная гипертензия (Λ AГ) – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся стойким повышением легочного сосудистого сопротивления, приводящим к развитию тяжелой правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1, 2]. Гемодинамическое определение легочной гипертензии (Λ Г) в настоящее время складывается не только из показателя среднего давления в легочной артерии, но и таких важнейших составляющих центральной гемодинамики, как легочное сосудистое сопротивление, давление заклинивания легочной артерии и сердечный выброс [3].

Клиническая классификация $\Lambda\Gamma$ на современном этапе включает 5 групп $\Lambda\Gamma$ в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических звеньев развития [4]. В большинстве случаев наблюдается $\Lambda\Lambda\Gamma$, которая может

быть идиопатической или ассоциироваться с другими патологическими процессами. Ассоциированными с $\Lambda\Gamma$ заболеваниями могут быть болезни соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка) [5–7], врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, $\Lambda\Gamma$, инициированная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и приемом некоторых лекарственных препаратов. К этому типу относят также персистирующую $\Lambda\Gamma$ новорожденных и редко встречающиеся виды $\Lambda\Gamma$, такие как веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз [8].

К другим типам относят $\Lambda\Gamma$, ассоциированную с патологией левых отделов сердца, заболеваниями легких, а также $\Lambda\Gamma$ вследствие тромбоэмболии сосудов малого круга кровообращения [3, 5]. Последний пересмотр клинической



Таблица 1. Классификация ЛГ, Ницца, 2018 г.

VI Международный симпозиум по ЛГ: классификация

1. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1~Идиопатическая Λ АГ
- 1.2 ЛАГ (+вазореактивность)
- 1.3 Наследственная ЛАГ
- 1.4 ЛАГ, индуцированная лекарствами/токсинами
- 1.5 ЛАГ, ассоциированная с:
 - 1.5.1 Заболевания соединительной ткани
 - 1.5.2 ВИЧ-инфекция
 - 1.5.3 Портальная гипертензия
 - 1.5.4 Врожденные заболевания сердца
 - 1.5.5 Шистосомоз
- 1.6 Веноокклюзионная болезнь легких/ легочный капилярный гемангиоматоз
- 1.7 Персистирующая ЛГ новорожденных

2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца

- 2.1 ЛГ вследствие СН с сохраненной ФВ
- $2.2~\Lambda\Gamma$ вследствие CH со сиженной ΦB
- 2.3 Патология клапанного аппарата
- 2.4 Врожденная/приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ

- 3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией
 - **3.1** ΧΟБΛ
 - 3.2 Интерстициальные болезни легких
 - 3.3 Другие болезни легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном
 - 3.4 Гипоксические состояния без заболеваний легких
 - 3.5 Нарушения развития легочной системы
 - 4. ЛГ, связанная с обструкцией легочной артерии
 - **4.1** ΧΤЭΛΓ
 - 4.2 Другие обструкции ЛА
 - 5. ЛГ, связанная с различными механизмами
 - 5.1 Гематологические заболевания
 - 5.2 Системные заболевания
 - 5.3 Другие
 - 5.4 Комплекс врожденных заболеваний сердца

 $\Lambda\Gamma$ – легочная гипертензия; Λ A Γ – легочная артериальная гипертензия; CH – сердечная недостаточность; Φ B – фракция выброса; Λ Ж – левый желудочек; XOБ Λ – хроническая обструктивная болезнь легких; XT Θ A Γ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; Λ A – легочная артерия.

классификации $\Lambda\Gamma$ состоялся на последнем Всемирном симпозиуме по $\Lambda\Gamma$ в Ницце, в начале 2018 г. (табл. 1).

 Λ АГ считается редким заболеванием, распространенность которого, по данным разных авторов, варьирует от 15–20 до 52 случаев на 1 млн населения [6]. Λ АГ характеризуется одышкой при физической нагрузке, ограничением физической работоспособности, развитием отеков, обмороками, сопровождается развитием прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и риском преждевременной смерти [1, 2, 4].

Несмотря на ряд международных и отечественных рекомендаций, а также определенных успехов в лекарственной терапии, долгосрочный прогноз у пациентов с Λ А Γ остается неблагоприятным. Согласно данным, полученным на основе крупных национальных регистров Λ А Γ , летальность больных с идиопатической Λ А Γ и семейной/наследственной Λ А Γ составляет около 15% [7, 8], а у пациентов с Λ А Γ , ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, достигает 30% [6–8].

В последние годы выбор тактики медикаментозной терапии основывается на определении риска годичной летальности, и ключевыми факторами при этом являются функциональный класс (Φ K), расстояние, пройденное больным в тесте с 6-минутной ходьбой (T6MX), показатели центральной гемодинамики и биомаркеры (T36л. 2).

Таким образом, годичная летальность составляет <5%, если у пациента выявляются 3 критерия низкого уровня риска смерти и ни одного – высокого. Средний риск годичной летальности рассчитывают в случае, если определить

критерии низкого или высокого уровня риска не представляется возможным. Высокий риск годичной летальности – ситуация, при которой имеются 2 критерия высокого риска, включающие показатели сердечного индекса и насыщения кислородом смешанной венозной крови.

Тактика ведения пациентов с ЛАГ в последние 3 десятилетия значительно усовершенствовалась в связи с разработкой лекарственных средств направленного действия на 3 патогенетические пути, вовлеченные в поддержание гомеостаза легочных сосудов: с участием оксида азота (NO), эндотелина и простациклина [9].

Таблица 2. Факторы прогноза годичной летальности при $\Lambda\Gamma$

Предиктор прогноза (годичная летальность)	Низкий риск, <5%	Средний риск, 5-10%	Высокий риск, >10%		
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV		
Т6МХ, м	>440	165-440	<165		
BNP, нг/л	<50	50-300	>300		
NT-proBNP, нг/л	<300	300-1400	>1400		
Гемодинамика					
ДПП, мм рт. ст.	<8	8-14	ДПП >14		
СИ, л/мин/м ²	≥2,5	2-2,4	<2,0		
SvO ₂ , %	>65	60-65	<60		

 $\Lambda\Gamma$ – легочная гипертензия; ΦK – функциональный класс; BO3 – Всемирная организация здравоохранения; T6MX – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида B; BNP – мозговой натрийуретический пептид; $\Delta\Pi\Pi$ – давление в правом предсердии; CИ – сердечный индекс; SvO $_2$ – насыщение кислородом смешанной венозной крови.



Первоначально использовавшиеся по схеме монотерапии, эти новые лекарственные препараты способствовали изменению исходов ЛАГ и оказывали непосредственное влияние на выживаемость [10]. Однако в ходе дальнейших исследований было подтверждено, что монотерапия со временем становится недостаточно эффективной у большинства пациентов с ЛАГ, и следующим очевидным этапом с целью снижения все еще неприемлемо высокой летальности при ЛАГ является сочетанное применение двух лекарственных средств или более, действие которых направлено на разные звенья патогенеза. Результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований SERAPHIN и GRIPHON продемонстрировали, что добавление второго или третьего лекарственного средства в комбинации с проверенной базовой терапией может существенно замедлить прогрессирование заболевания [11, 12]. Это подтверждает обоснованность концепции, утверждающей, что большее число лекарственных препаратов может обеспечить более выраженный клинический эффект. Эта концепция была дополнительно подкреплена изучением превентивного использования комбинированной терапии. Так, в исследовании AMBITION, изучавшем стартовую комбинацию антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ) амбризентана и ингибитора фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5) тадалафила у пациентов с ЛАГ [13], была доказана более выраженная эффективность такой схемы терапии для снижения риска клинического ухудшения по сравнению с применением каждого из лекарственных средств в рамках монотерапии.

Успешное использование начальной двух- или трехкомпонентной комбинированной терапии также было описано в других многоцентровых рандомизированных исследованиях [14, 15]. В этих крупных исследованиях были получены данные, послужившие основой для современных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению $\Lambda\Gamma$, согласно которым, вопрос об использовании комбинированной терапии следует рассматривать как можно раньше, учитывая стратификацию риска смерти [16]. Несмотря на такую, достаточно эффективную, стратегию терапии, у ряда пациентов с ЛАГ не удается добиться клинически значимого ответа, и эти пациенты остаются в зоне высокого риска годичной летальности. В связи с этим перед мировым сообществом специалистов в области ЛГ встает вопрос: насколько единственно верной является тактика добавления другого лекарственного средства? Что если вместо эскалации терапии заменить один используемый препарат другим, более эффективным, направленного действия на тот же патогенетический путь, либо перевести пациента на препарат с другим, более современным

механизмом действия? Насколько безопасным и клинически эффективным может быть такой подход?

Стратегия перевода пациентов с одного лекарственного средства на другое используется в клинической практике во многих ситуациях: показательным примером может служить системная гипертензия. В этом случае, если не удается добиться достаточного контроля, то прежде чем добавлять второй препарат, можно предпринять попытку перевести пациента на другой препарат [17, 18].

Пилотным опытом в этой области терапии $\Lambda\Gamma$ явилось исследование RESPITE [17], в котором была продемонстрирована тактика перевода пациентов с ЛАГ, применяющих иФДЭ-5 с неудовлетворительным клиническим ответом, на терапию стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – риоцигуатом. В этом многоцентровом исследовании в одной группе 61 пациент с ЛАГ, ранее получавший терапию иФДЭ-5 (66% получали силденафил и 34% – тадалафил), у которого наблюдался недостаточный ответ на терапию (определенный по следующим критериям: сохранение ФК III по классификации NYHA, расстояние, пройденное во время Т6МХ 165-440 м, сердечный индекс <3,0 л/мин/м² и легочное сосудистое сопротивление >400 дин∙с∙см⁻5), был переведен на стимулятор рГЦ, действие которого также направлено на каскад реакций с участием NO, но посредством другого молекулярного механизма (сенсибилизации рГЦ к эндогенному NO за счет усиления связи NO-рГЦ, в противоположность прямой стимуляции рГЦ через другое место связывания, не зависящее от NO) [3, 17]. В конце этого исследования 84% пациентов завершили запланированный 24-недельный период терапии, и после лечения риоцигуатом наблюдались увеличение расстояния, пройденного в T6MX, на 31 ± 63 м (p=0,0010), снижение уровня N-концевого натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) на $347\pm1235\,\mathrm{Hr/A}$ (р=0,0170) и значительное снижение ФК (у 54% пациентов; р<0,0001). У 49 пациентов с данными повторной оценки гемодинамики легочное сосудистое сопротивление снизилось на 103 ± 296 дин-с-см⁻⁵ (p=0,0184), а сердечный индекс увеличился на $0.3\pm0.5 \text{ л/мин/м}^2$ (р=0,0001). Следует отметить, что, по данным апостериорного анализа, 51% пациентов достигли категории более низкого риска (при этом, по определению авторов, более 50% переменных по результатам оценки находится в пределах зоны низкого риска при стратификации согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 [8]), в то время как на исходном этапе только у 15% пациентов состояние соответствовало этой категории. В то же время 16% пациентов не завершили исследование, преимущественно из-за побочных эффектов или клинического ухудшения. Примечательно, что у 16% пациентов наблюдалась гипотензия, а у 10 – события, соответствующие клиническому



ухудшению (за 24 нед было зафиксировано два летальных исхода). Эффект риоцигуата не зависел от сопутствующего применения АРЭ (82% пациентов) или предшествующей терапии иФДЭ-5.

Однако применение данной стратегии при ЛАГ сопряжено с множеством трудностей, которые ограничивают ее использование. Во-первых, отсутствует явное превосходство одного лекарственного средства над другим, что могло бы послужить обоснованием для использования пошагового подхода к лечению, даже если лекарственные средства относятся к одному и тому же фармакологическому классу. Исключением является внутривенное применение простациклина, которое, по общему признанию, является наиболее эффективным, но инвазивным методом терапии. Во-вторых, неизвестен профиль пациентов, которые на терапию препаратами одного класса отвечали бы лучше, чем на применение другого.

С учетом этих трудностей предпринимались попытки изучить стратегии переключения с одного препарата на другой в процессе лечения ЛАГ, хотя и в небольших когортах пациентов или сериях случаев. На рис. 1 представлены возможные комбинации и потенциальные варианты переключения, изученные при ЛАГ.

Крайне интересной представляется новая стратегия переключения в рамках одного класса лекарственных препаратов. Так, в работе О. Sitbon и соавт. [19] предпринята стратегия перевода в рамках одной группы (простациклинов) 12 пациентов с внутривенного эпопростенола на внутривенный трепростинил. Все пациенты отметили уменьшение числа побочных эффектов, и терапия трепростинилом была продолжена после завершения исследования. J. Coons и соавт. [20] перевели 9 больных ЛАГ со стабильным течением, получавших парентеральный



Рис. 1. Терапевтические комбинации для лечения легочной артериальной гипертензии.

APЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; и Φ ДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5; р Γ Ц – растворимая гуанилатциклаза.

или ингаляционный аналог простациклина, на пероральный трепростинил с успешным результатом в 6 случаях.

В последнее время все чаще речь идет об использовании более эффективного лекарственного препарата последнего поколения мацитентана. Пока класс АРЭ представлен тремя препаратами: бозентан, амбризентан и мацитентан. Последний представляет собой АРЭ, обладающий способностью активно проникать в ткани, более высокой константой диссоциации (рКа) [21], способностью длительно связываться с рецепторами эндотелина [22] и более высокой, чем у других АРЭ, эффективностью при пероральном применении в животных моделях. Препарат также демонстрирует минимальный риск клинически значимого лекарственного взаимодействия и низкий риск гепатотоксических эффектов при лечении ЛАГ [11, 23, 24]. Мацитентан – препарат для лечения ЛАГ, зарегистрированный после долгосрочного, ориентированного на оценку отдаленного прогноза, клинического исследования SERAPHIN, показавшего снижение частоты прогрессирования заболевания и смертности | 24 |. Данный препарат рекомендуется для монотерапии или последовательной комбинированной терапии больных ЛАГ с ФК II и III по классификации ВОЗ, согласно последней версии европейских рекомендаций ESC/ERS (2015) по $\Lambda\Gamma$, а также отечественным рекомендациям по $\Lambda\Gamma$ [2, 3].

Одним из первых в этой области было исследование испанских коллег [25], которые описали опыт применения мацитентана у пациентов с ЛАГ в клинической практике одного медицинского центра. Были изучены данные 13 пациентов с ЛАГ различной этиологии, получавших разные лекарственные средства для лечения ЛАГ. Из них 6 пациентов ранее не получали лечение, 4 начали последовательную комбинированную терапию мацитентаном в сочетании с силденафилом, после того как не достигли терапевтических целей на фоне монотерапии силденафилом. Кроме того, 3 пациента, получавшие трехкомпонентную комбинированную терапию с применением, в том числе, простагландинов и ингаляционного илопроста, начали прием мацитентана вследствие гепатотоксических эффектов других АРЭ. Эти пациенты были включены в анализ, поскольку продолжали получать стабильные дозы простагландинов и диуретиков во время периода терапии. У 6 пациентов имелась ЛАГ, ассоциированная с заболеванием соединительной ткани, у 2 был диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, у 1 имелась ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, а у 4 пациентов была диагностирована идиопатическая Λ A Γ .

Из 13 включенных в исследование пациентов у 11 наблюдалось снижение Φ K, у 13 – увеличение расстояния в T6MX (в среднем на 55 м), и у 10 – снижение уровней NT-ргоВNР в плазме крови (в среднем на 31%).



По данным эхокардиографии, у 11 пациентов уменьшилась площадь правого предсердия; у 3 пациентов после 12 мес терапии исчез перикардиальный выпот, отмеченный на исходном этапе. Данные по гемодинамическим параметрам у всех пациентов через 12 мес получены не были, что связано с положительной динамикой течения заболевания. Примечательно, что после 12 мес терапии мацитентаном ни в одном из случаев не потребовались госпитализация, септостомия, трансплантация легких или комплекса сердце/легкие, и ни один из случаев не закончился летальным исходом. Двум пациентам потребовались дополнительные лекарственные средства для лечения ЛАГ, а именно, после первоначального клинического улучшения был необходим быстрый перевод на трехкомпонентную терапию на 6-м месяце в связи с клиническим ухудшением, с положительным эффектом. В схему лечения одного пациента был добавлен иФДЭ-5, поскольку ранее целей терапии достичь не удалось (по данным визуализирующего исследования, полученным на 5-м месяце).

Необходимо подчеркнуть, что пристальное внимание в таких исследованиях приковано к безопасности и переносимости препаратов. В результате у 2 пациентов была отмечена сильная головная боль. У 1 пациента на исходном этапе уровень гемоглобина составлял 10 г/дл, и анемия удерживалась на этом уровне в ходе всего периода наблюдения, что было расценено исследователями как потенциальный эффект лекарственного средства. Случаев прекращения терапии или госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ не было. У пациента с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, осуществлялся тщательный мониторинг вирусной нагрузки, концентраций антиретровирусных средств и уровней CD4, при этом взаимодействия с лекарственными средствами в составе исходной схемы терапии выявлено не было. Отеков или повышения уровней трансаминаз не наблюдалось.

Эти данные согласуются с результатами оценки составной вторичной конечной точки (снижение частоты случаев смерти вследствие Λ A Γ или случаев госпитализации по поводу Λ A Γ) в исследовании SERAPHIN, в кото-

ром риск развития таких исходов статистически значимо снизился на 50% (p<0,001) [11]. Следует отметить, что подобные сравнения следует проводить с осторожностью, учитывая размеры популяций и характеристики пациентов. Безусловно, исследование имеет некоторые ограничения: небольшое число пациентов, опыт только одного медицинского учреждения и ретроспективный характер анализа ограничивают его значимость.

Сходные результаты по эффективному и безопасному переводу пациентов с ЛАГ в классе АРЭ с бозентана на мацитентан описали Z. Safdar и соавт. [26], которые проанализировали данные 24 пациентов в ретроспективном исследовании, убедительно показавшем клиническую стабилизацию состояния при такой тактике лечения. Аналогичная стратегия была изучена М. Politi и соавт. [27] в проспективной когорте из пациентов (n=21), переведенных с бозентана на мацитентан, что привело не только к статистически значимому снижению ФК, увеличению расстояния, пройденного в Т6МХ, и снижению уровней NT-ргоВNР, но и достоверно продемонстрировало безопасность данной схемы терапии (табл. 3).

Специалистам в области ЛГ хорошо известны трудности в лечении пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), сопровождающимися нередко высокой ΛΓ. В этой связи интересно проспективное исследование S. Herbert и соавт., демонстрирующее положительный опыт перевода крайне тяжелой категории пациентов с ВПС с бозентана на мацитентан [28]. Терапию мацитентаном начали 15 пациентов с ЛАГ-ВПС (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст 38 [23-61] лет). У 8 пациентов был обнаружен сложный ВПС; из них у 1 пациента выявлен неоперированный двуприточный левый желудочек с вентрикуло-артериальной дискордантностью, у 1 пациента – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка и у 6 пациентов - полная форма открытого атриовентрикулярного канала. Ранее не получали АРЭ 6 пациентов, а 9 были переведены с бозентана на мацитентан с целью достижения более благоприятного статуса лекарственного взаимодействия. Средняя продолжительность терапии составила 289 дней. Один пациент прекратил лечение

Таблица 3. Результаты перевода пациентов с Λ А Γ с бозентана на мацитентан в условиях клинической практики

Клинические конечные точки	Начало исследования	6 мес	p
Доля пациентов с Φ K по BO3 III/IV, %	47,6	9,5	<0,010
Динамика расстояния, пройденного в Т6МХ, м	348,1±75,6	До 384,0±63,7	<0,001
Лабораторные конечные точки			
Медиана BNP, нг/л	98 [86–132]	78 [62–120]	<0,010
АсАТ, ед/л	40,7	27,9	<0,001
АлАТ, ед/л	38,3	27,5	<0,001

 Λ АГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой; ВNР – мозговой натрийуретический пептид; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза.



вследствие появления несерьезного нежелательного явления в виде сыпи и ухудшения самочувствия; один не смог правильно принимать препарат из-за проблем с обучением, и один пациент умер вскоре после начала резервной терапии. У этого пациента был диагностирован ФК IV и насыщение кислородом артериальной крови (SpO_2) в покое составляло 67%, наблюдалась правожелудочковая недостаточность, и перед началом терапии пациент не смог выполнить Т6МХ. У всех пациентов, продолживших получать терапию, наблюдалось статистически значимое увеличение расстояния, пройденного во время Т6МХ, с 286 (120-426) м до 360 (150-450) м (p<0,05), наиболее заметное у пациентов, ранее не получавших терапию препаратом. В целом ФК остался на уровне III, но 2 пациента улучшили этот показатель с IV на III Φ K. SpO $_2$ в покое улучшилось в среднем с 83 до 91%, а при нагрузке (Т6МХ) с 78 до 79%. Снижения систолического давления в легочной артерии, рассчитанного по скорости трикуспидальной регургитации, как и ожидалось, не произошло. Эпизодов нарушения функции печени зафиксировано не было.

В продолжение темы перевода на мацитентан пациентов с ВПС и ЛАГ следует отметить также исследование ученых из Нидерландов, которые изучали эффекты перевода с бозентана на мацитентан у достаточно большой когорты пациентов [29]. Это были 40 взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС, которые получали терапию бозентаном в амбулаторных условиях в поликлиниках при двух специализированных медицинских центрах. Средняя продолжительность терапии бозентаном составила 7,2 года. Комбинированную терапию бозентаном и силденафилом получали 23% пациентов из всей изучаемой популяции. Никаких изменений ЛАГ-специфической терапии за 6 мес до перехода на другой препарат не производилось. Переход на мацитентан осуществлялся после 24-часового периода вымывания после отмены бозентана.

Интересующими параметрами оценки были использующиеся в настоящее время дополнительные определяющие факторы прогноза: госпитализация по поводу СН, обморок, ФК III или IV по классификации ВОЗ, расстояние, пройденное во время Т6МХ, SpO₂, уровни ферритина, NT-pro-BNP, а также систолическое смещение трикуспидального кольца (TAPSE). Гемодинамических данных получено не было, поскольку пациентов (в том числе больных с синдромом Дауна) не удалось мотивировать на процедуру катетеризации правых отделов сердца. После 6 мес наблюдения число пациентов с ФК III или IV по ВОЗ уменьшилось с 19 (48%) до 9 (23%) (р=0,004). Уровни NT-pro-BNP снизились с 723 нг/л (межквартильный диапазон: 311; 1328 нг/л) до 488 нг/л (215; 1291 нг/л; p=0.019). Более того, значения TAPSE увеличились с 19 ± 4 до 21 ± 5 мм (p=0,002). Число пациентов, госпитализированных по поводу СН (3 на фоне терапии бозентаном, 1 на фоне терапии мацитентаном), и пациентов с обмороком (1 на фоне терапии бозентаном, 1 – мацитентаном) было сопоставимым в течение 6 мес терапии бозентаном и мацитентаном. При этом расстояние, пройденное в T6MX (изменилось с 394±125 м до 397±123 м; p=0.791), SpO₂ (изменилось с 87 до 85%; p=0.418) и уровень ферритина (изменился с 45 до 63 нг/л; p=0,411) оставались сопоставимыми (табл. 4). В исследовании наблюдалась хорошая переносимость терапии мацитентаном. Клинически значимых нежелательных явлений зарегистрировано не было. После 6 мес терапии мацитентаном у 2 (5%) пациентов было отмечено снижение уровня гемоглобина на >1 ммоль/л без терапевтических последствий. Показатели функции печени оставались стабильными по результатам оценки уровней аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы.

Благоприятные изменения, ставшие очевидными через 6 мес наблюдения, могли объясняться стойким связыванием с рецепторами и более выраженным, чем у бозента-

Таблица 4. Клинические результаты у 40 пациентов с Λ АГ-ВПС, перешедших с бозентана на мацитентан

Определяющий фактор прогноза	Бозентан	Мацитентан	p
Госпитализация по поводу СН*, %	7,5	2,5	0,50
Обморок*, %	2,5	2,5	1,00
ФК по ВОЗ III или IV, %	48	23	0,004
Т6МХ, м	394±125	397±123	0,79
SpO ₂ ,%	87 (81; 93)	85 (81; 94)	0,42
Ферритин, нг/л	45 (22; 89)	63 (28; 110)	0,41
NT-pro-BNP, нг/л	723 (311; 1328)	488 (215; 1291)	0,02
TAPSE, MM	19±4	21±5	0,002

 Λ АГ-ВПС – легочная артериальная гипертензия вследствие врожденного порока сердца; СН – сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; Т6МХ – дистанция, пройденная во время теста с 6-минутной ходьбой; SpO_2 – сатурация кислорода в артериальной крови; NT-pro-BNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид; TAPSE – систолическое смещение трикуспидального кольца. При статистическом анализе использовали критерий Мак-Нимара, 2-сторонний парный критерий t или знаковый ранговый критерий Вилкоксона, в зависимости от ситуации. Данные представлены в виде числа больных в процентах, среднего значения \pm стандартного отклонения с указанием межквартильного диапазона.

^{* –} случаи госпитализации по поводу СН и явления обморока регистрировали в течение 6 мес терапии бозентаном и мацитентаном.



на, проникновением мацитентана в ткани. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с ЛАГ-ВПС, которые в настоящее время получают бозентан, может наблюдаться дополнительное улучшение в результате перехода на терапию мацитентаном; это подтверждается оценкой субъективных и суррогатных конечных точек и при условии тщательного наблюдения.

Все эти исследования имеют одну общую особенность, которая заключается в том, что пациентов переводили с одного на другой препарат в пределах одного и того же фармакологического класса. В связи с этим необходимо отметить, что исследование RESPITE в этой группе является уникальным - препараты, которые использовались при переключении терапии, хотя и характеризуются действием, направленным на один и тот же каскад реакций (в данном случае с участием NO), но принадлежат к разным классам лекарственных средств, которые нельзя использовать совместно вследствие риска развития тяжелой гипотензии, как показано ранее [9]. В то же время исследование RESPITE имеет и некоторые важные ограничения, на которые необходимо обратить внимание. Во-первых, открытый дизайн исследования не позволяет сделать вывод (ввиду отсутствия контрольной группы, продолжавшей получать терапию и $\Phi \Delta \Theta$ -5) о реальной роли перевода пациентов с иФДЭ-5 на риоцигуат. Во-вторых, 16% пациентов не завершили 24-недельный период исследования, что свидетельствует о клинически значимом профиле нежелательных явлений, и это могло повлиять на окончательный исход. Действительно, когда был выполнен анализ чувствительности, включавший пациентов, не завершивших исследование, единственным улучшением, которое осталось статистически значимым, было снижение ФК СН. Эти анализы чувствительности не оказали негативного влияния на достоверность результатов исследования, но подчеркнули необходимость в дальнейшем тщательно разрабатывать дизайн контролируемых исследований перед рассмотрением любых стратегий переключения с терапии иФДЭ-5 на риоцигуат. Тем не менее несмотря на ограничения, исследование RESPITE поставило ряд важных вопросов, связанных с тактикой ведения пациентов с ЛАГ. Следует ли изучать другие схемы переключения между лекарственными препаратами, действие которых направлено на разные пути передачи сигнала, или следует продолжать использовать стратегию добавления препаратов к ранней комбинированной терапии? Существуют ли особенно эффективные комбинации, которые следует рассматривать как схемы первой линии? Можем ли мы определить биомаркеры или клинические профили, иными словами, фенотип пациентов, который бы позволил выявлять возможность лучшего ответа на терапию тем или иным классом лекарственных средств?

В настоящей статье авторы попытались обобщить первые на данном этапе, формирующие гипотезу исследования, которые оспаривают существующие парадигмы в тактике ведения пациентов с ЛАГ. Полученные результаты не следует использовать как основание для немедленного изменения принятой в клинической практике стратегии терапии ЛАГ, но они могут послужить стимулом для проведения новых рандомизированных контролируемых клинических исследований в целях изучения и выявления различных фенотипов пациентов, которые по-разному отвечают на терапию, а также явиться основой для более индивидуального подхода к лечению пациентов с ЛАГ.

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Tsareva Natalya A. – PhD.

E-mail: n tsareva@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012;39:589–596.
- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ECS/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:67–119.
- 3. Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Terapevticheskii Arkhiv 2014;86 (9):4–23. Russian (Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014;86 (9):4–23). DOI: terapevticheskij-arkhiv/2014/9/030040–3660201491
- Simonneau G., Gatzolis G., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62 (25 Suppl): D35–41.
- 5. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 2009;119:2250–229.
- Hoeper M. M., Huscher D., Ghofrani H. A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol 2013;168:871–880.

У КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

- Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2010;36:549–555.
- 8. Benza R. L., Miller D. P., 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;122:164–172.
- Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004;351:1425–1436.
- 10. Humbert M., Simonneau G., Rubin L.J. A decade of achievement in pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2011;20:215–217.
- Pulido T., Adzerikho I., Channick R. N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809–818.
- Sitbon O., Channick R., Chin K.M. et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015; 373: 2522–2533.
- 13. Galie N., Barbera J.A., Frost A.E. et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:834–844.
- 14. Sitbon O., Jais X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J 2014;43:1691–1697.
- Sitbon O., Sattler C., Bertoletti L. et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2016;47:1727–1736.
- 16. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015;46:903–975.
- 17. Hoeper M. M., Simonneau G., Corris P. A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J 2017;50:1602425.
- 18. Tsareva N. A., Avdeev S. N., Nekludova G. V. Patient with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. Is there a way out? Terapevticheskii Arkhiv 2017;89 (9):100–103. Russian. (Царева Н. А., Авдеев С. Н., Неклюдова Г. В. Пациент с тяжелым течением идиопатической легочной артериальной гипертензии. Есть ли выход? Терапевтический архив 2017;89 (9):100–103.) DOI: 10.17116/terarkh2017899100–103
- 19. Sitbon O., Manes A., Jais X. et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2007;49:1–5.

- 20. Coons J. C., Miller T., Simon M.A. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients transitioned from parenteral or inhaled prostacyclins: case series and treatment protocol. Pulm Circ 2016;6:132–135.
- 21. Iglarz M., Binkert C., Morrison K. et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther 2008;327:736–745. http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.142976.
- 22. Gatfield J., Mueller Grandjean C., Sasse T. et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. PLoS ONE 2012;7: e47662. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone. 0047662
- Patel T., McKeage K. Macitentan: first global approval. Drugs 2014;74:127–123. http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0156-6.
- 24. Khadka A., Singh Brashier D.B., Tejus A., Sharma A.K. Macitentan: an important addition to the treatment of pulmonary arterial hypertension. J Pharmacol Pharmacother 2015;6:53–57. http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.149151.
- 25. Cadenas-Menéndez S., Álvarez-Vega P., Martín-Moreiras J. et al. Macitentan in daily clinical practice: A single centre, 1-year experience. Rev Port Pneumologia 2017; 24 (3):170–173. https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.001
- 26. Safdar Z., Thakur A., Frost A. Tolerability of switch to macitentan from bosentan in pulmonary arterial hypertension. South Med J 2017;110:223–228.
- 27. Politi M., Caruso N., Lescano J. et al. Switch from bosentan to macitentan in adult outpatients with pulmonary arterial hypertension: a real-world study. J Heart Lung Transplant 2017;36:4 Suppl.:S166.
- 28. Herbert S., Gin-Sing W., Howard L., Tulloh R. M. R. Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. Heart, Lung and Circulation 2017;26 (10):1113–1116. http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc. 2016.12.011
- 29. Ilja M. Blok, Annelieke C.M. J. van Riel, Arie P.J. van Dijk et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? International Journal of Cardiology 2017;227:51–52.
- 30. Duffels M. G. J., Vis J. C., van Loon R. L. E. et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome, Am J Cardiol 2009;103:1309–1315.

Поступила 12.09.18 (Received 12.09.18)