

Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАГ-специфическими препаратами

Д.Ю.Платонов^{1,2}, Н.А.Царева^{3,4}, С.Н.Авдеев^{3,4}

¹ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница». 170036, Россия, Тверь, Петербургское ш., д. 105;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉serg_avdeev@list.ru

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является жизнеугрожающим синдромом, который характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), среднего давления в легочном артериальном русле, а также рядом функциональных нарушений и морфологическим изменением легочных артерий. Несмотря на относительное обилие ЛАГ-специфических препаратов, выбор подходящего агента для терапии конкретного пациента остается весьма сложной задачей. Вероятно, одним из самых важных параметров, оцениваемых в клинических исследованиях, является выживаемость пациентов или, в некоторых случаях, смертность. Выживаемость или смертность как вторичные или как составляющие первичных конечных точек так или иначе изучались в клинических исследованиях препаратов для лечения ЛАГ. Для таблетированных препаратов для лечения некоторых форм ЛАГ (силденафил, риоцигуат, бозентан, мацитентан, амбризентан) на сегодняшний день доступны данные ряда исследований, предметом изучения которых являлась, в том числе, выживаемость.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, выживаемость, силденафил, риоцигуат, бозентан, мацитентан, амбризентан.

Для цитирования: Платонов Д.Ю., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАГ-специфическими препаратами. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 58–64. DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.58-64

Survival of patients with pulmonary arterial hypertension during therapy PAH-specific drugs

[Review]

D.Yu.Platonov^{1,2}, N.A.Tsareva^{3,4}, S.N.Avdeev^{3,4}

¹Regional Clinical Hospital. 170036, Russian Federation, Tver, Peterburgskoe sh., d. 105;

²Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 170100, Russian Federation, Tver, ul. Sovetskaja, d. 4;

³Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉serg_avdeev@list.ru

For citation: Platonov D.Yu., Tsareva N.A., Avdeev S.N. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension during therapy PAH-specific drugs. Systemic Hypertension. 2017; 14 (3): 58–64.

DOI: 10.26442/2075-082X_14.3.58-64

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life threatening syndrome, which is characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance (PVR), medium pulmonary artery pressure and functional disorders and morphological changes of pulmonary arteries. Despite the relative abundance of PAH-specific drugs, the choice of a suitable agent for the treatment of a particular patient remains challenging. One of the most important parameters measured in clinical studies is patient survival or, in some cases, mortality. Survival or mortality as secondary or components of the primary endpoint one way or another has been studied in clinical trials of drugs for the treatment of PAH. For tablets drugs for the treatment of some forms of PAH (sildenafil, riociguat, bosentan, macitentan, ambrisentan) currently available data studies, which studied the survival.

Key words: pulmonary hypertension, PAH-specific therapy, survival, sildenafil, riociguat, bosentan, macitentan, ambrisentan.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является жизнеугрожающим синдромом, который характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), среднего давления в легочном артериальном русле, а также рядом функциональных нарушений и морфологическим изменением легочных артерий. На сегодняшний день врач-клиницист обладает целым арсеналом препаратов для лечения ЛАГ. В России зарегистрированы для медицинского применения антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, мацитентан, амбризентан), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа – ФДЭ-5 (силденафил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы – рГЦ (риоцигуат), ана-

логи простаглицлина (илопрост ингаляционный) [1, 2]. Несмотря на относительное обилие ЛАГ-специфических препаратов, выбор подходящего агента для терапии конкретного пациента остается весьма сложной задачей. Наиболее часто лечение ЛАГ начинают с монотерапии. И в данном случае, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г., все перечисленные препараты обладают высоким классом и уровнем доказательности – минимум IB, что основывается на положительных результатах минимум одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) для каждого конкретного препа-

рата. Выбор препарата для инициации терапии непрост и весьма часто зависит от функционального состояния пациента, доступности квалифицированной медицинской помощи и лекарственного обеспечения. Учитывая различия в дизайне исследований III фазы и отсутствие сравнений head-to-head, сравнение препаратов представляется весьма непростой задачей. Вероятно, одним из самых важных параметров, оцениваемым в клинических исследованиях, является выживаемость пациентов или, в некоторых случаях, смертность. Выживаемость или смертность как вторичные или как составляющие первичных конечных точек так или иначе изучались в клинических исследованиях препаратов для лечения ЛАГ [3].

Важно отметить роль регистров, которые позволяют оценить выживаемость пациентов. Первый значимый проспективный регистр по оценке выживаемости пациентов с первичной легочной гипертензией (ЛГ) был иницирован при поддержке системы Национальных институтов здоровья США. В регистре приняли участие 32 медицинских центра, которым удалось включить в исследование 194 пациента в период с 1981 по 1985 г. Медиана выживаемости данных пациентов составила 2,8 года (95% доверительный интервал – ДИ 1,9–3,7). Годичная выживаемость составила: 1 год – 68% (ДИ 61–75%); 3-й год – 48% (ДИ 41–55%); 5-й год – 34% (ДИ 24–44%). Была также показана связь между выживаемостью и функциональным классом (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association). Пациенты с I, II ФК характеризовались значимо лучшей медианой выживаемости, чем пациенты с III и IV ФК. Пациенты с III ФК имели более высокий показатель, чем пациенты с IV ФК. Медиана выживаемости среди пациентов с ФК I и II составила примерно 6 лет в сравнении с 2,5-летней выживаемостью пациентов с III ФК и с 6 мес для пациентов с IV ФК. Важно отметить, что препараты для лечения ЛАГ появились несколько позже. Таким образом, данные цифры позволяют сделать некоторые выводы о том, как много пациентов потенциально останется в живых без специфической терапии через определенный промежуток времени [4]. Определенный интерес также представляет современный регистр REVEAL. Пациенты в REVEAL могли получать современное ЛАГ-специфическое лечение. В него включались как вновь диагностированные пациенты, так и больные с ранее установленным диагнозом ЛАГ в период с марта 2006 по декабрь 2009 г. Анализ выживаемости был проведен по ФК и другим подгруппам пациентов 18 лет и старше. Выживаемость ранее диагностированных пациентов через 1 год составила 90,4%, вновь диагностированных – 86,3%. Пятилетняя выживаемость – 65,4 и 61,2% соответственно. Больные с ранее установленным диагнозом с I, II, III, IV ФК характеризовались 5-летней выживаемостью 88,0, 75,6, 57,0 и 27,2% соответственно, в сравнении с 72,2, 71,7, 60,0 и 43,8% для вновь диагностированных пациентов с I, II, III, IV ФК соответственно [5].

Регистры представляют весьма ценный научный материал, однако для таблетированных препаратов для лечения ЛГ (силденафил, риоцигуат, бозентан, мацитентан, амбризентан) на сегодняшний день доступны данные РКИ. Учитывая особенность дизайна РКИ в ЛГ, влияние лекарственных препаратов на выживаемость установить весьма не просто. Ввиду этого для указанных препаратов проводились дополнительные длительные исследования.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов

Одним из широко распространенных препаратов является бозентан – неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов с афинностью к рецепторам эндотелина А и В (ЕТА и ЕТВ). Препарат снижает как легочное, так и системное сосудистое сопротивление, приводя к повышению сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений. Эндотелин-1 как биологически активная молекула является одним из самых мощных вазоконстрикторов, обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, ги-

пертрофию и ремоделирование миокарда, а также проявляет провоспалительную активность. Эти эффекты вызываются при связывании эндотелина-1 с рецепторами ЕТА и ЕТВ, расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Концентрация эндотелина-1 в тканях и плазме крови повышается при ЛАГ. Бозентан конкурирует с эндотелином-1 и другими ЕТ-пептидами за связывание с ЕТА и ЕТВ-рецепторами, с незначительно более высоким сродством к рецепторам ЕТА по сравнению с рецепторами ЕТВ [6]. Бозентан доказал свою эффективность у пациентов с ЛАГ в рандомизированных со склепозермой, были рандомизированы в две группы – в группу бозентана 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 нед, затем 125 мг 2 раза в день или группу плацебо минимум 12 нед. Исследование проводилось в 5 центрах в США и в 1 центре Франции. Первичная конечная точка в исследовании – динамика переносимости физической нагрузки. В качестве вторичных переменных интереса изучались: сердечно-легочная гемодинамика, одышка по Боргу, ФК по ВОЗ и отмена терапии по причине клинического ухудшения. Как показали результаты настоящего исследования, бозентан улучшает переносимость физических нагрузок и улучшает гемодинамику у пациентов с ЛГ. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) в группе бозентана через 12 нед увеличилась на 70 м в сравнении с исходным уровнем, в то время как в группе плацебо данный показатель уменьшился на 6 м (разница 76 м, 95% ДИ 12–139, $p=0,021$). Сердечный индекс увеличился статистически значимо ($p<0,0001$), также как ЛСС ($p=0,0002$) [7]. В другом РКИ бозентана (L.Rubin и соавт., 2002) выборка пациентов была несколько больше ($n=213$). В исследовании приняли участие 27 центров Европы, Северной Америки, Израиля и Австралии. Изучались пациенты с первичной ЛАГ (идиопатической, наследуемой) или ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани. В качестве компаратора использовали плацебо. В группе бозентана пациенты получали препарат в дозировке 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 нед с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в день или до 250 мг 2 раза в день в течение минимум 12 нед. Эффективность оценивалась главным образом по первичной конечной точке – изменению переносимости физических нагрузок. Изучался также ряд вторичных показателей: изменение индекса одышки по Боргу, изменение ФК по ВОЗ и время до развития клинического ухудшения. Было показано, что бозентан оказывает благоприятные эффекты у пациентов с ЛАГ, а также хорошо переносится в дозировке 125 мг 2 раза в день. Через 16 нед терапии бозентаном (комбинированная группа бозентана) улучшилась Д6МХ – средняя разница 44 м (95% ДИ 21–67, $p<0,001$). Также наблюдалось улучшение по ряду вторичных показателей [8]. В настоящее время доступны данные по выживаемости пациентов с ЛАГ, которые получали терапию бозентаном (V.McLaughlin и соавт., 2005) [9]. Анализ выживаемости пациентов с первичной ЛАГ основан на 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [7, 8]. Пациенты из данных исследований могли принять участие в длительном открытом исследовании, в котором устанавливалась выживаемость. Целевая дозировка в открытом исследовании была 125 мг 2 раза в день. Также предусматривалась возможность увеличения дозировок до 250 мг 2 раза в день в случае клинического ухудшения. Из 245 больных, которые приняли участие в РКИ бозентана [7, 8], 177 пациентов имели первичную (идиопатическую, наследуемую) ЛАГ. В данный анализ вошли 169 пациентов с первичной ЛАГ, которые получали бозентан в качестве терапии 1-й линии. На момент последнего наблюдения большинство пациентов (77,4%) получали бозентан в дозировке 125 мг 2 раза в день. Оценка вы-

живаемости Каплана–Мейера через 1 год составила 96%, через 2 года 89% у пациентов с первичной ЛГ, которые получают бозентан в качестве терапии 1-й линии. Следует отметить, что через 12 и 24 мес 85 и 70% пациентов, соответственно, получали монотерапию бозентаном [9].

Эффекты бозентана у пациентов с ЛАГ устанавливались в основном в исследованиях у пациентов с III–IV ФК. Для оценки эффективности бозентана у пациентов со II ФК по ВОЗ было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование в параллельных группах EARLY, в котором приняли участие пациенты с некоторыми формами ЛАГ (12 лет и старше). В исследовании были две первичные конечные точки, которые оценивались последовательно: первая – ЛСС в состоянии покоя через 6 мес (в процентах от исходного значения); вторая – изменение ДбМХ через 6 мес от исходного уровня. Оценивался также ряд вторичных показателей эффективности. Анализ был выполнен среди 168 пациентов (80 пациентов в группе бозентана, 88 пациентов – в группе плацебо) для ЛСС и среди 177 (86 и 91) для ДбМХ. Через 6 мес терапии геометрическая средняя ЛСС составила 83,2% (95% ДИ 73,8–93,7) от исходного значения в группе бозентана и 107,5% (95% ДИ 97,6–118,4) от исходного значения в группе плацебо (эффект лечения -22,6%, 95% ДИ -33,5; -10,0; $p < 0,0001$). Средняя ДбМХ увеличилась от исходного уровня в группе бозентана (11,2 м, 95% ДИ -4,6; 27,0) и уменьшилась в группе плацебо (-7,9 м, -24,3; 8,5); средний эффект лечения составил 19,1 м (95% ДИ 3,6–41,8; $p = 0,0758$). Данное исследование продемонстрировало, что бозентан может оказывать благоприятные эффекты у ЛАГ пациентов со II ФК по ВОЗ [10]. После завершения двойной слепой фазы пациенты могли принять участие в открытой длительной фазе исследования EARLY. Медиана экспозиции бозентана в данном исследовании составила 51 мес ($n = 173$). Выживаемость пациентов через 1, 2, 3, 4, 5 лет составила 97,1% (95% ДИ 94,6–99,6), 92,4% (95% ДИ 88,5–96,4), 90,1% (95% ДИ 85,6–94,6), 84,8% (95% ДИ 79,4–90,2), 82,8% (95% ДИ 77,1–88,5) соответственно. Выживаемость пациентов с идиопатической ЛАГ/наследуемой ЛАГ через 1, 2, 3, 4, 5 лет составила 91,1% (95% ДИ 97,2–100), 92,5% (95% ДИ 87,4–97,5), 88,7% (95% ДИ 82,6–94,7), 85,8 (95% ДИ 79,2–92,5), 84,7 (95% ДИ 77,8–91,6) соответственно. Выживаемость пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани через 1, 2, 3, 4, 5 лет, составила 89,7% (95% ДИ (78,6–100), 86,1% (95% ДИ 73,4–98,7), 86,1% (95% ДИ 73,4–98,7), 71,7% (95% ДИ 55,1–88,3), 68,1% (95% ДИ 50,9–85,3)] [11].

Другим относительно недавно зарегистрированным в России представителем антагонистов рецепторов к эндотелину-1 является мацитентан, способный связываться с рецепторами эндотелина типов А и В (ЕТа и ЕТв); обладающий высокой афинностью и продолжительно блокирующий рецепторы к эндотелину-1 гладкомышечных клеток легочных артерий, что предотвращает эндотелинопосредованную активацию системы вторичных мессенджеров, действие которых приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток [12]. Эффективность мацитентана устанавливалась в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом управляемом событиями исследовании III фазы SERAPHIN ($n = 742$). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из 3 групп – плацебо 1 раз в день, мацитентан 3 мг 1 раз в день, мацитентан 10 мг 1 раз в день. Клиническая оценка состояния пациентов и контроль лабораторных показателей проводились согласно протоколу исследования. Особенность исследования SERAPHIN – сложная комбинированная первичная конечная точка, которая представляла собой время от инициации терапии до первого события, связанного с ЛАГ (ухудшение ЛАГ, инициация лечения внутривенными или подкожными формами простаноидов, пересадка легких или предсердная септостомия) или смерти по любой причине до окончания лечения. Ухудшение ЛАГ определялось как сочетание 3 событий из следующих:

уменьшение ДбМХ минимум на 15% от исходного, подтвержденное повторным тестом с ДбМХ, выполненным в другой день в течение 2 нед; ухудшение симптомов ЛАГ; потребность в дополнительном лечении ЛАГ. Вторичные конечные точки включали: динамику ДбМХ через 6 мес от исходного уровня, процент пациентов с улучшением ФК по ВОЗ через 6 мес, смерть по причине ЛАГ или госпитализация по причине ЛАГ до окончания лечения и смерть по любой причине до конца лечения и до окончания исследования. Также изучалась безопасность препарата. В исследование допускалось включать пациентов, получающих пероральную или ингаляционную терапию по поводу ЛАГ, кроме антагонистов эндотелиновых рецепторов. Первичная конечная точка была достигнута у 46,4, 38,0, 31,4% пациентов в группах плацебо, мацитентан 3 мг, мацитентан 10 мг соответственно. Относительный риск (ОР) для группы мацитентан 3 мг в сравнении с плацебо составил 0,70 (97,5% ДИ, 0,52–0,96; $p = 0,01$), ОР для группы мацитентан 10 мг в сравнении с плацебо составил 0,55 (97,5% ДИ, 0,39–0,76; $p < 0,001$). Самым частым событием первичной конечной точки было ухудшение ЛАГ [13]. Долгосрочные данные по выживаемости пациентов доступны в исследовании SERAPHIN OL, в котором также изучались безопасность и переносимость. В SERAPHIN OL включались пациенты ($n = 182$), которые ранее получали лечение мацитентаном в SERAPHIN в группе мацитентан 10 мг ($n = 242$). Оценки выживаемости Каплана–Мейера через 1, 2, 3, 4 и 5 лет составили 95,0, 89,1, 84,0, 78,2 и 71,2% соответственно [14].

Одним из инновационных представителей класса антагонистов рецепторов эндотелина-1 является амбризентан – антагонист рецепторов эндотелина класса пропановой кислоты, селективный в отношении рецепторов эндотелина подтипа А (ЭТа), активный при приеме внутрь. Амбризентан блокирует ЕТа-рецепторы, расположенные преимущественно на поверхности гладкомышечных клеток стенки сосудов и кардиомиоцитов. Селективность амбризентана в отношении ЕТа-рецепторов по сравнению с рецепторами эндотелина подтипа В (ЭТв), как ожидается, сохраняет опосредованную ЕТв-рецепторами продукцию вазодилаторов (оксида азота и простаглицина). Амбризентан приводит к существенному повышению сердечного индекса у пациентов с ЛАГ [15]. Эффективность амбризентана изучалась главным образом в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях III фазы ARIES-1 и ARIES-2. Были рандомизированы 202 и 192 пациента с ЛАГ соответственно. Несмотря на схожий дизайн, исследования проводились параллельно, с изучением разных дозировок – в ARIES-1 изучались дозировки 5 или 10 мг; в ARIES-2 – 2,5 или 5 мг 1 раз в день в течение 12 нед. В качестве первичной переменной интереса оценивали изменение ДбМХ к концу 12-й недели от исходного уровня. Вторичными точками явились время до развития клинического ухудшения, изменение ФК по ВОЗ, опросник SF-36, одышка по Боргу, а также изменение концентрации BNP в плазме крови. В целом результаты исследования показали улучшение переносимости физической нагрузки у больных ЛАГ. Статистически значимое улучшение ДбМХ было зафиксировано во всех исследуемых группах амбризентана. Также наблюдалось улучшение в отношении времени до развития клинического ухудшения (ARIES-2), ФК по ВОЗ (ARIES-1), SF-36 (ARIES-2), одышки по Боргу (ARIES-1,2), BNP (ARIES-1,2). Важно также отметить хорошую переносимость амбризентана в упомянутых исследованиях. Установлено, что терапия амбризентаном была ассоциирована с низким риском повышения уровня аминотрансфераз [16]. По завершении ARIES-1, 2 пациенты продолжили терапию в длительном клиническом исследовании ARIES-E с целью оценки отдаленных результатов безопасности и эффективности. Доза амбризентана, которую получали пациенты через 12 нед исследований ARIES-1, 2, не менялась во время включения в ARIES-E. Те пациенты, которые ранее получали плацебо, были переведены на амбризентан (ARIES-1 – 5 или 10 мг 1 раза в

день; ARIES-2 – 2,5 или 5 мг 1 раз в день). Первые 24 нед исследования ARIES-E проводились в слепом режиме с фиксированной дозировкой; через 24 нед назначенная терапия амбризентаном применялась в слепом режиме, однако было разрешено корректировать дозировку препарата по усмотрению исследователя (доступные дозировки: 1, 2,5, 5, 10 мг). Оценка состояния пациентов в плане безопасности и эффективности проводилась с разными временными интервалами на 4, 12, 16, 24, 36, 48-й неделе и далее с 24-недельным интервалом. Периферические отеки, головная боль, инфекции верхнего респираторного тракта и головокружения были наиболее частыми нежелательными явлениями в течение 2-летнего периода терапии. Большинство периферических отеков были незначительными (21%) или умеренными (16%), однако у 1,3% пациентов наблюдались тяжелые периферические отеки. В течение 2-летнего наблюдения смерть зарегистрировали у 42 пациентов. Большинство летальных исходов были отнесены исследователем к связанным с основным заболеванием, – ЛАГ. Оценка выживаемости Каплана–Мейера для общей популяции составила 94% (95% ДИ 91–96%) к концу 1-го года исследования и 88% (95% ДИ 83–91%) к концу 2-го. Выживаемость пациентов с ЛАГ на фоне заболевания соединительной ткани к концу 1-го года составила 91% (95% ДИ 84–95%), к концу 2-го – 83% (95% ДИ 75–89%). У пациентов с идиопатической ЛАГ выживаемость составила 96% (95% ДИ 92–98%) к концу 1-го года и 89% (95% ДИ 84–93%) к концу 2-го [17].

Ингибитор ФДЭ-5

На сегодняшний день цифры выживаемости доступны также для одного из широко используемых препаратов – силденафила. Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат-специфической ФДЭ-5. Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), содержится в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с ЛГ прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и в меньшей степени – других сосудов. Силденафил селективен в отношении ФДЭ-5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов ФДЭ: ФДЭ-6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой области глаза, – в 10 раз; ФДЭ-1 – в 80 раз; ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7, ФДЭ-11 – более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 более чем в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, цАМФ-специфической ФДЭ, участвующей в сокращении сердца [18]. Эффективность силденафила при ЛАГ устанавливалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SUPER-1. Пациенты были рандомизированы в одну из 4 групп: силденафил 20, 40, 80 мг или плацебо 3 раза в день. Рандомизация была стратифицирована относительно базового уровня ДбМХ (<325 м или ≥325 м) и причины ЛАГ. Длительность исследования составила 12 нед, и по окончании SUPER-1 пациенты могли принять участие в длительном исследовании силденафила SUPER-2. Эффективность препарата оценивалась главным образом по первичной конечной точке – динамика ДбМХ через 12 нед лечения по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, изучались другие показатели эффективности: среднее давление в легочной артерии (ДЛА), шкала оценки одышки по Боргу, ФК по ВОЗ и время до развития клинического ухудшения (смерть, трансплантация, госпитализация по поводу ЛАГ или инициация дополнительной терапии по поводу ЛАГ, такой как внутривенный эппростенол или бозентан *per os*). Также изучалась безопасность терапии. Результаты данного клинического исследования продемонстрировали улучшение переносимости физической нагрузки, ФК по ВОЗ и гемодинамических показателей у пациентов с ЛАГ. Прирост ДбМХ наблюдался во всех группах силденафила. Средний плацебо-корректированный эффект лечения составил 45 (+13%),

46 (+13,3%) и 50 м (+14,7%) для 20, 40 и 80 мг соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений). Все дозировки силденафила снижали среднее ДЛА, улучшали ФК по ВОЗ. Применение силденафила было ассоциировано с такими нежелательными явлениями, как приливы, диспепсия и диарея. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными. Инцидентность событий клинического ухудшения не отличалась значимо между пациентами, которые получали терапию силденафилом или плацебо. Было зафиксировано 68 серьезных нежелательных явлений ($n=42$) [19]. Из 277 пациентов, которые закончили 12-недельный период исследования SUPER-1, подавляющее большинство ($n=259$) продолжили лечение в исследовании SUPER-2. Медиана продолжительности лечения силденафила в SUPER-1, 2 составила 1242 дня. В длительном исследовании SUPER-2 для всех пациентов была предусмотрена титрация дозы до максимальной 80 мг 3 раза в день, если такая дозировка хорошо переносится пациентами. Через 3 года терапии 87% из 183 пациентов, получающих лечение, принимали максимальную дозировку – 80 мг 3 раза в день. Среди тех, кто находился под наблюдением, 3, 10 и 18% больных получали дополнительный зарегистрированный ЛАГ-специфический препарат через 1, 2 и 3 года соответственно. В целом длительная терапия ЛАГ силденафилом переносилась хорошо. Через 3 года у большинства пациентов (60%) из SUPER-1 ФК по ВОЗ улучшился или оставался неизменным; у 46% больных улучшилась или оставалась неизменной ДбМХ. Выживаемость пациентов через 3 года исследования составила 79% от исходного уровня (SUPER-1). Однако если предположить, что у всех цензурированных пациентов был летальный исход, то 3-летняя выживаемость составляет 68%. Пациенты с идиопатической ЛАГ характеризовались несколько более высокими цифрами 3-летней выживаемости, чем пациенты с ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани (81 и 72%); 3-летняя выживаемость пациентов с ДбМХ ≥ 325 м в SUPER-1 исходно была более высокой в сравнении с теми пациентами, у которых ДбМХ была менее 325 м (84 и 70% соответственно) [20].

Стимулятор растворимой гуанилатциклазы

Другим весьма инновационным лекарственным средством, в исследованиях которого показана высокая выживаемость пациентов с ЛАГ, является риоцигуат. Это первый представитель нового класса ЛАГ-специфических препаратов. Риоцигуат является стимулятором рГЦ, фермента сердечно-легочной системы и рецептора оксида азота (NO). При связывании NO с рГЦ фермент катализирует синтез сигнальной молекулы цГМФ. Внутриклеточный цГМФ играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление. ЛГ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, нарушением синтеза оксида азота и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенситивизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Также он напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ [21]. Эффективность препарата риоцигуат у пациентов с ЛАГ изучалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы PATENT-1. Длительность исследования составила 12 нед. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:4:1 в группы плацебо, в группу с максимально возможной разовой дозировкой 2,5 мг и в группу с максимально возможной дозировкой 1,5 мг. Препарат назначали с использованием схемы индивидуальной титрации, на основании систолического артериального давления и признаков и симптомов артериальной гипотензии. Важно отметить, что эффективность устанавливалась не только у пациентов, ранее не получавших терапию по поводу ЛАГ, но и у пациентов, ранее леченных антагонистами эндотелиновых рецепторов или не-

Рис. 1. Выживаемость в общей популяции пациентов (данные не подлежат прямому сравнению) [9, 11, 14, 17, 20, 23–25]

Препарат	Исследование/публикация	Пациенты в исследовании	Выживаемость в общей популяции пациентов, %					
			1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Бозентан	V.McLaughlin и соавт., 2005 [9]	Первичная ЛГ (идиопатическая, наследуемая)	96	89	86	–	–	–
	G.Simonneau и соавт., 2014 [11]	ЛАГ*	97,1	92,4	90,1	84,8	82,8	–
Мацитентан	R.Souza и соавт., 2017 [14]	ЛАГ	95	89,1	84	78,2	71,2	–
Амбризентан	R.Oudiz и соавт., 2009 [17]	ЛАГ	94	88	–	–	–	–
Силденафил	L.Rubin и соавт., 2011 [20]	ЛАГ	94	88	79	–	–	–
Риоцигуат	L.Rubin и соавт., 2015 [23]	ЛАГ	97	93	–	–	–	–
	H.-A.Ghofrani и соавт., 2016 [24]							
	M.Halank и соавт., 2017 [25]	ЛАГ (n=27) ХТЭЛГ (n=41)	97**	–	91	–	–	81

*Здесь и далее в табл. 2, 3 изучались пациенты только со II ФК; **частота выживаемости в общей популяции через 9 мес.

Рис. 2. Выживаемость пациентов с идиопатической ЛАГ (+/-наследуемой ЛАГ) (данные не подлежат прямому сравнению) [9, 11, 14, 17, 20, 23, 24]

Препарат	Исследование/публикация	Пациенты в исследовании	Выживаемость пациентов с идиопатической ЛАГ, %					
			1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Бозентан	V.McLaughlin и соавт., 2005 [9]	Первичная ЛГ (идиопатическая, наследуемая)	96	89	86	–	–	–
	G.Simonneau и соавт., 2014 [11]	ЛАГ*	91,1	92,5	88,7	85,8	84,7	–
Мацитентан	R.Souza и соавт., 2017 [14]	ЛАГ	–	–	–	–	–	–
Амбризентан	R.Oudiz и соавт., 2009 [17]	ЛАГ	96	89	–	–	–	–
Силденафил	L.Rubin и соавт., 2011 [20]	ЛАГ	–	–	81	–	–	–
Риоцигуат	L.Rubin и соавт., 2015 [23]	ЛАГ	98	93	–	–	–	–
	H.-A.Ghofrani и соавт., 2016 [24]							

Рис. 3. Выживаемость пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани (данные не подлежат прямому сравнению) [9, 11, 14, 17, 20, 23].

Препарат	Исследование/публикация	Пациенты в исследовании	Выживаемость пациентов с ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани, %					
			1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Бозентан	V.McLaughlin и соавт., 2005 [9]	Первичная ЛГ (идиопатическая, наследуемая)	–	–	–	–	–	–
	G.Simonneau и соавт., 2014 [11]	ЛАГ*	89,7	86,1	86,1	71,7	68,1	–
Мацитентан	R.Souza и соавт., 2017 [14]	ЛАГ	–	–	–	–	–	–
Амбризентан	R.Oudiz и соавт., 2009 [17]	ЛАГ	91	83	–	–	–	–
Силденафил	L.Rubin и соавт., 2011 [20]	ЛАГ	–	–	72	–	–	–
Риоцигуат	L.Rubin и соавт., 2015 [23]	ЛАГ	97	–	–	–	–	–

внутривенными простаноидами. Оценка состояния больных производилась на 2, 4, 6 и 8-й неделе, в течение фазы подбора индивидуальной дозировки и через 12 нед терапии – в конце поддерживающей фазы исследования. Первичная конечная точка в исследовании PATENT-1 – изменение ДбМХ к концу 12 нед исследования от исходного уровня. Вторичные показатели эффективности включали динамику ЛСС, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, ФК по ВОЗ, времени до развития клинического ухудшения, одышки по Боргу, а также опросники EQ-5D и LPH. Также изучалась безопасность. Согласно PATENT-1 рибоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок и ряд вторичных показателей эффективности у пациентов с ЛАГ. Через 12 нед исследования ДбМХ увеличилась в среднем на 30 м в группе максимально возможной разовой дозировки 2,5 мг и уменьшилась в среднем на 6 м в группе плацебо (средняя разница, посчитанная методом наименьших квадратов – 36 м; 95% ДИ 20–52; $p < 0,001$). Были отмечены значимые улучшения ЛСС ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), ФК по ВОЗ ($p = 0,003$), времени до развития клинического ухудшения ($p = 0,005$), одышки по Боргу ($p = 0,002$). Обмороки были наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группе плацебо и в группе рибоцигуата с максимально возможной разовой дозировкой 2,5 мг (4 и 1% соответственно) [22]. По завершении PATENT-1 пациентам предоставлялась возможность продолжить лечение рибоцигуатом в длительном открытом неконтролируемом исследовании по оценке безопасности и эффективности рибоцигуата PATENT-2. В качестве первичной конечной точки была выбрана оценка безопасности и переносимости длительной терапии рибоцигуатом. Из 405 пациентов, которые завершили участие в PATENT-1, 396 (98%) приняли участие в PATENT-2. 62% больных имели идиопатическую ЛАГ, 97% пациентов характеризовались II–III ФК по ВОЗ. Частота выживаемости пациентов с ЛАГ через 1 год составила 97% (95% ДИ 94–98%). Годичная выживаемость у пациентов с идиопатической/семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани, была схожа и составила 97% (95% ДИ 94–99%) и 97% (95% ДИ 90–99%) соответственно [23]. Двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ в исследовании PATENT-2 составила 93% (90–95). В подгруппе пациентов с идиопатической или семейной ЛАГ частота выживаемости составила 98% (95% ДИ 95–99) к концу 1-го года исследования и 93% (95% ДИ 89–96) к концу 2-го года [24]. Относительно недавно было опубликовано интересное с научной точки зрения многоцентровое открытое неконтролируемое длительное исследование II фазы рибоцигуата. Долгосрочная безопасность и переносимость препарата была первичной конечной точкой; вторичными конечными точками явились: ДбМХ, ФК по ВОЗ, выживаемость и выживаемость без клинического ухудшения. Примечательно, что в данном исследовании II фазы изучались пациенты как с ЛАГ ($n = 27$), так и с хронической тромбоэмболической ЛГ–ХТЭЛГ ($n = 41$). Медиана продолжительности лечения на момент финального анализа составляла 77 мес. Частота выживаемости без событий клинического ухудшения в общей популяции через 9 мес, 3 года и 6 лет составила 73, 49 и 35% соответственно. Частота выживаемости в общей популяции через 9 мес, 3 года и 6 лет составила 97, 91 и 81% соответственно.

Анализ Каплана–Майера подразумевал, что цензурируемыми были те пациенты, которые вышли из исследования без наблюдаемого события [25].

Помимо отдельных результатов клинических исследований в настоящее время опубликовано множество метаанализов РКИ. Довольно часто в клинических исследованиях используется смертность как обратный выживаемости показатель. Как известно, ни один из современных ЛАГ-специфических препаратов, зарегистрированных в России (силденафил, рибоцигуат, бозентан, мацитентан, амбризентан, илопрост ингибиторы эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан, мацитентан), ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, варденафил), стимулятор рГЦ (рибоцигуат) и ингибитор Rho-киназы (фасудил). Исследования с упомянутыми препаратами должны представлять собой сравнение монотерапии с плацебо (или базовой терапией) или сравнение монотерапии с комбинированной терапией. Всего было найдено 35 соответствующих дизайну метаанализа РКИ, которые включали в общей сложности 6702 пациента. В сравнении с контрольной группой ЛАГ-специфическая терапия, в целом, была ассоциирована со статистически значимым снижением смертности (отношение шансов – ОШ 0,71, 95% ДИ, 0,56–0,90, $p = 0,004$). Данные 18 РКИ позволили сделать сравнение монотерапии ЛАГ с плацебо или базисной терапией. Был получен статистически значимый результат в плане снижения смертности (ОШ 0,50, 95% ДИ, 0,33–0,76, $p = 0,001$). Статистическая значимость полученных данных наблюдается даже при условии исключения исследований эпопростенола из настоящего анализа (ОШ 0,57 95% ДИ, 0,36–0,90, $p = 0,02$). Из 35 исследований, вошедших в метаанализ, 15 РКИ подходили для оценки комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Было показано, что комбинация препаратов в сравнении с монотерапией не приводит к снижению смертности (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,57–1,68, $p = 0,94$), что является весьма интересной находкой [26].

В заключение необходимо отметить, что современные ЛАГ-специфические препараты для лечения некоторых форм ЛАГ позволяют улучшить функциональное состояние организма, гемодинамические и лабораторные показатели. Примечательно, что их применение ассоциировано с достаточно высокими цифрами выживаемости пациентов (рис. 1–3), что подтверждает ряд клинических исследований и регистров. Необходимо помнить, что цифры выживаемости пациентов с ЛАГ, полученные в разных исследованиях, не подлежат прямому сравнению, однако представляют исследовательский интерес.

Литература/References

1. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой и Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015. / Legochnaia gipertenzia. Pod red. I.E.Chazovoi i T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
2. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/> Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. [in Russian]
3. Galie N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67–119.
4. Alonzo G et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a National Prospective Registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343–9.
5. Farber HW et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. Chest 2015; 148 (4): 1043–54.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Траклір. ЛС-002509-310812 / Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniiu Traklir. LS-002509-310812 [in Russian]
7. Channick RN et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. Lancet 2001; 358: 1119–23.
8. Rubin LJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896–903.
9. McLaughlin VV et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005; 25: 244–9.
10. Galie N 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.

11. Simonneau G et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol* 2014; 172: 332–39.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит. ЛП-003310-010916. / *Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Opsamit*. LP-003310-010916. [in Russian]
13. Pulido T et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–18.
14. Souza R et al. Long-term survival and safety with macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the seraphin study and its open-label extension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: A2294 (Available at: http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2294)
15. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Волибрис. ЛП001345 от 25.03.2016. / *Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Volibris*. LP001345 от 25.03.2016. [in Russian]
16. Galiè N et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–9.
17. Oudiz RJ et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971–81.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ревацио. ЛП 000197-130514. / *Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Revatsio*. LP 000197-130514. [in Russian]
19. Galiè N et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–57.
20. Rubin LJ et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 140 (5): 1274–83.
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас (от 05.10.2017). / *Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Adempas* (от 05.10.2017). [in Russian]
22. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40.
23. Rubin LJ et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1211–3.
24. Ghofrani H-A et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 361–71 ([http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30019-4))
25. Halank M et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. *Respiratory Medicine* 2017; 128: 50–6.
26. Huan-long Liu et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016; 150 (2): 353–66.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Платонов Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, магистр общественного здоровья (МРН), зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ ОКБ, зав. каф. внутренних болезней ФДПО, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО ТГМУ, гл. внештатный кардиолог Минздрава Тверской области

Царева Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, зав. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НИИ пульмонологии», зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», гл. внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России