



*Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В.

ПОРТРЕТ ТИПИЧНОГО ПАЦИЕНТА С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ АГОНИСТА ПРОСТАЦИКЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ СЕЛЕКСИПАГА

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

***Ответственный автор:** Резухина Елизавета Алексеевна, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Родненков Олег Владимирович, врач – кардиолог, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-9898-1665

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель: провести комплексный анализ клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), которым назначается ЛАГ-специфическая терапия селексипагом.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 73 пациента с ЛАГ, среди которых 49 пациентов с идиопатической легочной гипертензией и 24 пациента с ассоциированной ЛАГ, наблюдающиеся в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных, гемодинамических параметров. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2020 г.).

Результаты: При инициации ЛАГ-специфической терапии селексипагом медиана возраста пациентов составила 43 года, 86,3% пациентов были женщины. При анализе этиологии ЛАГ у 49 (67,1%) пациентов была выявлена идиопатическая легочная гипертензия, у 24 (32,9%) пациентов – ассоциированная ЛАГ: у 14 (19,2%) – ЛАГ на фоне системного заболевания соединительной ткани, у 6 (8,2%) – резидуальная ЛАГ после хирургической коррекции врожденного порока сердца, у 4 (5,5%) – на фоне ВИЧ-инфекции. Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 370 (300,0–443,75) м, что соответствует III функциональному

классу (ФК) (ВОЗ), медиана одышки по Боргу 5 (3,0–6,0) баллов. При этом 7 (9,6%) пациентам Т6МХ не проводился в связи с тяжестью состояния. При катетеризации правых отделов сердца (медиана): среднее давление в легочной артерии 58,5 (48,25–65,0) мм рт. ст., среднее давление в правом предсердии 7,5 (5,0–10,0) мм рт. ст., сатурация венозной крови 58,5% (56,0–66,0), сердечный индекс 2,0 (1,6–2,5) л/мин/м², легочное сосудистое сопротивление 15,0 (10,3–19,1) единиц Вуда. Таким образом, 1 (1,3%) пациент относится к группе низкого риска летальности, 21 (28,8%) – группе промежуточного риска и 51 (69,9%) пациент – к группе высокого риска согласно евразийским и российским клиническим рекомендациям. С учетом степени риска селексипаг был иницирован в составе схем двойной (50,7% пациентов) и тройной (49,3% пациентов) комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

Заключение: Пациенты с ЛАГ, которым иницировалась ЛАГ-специфическая терапия селексипагом, характеризуются в основном III ФК (ВОЗ), находятся в высоком риске летальности, несмотря на предшествующий прием ЛАГ-специфической терапии. Селексипаг включался в схемы двойной и тройной комбинированной терапии ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ассоциированные формы, идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, селексипаг комбинированная терапия.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. Е.И. Чазова» Минздрава России.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

Для цитирования: Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Портрет типичного пациента с легочной артериальной гипертензией для назначения агониста простаглицлиновых рецепторов селексипага. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1): 94-99, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>

Рукопись получена: 24.01.2023 | Рецензия получена: 15.02.2023 | Принята к публикации: 15.02.2023

© Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В.

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Elizaveta A. Rezukhina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk

PATIENT AND DISEASE CHARACTERISTICS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS FOR PROSTACYCLIN RECEPTOR AGONIST SELEXIPAG TREATMENT INITIATION

E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY,
3RD CHEREPKOVSKAYA ST., 15 A, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION

*Corresponding author: Elizaveta A. Rezukhina, postgraduate student, department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: rezhuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Oleg V. Rodnenkov, cardiologist, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9898-1665

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Professor of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya St., 15 a, Moscow 121552, Russian Federation; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9022-8097

ABSTRACT

Aim: to evaluate demographic and disease characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients, for which selexipag is prescribed as PAH-specific treatment.

Materials and methods: the study enrolls 73 patients with PAH, where there were 49 patients with idiopathic PAH and 24 patients with associated conditions. These patients were diagnosed in department of pulmonary hypertension and heart disease of the National Medical Research Centre of cardiology named after academician E.I. Chazov of Ministry of Health. Clinical, functional and hemodynamic characteristics of PAH patients were examined. The diagnosis was confirmed according to Eurasian (2019) and Russian (2020) guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **Results:** At selexipag initiation, median of patient's age was 43 years, 86,3% were female. Etiological analysis revealed idiopathic PAH in 49 (67,1%) patients, 24 (32,9%) had associated conditions: 14 (19,2%) had connective tissue disease-associated PAH, 6 (8,2%) had PAH after correction of the initial heart defect, 4 (5,5%) had HIV-associated PAH. The median 6-minute walking distance (6MWD) was 370 (300,0-443,75) m, which was corresponding to WHO functional class III, the median Borg dyspnea index was 5 (3,0-6,0). 7 (9,6%) patients did not undergo 6MWD due to severity of their condition. According to right heart catheterization data the median mean pulmonary arterial pressure was 58,5 (48,25-65,0) mmHg, the median right atrium

pressure was 7,5 (5,0-10,0) mmHg, the median venous oxygen saturation 58,5% (56,0-66,0), the median cardiac index was 2,0 (1,6-2,5) liter/min/m², the median pulmonary vascular resistance was 15,0 (10,3-19,1) Wood units. At selexipag initiation, according to Eurasian (2019) and Russian (2020) guidelines 1 (1,3%) was at low risk, 21 (28,8%) were at intermediate risk and 51 (69,9%) were at high risk of 1-year mortality. Due to risk status, selexipag was initiated in double (50,7%) and triple (49,3%) PAH-specific therapy. **Conclusions:** At selexipag initiation, PAH-patients typically have WHO FC III and are at high risk, despite receiving PAH-specific treatment. Selexipag was prescribed as part of a combination regimen in most patients.

Key words: pulmonary arterial hypertension, associated conditions, idiopathic pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, selexipag, combination therapy.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Information about ethics. This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russia.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

For citation: Elizaveta A. Rezukhina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk. Patient and disease characteristics of pulmonary arterial hypertension patients for prostacyclin receptor agonist selexipag treatment initiation. Eurasian heart journal. 2023;(1):94-99 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>

Received: 24.01.2023 | **Revision Received:** 15.02.2023 | **Accepted:** 15.02.2023

© Elizaveta A. Rezukhina, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martynyuk

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое заболевание сердечно-сосудистой системы прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. В клинической классификации ЛАГ, как группа 1, является наиболее тяжелой формой легочной гипертензии (ЛГ) [1]. В патогенезе ЛАГ дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими субстанциями сопровождается активацией свертывающей системы крови и является причиной повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [2]. Диагностика ЛАГ на ранних этапах заболевания с незамедлительным назначением ЛАГ-специфической терапии существенно улучшает выживаемость и качество жизни пациентов [1,3]. В середине 90-х годов XX века первыми лекарственными средствами, внедрёнными в клиническую практику, стали простаноиды. Для оптимизации лекарственного воздействия на сигнальный путь простаглицлина (ПЦ) проводился длительный поиск химически стабильного лекарственного препарата с пероральным путем доставки, избирательно воздействующего на рецепторы ПЦ – IP-рецепторы [1]. В 2019 г. в нашей стране был зарегистрирован единственный непростаноидный селективный агонист IP-рецепторов с пероральным путём введения селексипаг, рекомендованный для длительного лечения ЛАГ у взрослых пациентов [4,5].

Эффективность и безопасность селексипага у пациентов с ЛАГ изучались в клиническом исследовании GRIPHON – наиболее масштабном и долгосрочном рандомизированном плацебо-контролируемом событийном исследовании у пациентов с ЛАГ. Комбинированной первичной конечной точкой в исследовании явилось время от момента рандомизации до прогрессирования заболевания (госпитализации по поводу ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов, или оксигенотерапии, или проведения трансплантации легких или предсердной атриосептостомии) или смерти вплоть до окончания периода лечения. В исследовании GRIPHON назначение селексипага приводило к увеличению периода до наступления первого события (ухудшение ЛАГ/смерть) на 40% (ОР = 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78; $p < 0,001$); причем эффективность лечения не зависела от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии или в комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами. Результаты лечения не зависели от возраста пациентов и этиологии заболевания [6,7].

Важно рассматривать тактику терапии ЛАГ через призму данных, полученных в условиях реальной клинической практики [8]. В данной работе представлен портрет пациента с ЛАГ, которому целесообразно назначение селексипага в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии, прописаны демографические характеристики данных пациентов, особенности ЛАГ с точки зрения оценки риска летальности, палитры сопутствующей терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в исследование в настоящее время включено 73 пациента с ЛАГ в соответствии со следующими критериями включения/исключения. Критериями включения были: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ЛАГ: идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) или ассоциированных форм (после коррекции врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС), на фоне системного заболевания соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) или ВИЧ-инфекции (ЛАГ-ВИЧ)), функциональный класс (ФК) (ВОЗ) II-III, предшествующая специфическая терапия (антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ) и/или силденафил/ риоци-

гуат) и стандартная терапия (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в стабильных дозах в течение не менее 3-х месяцев.

Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет, ЛГ другой установленной этиологии (портолегочная гипертензия, ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца, ЛГ обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия), ФК I или IV (ВОЗ), предшествующая терапия селексипагом или илопростом, тяжелая сопутствующая патология, препятствующая участию пациента в исследовании (печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, хроническая почечная недостаточность (низкий клиренс креатинина)), несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста, беременность, лактация, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, подтвержденная по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий или коронарной ангиографии, а также заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы.

Всего в исследование включено 49 пациентов с ИЛГ и 24 пациента с ассоциированной ЛАГ (14 с ЛАГ-СЗСТ, 6 с резидуальной ЛАГ после коррекции ВПС, 4 – с ЛАГ-ВИЧ), которые были госпитализированы для обследования и лечения в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 01.01.2020 г. по 01.01.2023 г.

Диагноз ИЛГ или ассоциированной формы ЛАГ устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по лечению ЛГ (2020 г.) [4,5].

Терапия селексипагом инициировалась в начальной дозе 200 мкг 2 раза в сутки, подбор дозы селексипага осуществлялся путем еженедельного увеличения дозы с шагом 200 мкг 2 раза в сутки до достижения максимально переносимой, которая является индивидуально подобранной поддерживающей дозой препарата, или до максимальной – 1600 мкг 2 раза в сутки [9].

Стратификация риска летальности в течение 1 года производилась согласно шкале оценки риска, предложенной в европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 г., евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по лечению ЛГ (2020 г.) [1,4,5]. Категории риска определялись как низкого, промежуточного и высокого в соответствии с имеющимися факторами риска у каждого пациента на старте терапии селексипагом [4].

Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы, 25% и 75% перцентилей и являются описательными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Медиана возраста пациентов составила 43 (38,0–55,0) года, 86,3% пациентов были женщины. У большинства больных диагностирована ИЛГ (67,1%), среди ассоциированных форм ЛАГ (32,9%) наиболее часто установленным диагнозом была ЛАГ-СЗСТ (19,2%), ЛАГ-ВПС и ЛАГ-ВИЧ встречались в меньшем числе случаев (8,2% и 5,5%, соответственно) (табл. 1). Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 24 кг/м². При анализе выраженности явлений сердечной недостаточности у 34,2% пациентов отмечалось наличие отека синдром, а также выпота в полости перикарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 370 м (300,0–443,75), что соответствует функциональ-

ному классу III ФК (ВОЗ), при этом медиана одышки по Боргу 5 (3,0-6,0) баллов. Следует отметить, что 7 (9,6%) пациентам Т6МХ не проводился в связи с тяжестью состояния. В целом, у 19 (26%) пациентов отмечался II ФК (ВОЗ), у большинства – 52 (71,2%) – III ФК (ВОЗ), лишь у 2 (2,8%) пациентов отмечался ФК III-IV (ВОЗ). Медиана уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 1165 (205,75-2327,0) нг/л.

По данным ЭхоКГ медиана площади правого предсердия (S ПП) составила 24 (19,0-28,0) см². При катетеризации правых отделов сердца получены следующие результаты: медиана среднего давления в легочной артерии 58,5 (48,25-65,0) мм рт. ст., медиана среднего давления в правом предсердии 7,5 (5,0-10,0) мм рт. ст., медиана SvO₂ 58,5% (56,0-66,0), медиана сердечного индекса 2,0 (1,6-2,5) л/мин/м², медиана ле-

гочного сосудистого сопротивления 15,0 (10,3-19,1) ед. Вуда.

Таким образом, на старте терапии селексипагом по результатам оценки с помощью шкалы определения риска, предложенной в европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 г. и евразийских рекомендациях 2019 г. [1,4], 51 (69,9%) пациент относился к группе высокого риска неблагоприятного прогноза, 21 (28,8%) – к группе промежуточного риска и лишь 1 (1,3%) пациент – к группе низкого риска, что показано на рисунке 1.

По результатам обследования пациентам селексипаг назначался в составе двойных (50,7%) и тройных (49,3%) схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Наиболее распространенной лекарственной комбинацией из двух препаратов у 14 (19,2%) стало сочетание стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата 7,5 мг/сут и селексипага, а среди трой-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, которым назначался селексипаг

Table 1. Patient demographic and disease characteristics at selexipag initiation

Характеристика	Данные (n = 73)	Характеристика	Данные (n = 73)
Возраст на момент инициации терапии селексипагом, лет	43 (38,0-55,0)	SvO ₂ , %	58,5 (56,0-66,0) (n = 62)
Женщины, %	86,3 (n = 63)	ЛСС, ед. Вуда	15 (10,3-19,1) (n = 61)
ИМТ на момент инициации терапии селексипагом, кг/м ²	24 (22,0-28,0)	Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес	31,0 (7,0-60,0)
Этиология ЛАГ на момент инициации терапии селексипагом, %		ФК (ВОЗ), число (%)	
ИЛГ	67,1 (n = 49)	I	0
Ассоциированные формы ЛАГ	32,9 (n = 24)	II	19 (26)
ЛАГ-СЗСТ	19,2 (n = 14)	III	52 (71,2)
ЛАГ-ВПС	8,2 (n = 6)	III-IV	2 (2,8)
ЛАГ-ВИЧ	5,5 (n = 4)	Д6МХ, м	370 (300,0-443,75) (n = 66)
срДЛА в покое, мм рт. ст.	58,5 (48,65-65,0) (n = 62)	Одышка по шкале Борга, балл	5 (3,0-6,0) (n = 66)
СДЛА, мм рт. ст.	91,5 (76,0-104,75) (n = 62)	NT-proBNP, нг/л	1165,0 (205,75-2327,0) (n = 52)
ДПП, мм рт. ст.	7,5 (5,0-10,0) (n = 62)	Явления ПЖ СН, %	34,2 (n = 25)
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,0 (5,0-10,0) (n = 60)	S ПП, см ²	24,0 (19,0-28,0) (n = 73)
СИ, л/мин/м ²	2,0 (1,6-2,5) (n = 61)	Выпот в полости перикарда, %	34,2 (n = 25)

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ДПП – среднее давление в правом предсердии; Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы; ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛАГ-ВИЧ – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; ЛАГ-ВПС – резидуальная легочная гипертензия после хирургической коррекции врожденного порока сердца; ЛАГ-СЗСТ – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СИ – сердечный индекс; срДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; S ПП – площадь правого предсердия; SvO₂ – сатурация венозной крови;

Notes: Continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients PCWP – pulmonary capillary wedge pressure; RAP – right atrial pressure; 6MWD – six-minute walking distance; iPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension; BMI – body mass index; PAH – pulmonary arterial hypertension; HIV-PAH – HIV associated pulmonary arterial hypertension; PAH-CHD – pulmonary arterial hypertension after correction of the initial heart defect; PAH-CTD – pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease; PVR – pulmonary vascular resistance; sPAP – systolic pulmonary arterial pressure; CI – cardiac index; mean RAP – mean right atrial pressure; FC (WHO) – functional class (World Health Organization); echocardiography; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RAA – right atrial area; SvO₂ – mixed venous oxygen saturation

ных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии – у 15 (20,5%) – ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) силденафила 60 мг/сут, АРЭ мацитентана 10 мг/сут и селексипага (схемы ЛАГ-специфической терапии представлены на рисунках 2 и 3).

Медиана времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага составила 31,0 (7,0-60,0) месяцев. У большинства пациентов (95,9%) продолжалась поддерживающая лекарственная терапия, наиболее часто назначаемой группой препаратов являлись антагонисты альдостерона (76,7%), а среди препаратов антикоагулянтного действия – антагонист витамина К варфарин (23,3%) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью современной терапии пациентов с ЛАГ согласно современным рекомендациям является надежное достижение низкого риска летальности [1,3,4,5]. Селексипаг как первый препарат из класса агонистов простаглицлиновых рецепторов доказал преимущества при назначении в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии [10].

В данном исследовании проведен анализ ключевых характеристик пациентов с ЛАГ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, которым впервые была назначена терапия селексипагом. Представляет интерес сопоставление полученных данных с результатами

открытого наблюдательного исследования SPHERE [8,11,12], главной задачей которого явилась оценка эффективности и безопасности селексипага при применении в реальной клинической практике.

В когорте наших пациентов большинство составили женщины относительно молодого возраста. При сопоставлении с данными исследования GRIPHON [6,7] и проспективного наблюдательного исследования SPHERE [11,12] отмечается сходная демографическая характеристика групп пациентов. Назначение селексипага осуществлялось в соответствии с показаниями – ФК II-III (ВОЗ) и этиологии ЛАГ (наибольшая доля пациентов с ИЛГ (67,1%), из ассоциированных форм преобладали больные с ЛАГ-СЗСТ (58,3%)). Наши пациенты были значительно моложе (средний возраст на момент инициации терапии селексипагом 45,5 лет), чем в регистре SPHERE (медиана возраста 58,6 лет) [11,12] или GRIPHON (медиана возраста 47,9 лет) [6,7]. От момента постановки диагноза ЛАГ до начала специфической терапии по нашим данным проходило, в среднем, 2,5 года, что согласуется с результатами исследования GRIPHON (медиана 2,4 года) [6,7]. Следует отметить, что в американском регистре SPHERE этот период достигал 3,4 года [11,12].

При оценке функционального статуса в данном исследовании медиана дистанции в 6МХ составила 370,0 м, соответствующая III ФК (ВОЗ), что было больше величины дистанции

Таблица 2. Сопутствующая терапия на момент инициации приема селексипага

Table 2. Non-PAH-Specific medications at selexipag initiation

Препарат	Количество пациентов, n (%)
Пациенты, принимающие ≥ 1 препарата не для специфической терапии ЛАГ	70 (95,9)
АСК	14 (19,2)
Варфарин	17 (23,3)
Эноксапарин натрия	1 (1,4)
Пероральные антикоагулянты	16 (22,0)
Апиксабан	7 (9,6)
Дабигатран	1 (1,4)
Ривароксабан	8 (11,0)
Петлевые диуретики	52 (71,2)
Антагонисты альдостерона	56 (76,7)
Статины	18 (24,7)
Антагонисты кальция	11 (15,1)
Ивабрадин	26 (35,6)
Бета-адреноблокаторы	9 (12,3)
Препараты железа	7 (9,6)
Препараты для лечения сахарного диабета	6 (8,2)
Левотироксин натрия	6 (8,2)
Глюкокортикостероиды	4 (5,5)
Гидроксихлорохин	2 (2,7)
АРВТ	4 (5,5)

Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота; АРВТ – антиретровирусная терапия

Notes: ASA – acetylsalicylic acid; ART – antiretroviral therapy

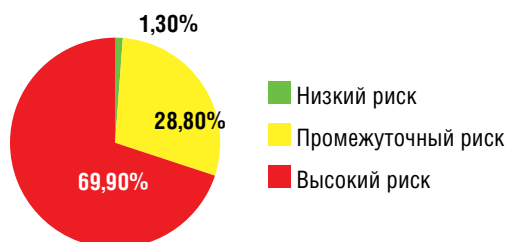


Рисунок 1. Стратификация риска пациентов перед инициацией терапии селексипагом

Figure 1. Risk stratification at selexipag initiation

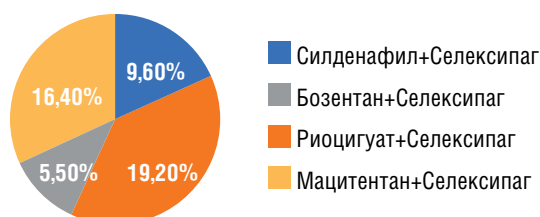


Рисунок 2. Схемы двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ЛАГ

Figure 2. Double combination PAH-specific therapy including selexipag in PAH patients

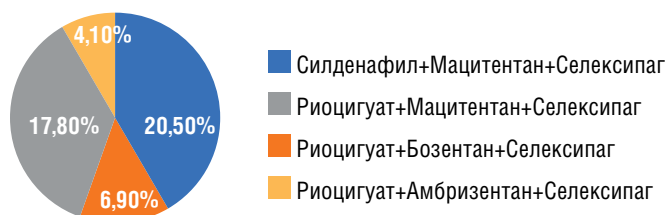


Рисунок 3. Состав схем тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ЛАГ

Figure 3. Triple combination PAH-specific therapy including selexipag in PAH patients

в РКИ GRIPHON [6,7] и регистре SPHERE (353,2 м и 320,9 м, соответственно) [11,12] при менее тяжелом ФК (ВОЗ).

В схемах ЛАГ-специфической терапии в нашем исследовании пациенты получали селексиपाг только в составе комбинированных схем, в то время как в РКИ GRIPHON [6,7] и регистре SPHERE [11,12] у части пациентов назначалась монотерапия селексипагом. В клинических рекомендациях по лечению пациентов с ЛГ прописана необходимость комбинированной терапии, включающей в себя ЛАГ-специфические препараты из разных групп, для воздействия на все мишени патогенеза ЛАГ (пути эндотелина, оксида азота и простаглицлина), что отражено в схемах медикаментозного лечения наших пациентов с ЛАГ [1,4,5].

Пациенты в нашем исследовании несколько чаще получали диуретическую терапию (71,2%) в сравнении с пациентами в регистре SPHERE (67,8%) [11,12]. В качестве антитромбоцитарной терапии у наших пациентов чаще применяются как антагонисты витамина К (23,3%), отмечено назначение пероральных антикоагулянтов (22%), в меньшей степени – приём ацетилсалициловой кислоты (АСК) (19,2%), в то время как у пациентов регистра SPHERE лидирующее положение занимает применение АСК (25,4%) по отношению к варфарину (14,2%) [11,12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам оценки 73 пациентов с ЛАГ, наблюдающихся в экспертном центре по проблеме ЛГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, большинство составили женщины в возрасте от 38 до 55 лет с анамнезом ЛАГ в течение 2,5 лет. 28,8% и 69,9% пациентов, соответственно, имели промежуточный или высокий риск неблагоприятного прогноза, несмотря на приём моно- или комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей иФДЭ5 или риоцигуат и АРЭ. Дальнейший анализ данных позволит оценить эффективность и переносимость долгосрочной комбинированной специфической терапии, включающей селексипаг, дозовые режимы препарата и клинические исходы в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016. 37: 67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Martynyuk T.V. *Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment*. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018: 304 p. [Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018: 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9 (In Russ.)].
- Sitbon, O. *Pulmonary arterial hypertension: combination therapy in the modern management era*. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society* vol. 19,118 (2010):348–9. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008310>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020;1:78–122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. *Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. *Eurasian Heart Journal* 2020;1:78–122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf

- Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. *Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. *The New England journal of medicine* vol. 373,26 (2015):2522–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
- Sitbon O., Chin K.M., Channick R.N., et al. *Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study*. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013>
- Kim N., Farber H.W., Highland K., et al. *PCV3 Hospitalization Rates and Association with Survival Risk at Baseline in Patients with Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Receiving Selexipag in Real-World (RW) Clinical Practice*. *Value in Health, Volume 23, Supplement 2, 2020, Page S486, ISSN 1098-3015*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.494>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави. Регистрационное удостоверение ЛП-005577. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c913a57e-74dd-41a6-a04c-e113c5f53a1c&t= \[Instructions for the medical use of the drug Upbravi. Registration certificate LP-005577 \(in Russ.\)\]](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c913a57e-74dd-41a6-a04c-e113c5f53a1c&t= [Instructions for the medical use of the drug Upbravi. Registration certificate LP-005577 (in Russ.)])
- Galie N., Gaine S., Channick R., et al. *Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in Advances in Therapy* 2022; 39:796–810. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01898-1>
- Kim NH, Hemnes AR, Chakinala MM, et al. *Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE*. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Apr;40(4):279–288. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.006>
- Chin K., Chakinala M., Hemnes A., et al. *Real-world data for selexipag in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a SPHERE (selexipag: the users drug registry) analysis*. *CHEST*, 2020; 158(4), A2187–A2190. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1875>