

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-95-101

УДК 616.131-008.331.1-071-08

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

«Мацитентан и Селексипаг. Новые возможности терапии пациентов с легочной артериальной гипертензией»

Мурат А. МУКАРОВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>,
Сауле Л. КАСЕНОВА², <https://orcid.org/0000-0002-6891-4218>,
Куат Б. АБЗАЛИЕВ³, <https://orcid.org/0000-0003-2452-854X>,
Ануар А. ОМАРОВ², <https://orcid.org/0000-0003-0418-2019>,
Сымбат А. АБЗАЛИЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2618-1298>,
Анна Л. КИМ², <https://orcid.org/0000-0001-8816-2853>,
Сапаркул Е. БЕРДЕШОВА-АБИЛЬДАЕВА⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1403-9662>,
Назира К. БАЗАРОВА⁶, <https://orcid.org/0000-0003-4777-4620>,
Гульнара К. МУКАНОВА⁷, <https://orcid.org/0000-0002-7575-6051>,
Гульнара К. БАШИРОВА⁸, <https://orcid.org/0000-0001-6646-3006>,
Елена И. ХАГАЙ⁷, <https://orcid.org/0000-0001-5323-4001>

¹АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

²АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы, Республика Казахстан,

³АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы, Республика Казахстан,

⁴Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан,

⁵ТОО «ЦДБ», г. Нур-Султан, Республика Казахстан,

⁶КГП «Многопрофильная больница №2», г. Караганда, Республика Казахстан,

⁷Павлодарский областной кардиологический центр, г. Павлодар, Республика Казахстан,

⁸КГКП «Павлодарская областная больница им. Г. Султанова», г. Павлодар, Республика Казахстан

В ходе заседания кардиологов и пульмонологов Казахстана по вопросам современной диагностики и терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) была разработана данная резолюция, включающая ценные рекомендации экспертов в отношении ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ЛАГ, селексипаг, мацитентан.

Для цитирования: Мукаров М.А., Касенова С.Л., Абзалиев К.Б., Омаров А.А., Абзалиева С.А., Ким А.Л., Бердешова-Абильдаева С.Е., Базарова Н.К., Муканова Г.К., Баширова Г.К., Хагай Е.И. Резолюция экспертного совета по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии. «Мацитентан и Селексипаг. Новые возможности терапии пациентов с легочной артериальной гипертензией» // Медицина (Алматы). – 2019. – №7-8 (205-206). – С. 95-101

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ӨКПЕ АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫ ДИАГНОСТИКАЛАУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ ЖӨНІНДЕГІ САРАПТАМАЛЫҚ КЕҢЕСТІҢ ҚАРАРЫ

«Мацитентан және Селексипаг. Өкпе артериялық гипертензиясы бар пациенттерді емдеудің жаңа мүмкіндіктері»

Мұрат А. МҰҚАРОВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>,
Сәуле Л. ҚАСЕНОВА², <https://orcid.org/0000-0002-6891-4218>,
Куат Б. АБЗАЛИЕВ³, <https://orcid.org/0000-0003-2452-854X>,
Әнуар А. ОМАРОВ², <https://orcid.org/0000-0003-0418-2019>,
Сымбат А. АБЗАЛИЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2618-1298>,
Анна Л. КИМ², <https://orcid.org/0000-0001-8816-2853>,
Сапаркүл Е. БЕРДЕШОВА-ӘБІЛДАЕВА⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1403-9662>,
Нәзира К. БАЗАРОВА⁶, <https://orcid.org/0000-0003-4777-4620>,
Гулнар К. МҰҚАНОВА⁷, <https://orcid.org/0000-0002-7575-6051>,
Гулнар К. БӘШІРОВА⁸, <https://orcid.org/0000-0001-6646-3006>,
Елена И. ХАГАЙ⁷, <https://orcid.org/0000-0001-5323-4001>

¹«Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

²«Кардиология және ішкі аурулар зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

³«Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті» АҚ,

Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

⁴Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

⁵ЦДБ ЖШС, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,

⁶Көпсалалы аурухана №2 КМК, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы,

⁷Павлодар облыстық кардиология орталығы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы,

⁸Г. Сұлтанов атындағы Павлодар облыстық ауруханасы КМҚК,
Павлодар қ., Қазақстан Республикасы

Қазақстанның кардиологтары мен пульмонологтары өкпе артериялық гипертензиясының заманауи диагностикасы мен терапиясы мәселелері бойынша осы қарар әзірленді. Бұл қарар өкпе артериялық гипертензияға қатысты сарапшылардың бағалы ұсынымдарын қамтиды.

Негізгі сөздер: өкпе артериялық гипертензиясы, ОАГ, селексипаг, мацитентан.

SUMMARY

RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL
FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION
"Matsitentan and Selexipag. New treatment options for patients
with pulmonary arterial hypertension"

Murat A MUKAROV¹, <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>,
Saule L KASSENOVA², <https://orcid.org/0000-0002-6891-4218>,
Kuat B ABZALIYEV³, <https://orcid.org/0000-0003-2452-854X>,
Anuar A OMAROV², <https://orcid.org/0000-0003-0418-2019>,
Symbat A ABZALIYEVA⁴, <https://orcid.org/0000-0002-2618-1298>,
Anna L KIM², <https://orcid.org/0000-0001-8816-2853>,
Saparkul E BERDESHOVA-ABILDAEVA⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1403-9662>,
Nazira K BAZAROVA⁶, <https://orcid.org/0000-0003-4777-4620>,
Gulnara K MUKANOVA⁷, <https://orcid.org/0000-0002-7575-6051>,
Gulnara K BASHIROVA⁸, <https://orcid.org/0000-0001-6646-3006>,
Yelena I KHAGAY⁷, <https://orcid.org/0000-0001-5323-4001>

¹National Research Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

²Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan,

³Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Republic of Kazakhstan,

⁴Kazakh National University n.a. Al-Farabi, Almaty, Republic of Kazakhstan,

⁵LLP "CHH", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

⁶Multidisciplinary Hospital No. 2, Karaganda, Republic of Kazakhstan,

⁷Pavlodar Regional Cardiology Center, Pavlodar, Republic of Kazakhstan,

⁸Pavlodar Regional Hospital n.a. G. Sultanov, Pavlodar, Republic of Kazakhstan

This resolution was developed during the meeting of cardiologists and pulmonologists of Kazakhstan on modern diagnosis and therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH). It includes valuable recommendations of experts on PAH.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, PAH, selexipag, macitentan.

For reference: Mukarov MA, Kassenova SL, Abzaliyev KB, Omarov AA, Abzaliyeva SA, Kim AL, Berdeshova-Abildaeva SE, Bazarova NK, Mukanova GK, Bashirova GK, Khagay Yel. Resolution of the expert council for the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension "Matsitentan and Selexipag. New treatment options for patients with pulmonary arterial hypertension". *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;7-8(205-206):95-101 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-95-101

Модератор Экспертного совета :

Мукаров М.А. – к.м.н., заведующий отделением кардиологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр.

Состав экспертного совета:

г. Алматы

Касенова С.Л. – д.м.н., руководитель терапевтической службы НИИ кардиологии и внутренних болезней;

Абзалиев К.Б. – д.м.н., заведующий кафедрой кардиохирургии с курсом ангио и рентгенэндоваскулярной хирургии АО "КазМУНО";

Омаров А.А. – к.м.н., руководитель отделения НИИ кардиологии и внутренних болезней рентгенэндоваскулярной хирургии;

Абзалиева С.А. – к.м.н., PhD, заместитель директора Высшей школы медицины по научно-инновационной работе и международным связям Казахского Национального Университета им. аль-Фараби;

Ким А.Л. – врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней.

г. Nur-Sultan

Бердешова-Абильдаева С.Е. – заведующая отделением пульмонологии, врач высшей категории ТОО "ЦДБ".

г. Караганда

Базарова Н.К. – руководитель Ситуационного центра КГП Многопрофильной больницы №2, главный внештатный кардиолог Управления Карагандинской области.

г. Павлодар

Муканова Г.К. – заведующая отделением острого инфаркта миокарда Павлодарского областного кардиологического центра;

Баширова Г.К. – врач-пульмонолог КГКП «Павлодарская областная больница им. Г. Султанова»;

Хагай Е.И. – врач-кардиолог Павлодарского областного кардиологического центра.

Основная цель встречи: выработать резолюцию с рекомендациями для врачей-кардиологов и пульмологов по ранней выявляемости пациентов с легочной артериальной гипертензией и применению мацитентана и селексипага с позиций доказательной медицины в терапии легочной артериальной гипертензии.

В рамках дискуссии заслушаны следующие доклады:

1) Касенова С.Л. – д.м.н., руководитель терапевтической службы НИИ кардиологии и внутренних болезней «Эпидемиология ЛАГ».

В своём выступлении Сауле Лаиковна отметила, что легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является заболеванием, поражающим в первую очередь легочные сосуды и сердце. ЛАГ относится к орфанным заболеваниям и характеризуется постоянно инвалидизирующим течением, развитием осложнений и существенным снижением качества жизни. Пациенты с ЛАГ страдают от плохой переносимости физических нагрузок и усталости, что негативно влияет на качество их жизни. Патолофизиологические процессы ЛАГ включают дисфункцию правых отделов сердца и перегрузку малого круга кровообращения. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) встречается редко - ее частота составляет от 1,1 до 17,6 на миллион взрослых в год и распространенность от 6,6 до 26,0 на миллион взрослых, по другим данным в общей популяции распространенность и заболеваемость ЛАГ составляет 15-60 случаев на миллион населения и 2,4-10 случаев на миллион населения в год соответственно [1, 2, 3].

Акцент был сделан на том, что даже в современную эпоху при наличии лицензированных лекарств в четырех классах годовая смертность от ЛАГ остается высокой - около 10% в год, а 7-летний уровень смертности среди пациентов с ЛАГ с момента постановки диагноза составляет ~ 50%. До эры вазодилатирующей лекарственной терапии медиана выживаемости пациентов с системным склерозом и ЛАГ составляла 1–3 года. Сопутствующая интерстициальная болезнь легких усугубляет этот плохой прогноз, приводя к 5-кратному увеличению смертности. 1-, 2- и 3-летняя выживаемость у пациентов с ЛАГ и интерстициальным заболеванием легких составила 82, 46 и 39% соответственно, по сравнению с 87, 79 и 64% у пациентов без интерстициального заболевания легких [1, 2, 3].

2) Мукаров М.А., к.м.н., заведующий отделением кардиологии №1 (ХСН и легочная гипертензия) АО «Национальный научный кардиохирургический центр «Современные подходы к диагностике и лечению легочной и комбинированной гипертензии».

В ходе выступления Мурата Аманжоловича была представлена картина эволюции развития представлений о легочной гипертензии по данным Всемирных симпозиумов по ЛГ, начиная с 1972 г. (Женева), заканчивая 2018 г. (Ницца), Кельнского консенсуса 2018 г., новые критерии легочной гипертензии (ср. давления в легочной артерии >20 мм рт.ст.), дискуссионные вопросы классификации легочной гипертензии (выделение п.1.5. респондеров на длительную терапию блокаторами кальциевых каналов), диагностики артериальной и комбинированной легочной гипертензии (транспульмональный градиент и диастолический транспульмональный градиент, комплаенс легочной артерии), атипичной и классической легочной артериальной гипертензии. Особенности таргетной терапии ЛАГ в зависимости от типа ЛАГ и группы риска.

В рамках обсуждения докладов каждый из участников Экспертного совета смог поделиться своим клиническим и научным опытом.

3) Омаров А.А. - к.м.н., руководитель отделения НИИ кардиологии и внутренних болезней рентгенэндоваскулярной хирургии «Селексиаг – новый селективный агонист IP рецептора простаглицина для перорального применения».

Ануар Абдыманапович начал свой доклад с того, что селексиаг – это агонист IP рецепторов простаглицина для перорального применения, обладающий высокой избирательностью к IP рецепторам и сниженным потенциалом тахифилаксии. Показан для долгосрочной терапии ЛАГ у взрослых пациентов II-III функциональных классов в качестве комбинированной терапии пациентам при недостаточной эффективности антагониста рецепторов эндотелина и/или ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа, либо в монотерапии пациентам, не являющимся кандидатами для вышеуказанной терапии. Эффективность доказана пациентам с идиопатической или наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца.

Доклинические данные свидетельствуют о том, что селексиаг обладает потенциалом улучшенной и стойкой эффективности, хорошо переносится и обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Избирательно активирует IP рецептор, вызывая вазодилатацию и подавляя пролиферацию клеток. Не обладает перекрестной реактивностью по отношению к ответственным за сокращение/ингибиторным протанодным рецепторам простаглицина [4, 5]. За счет высокой избирательности по отношению к IP рецептору селексиаг позволяет минимизировать нецелевые эффекты, такие как нежелательное сокращение гладкой мускулатуры желудка, нежелательные эффекты на сосуды большого круга кровообращения, нежелательное модулирующее действие на иммунные клетки [6].

Результаты исследования GRIPHON первоначально были представлены на устной презентации на конференции Американской кардиологической коллегии (ACC) в марте 2015 г. Одобрение FDA препарат получил в 2015 году, Европейская комиссия одобрила в 2016 году.

Исследование GRIPHON представляло собой многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, управляемое исходами исследование III фазы в параллельных группах по оценке эффектов селексиага в отношении событий заболеваемости и смертности у пациентов с ЛАГ [7].

В исследования были включены:

Пациенты мужского и женского пола (в возрасте 18-75 лет)

Пациенты с ЛАГ, классифицированной как:

- Идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ)

- Наследственная ЛАГ (НЛАГ)
- ЛАГ, ассоциированная с
- заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-ЗСТ)
- скорректированным врожденным пороком сердца в виде простого системно-легочного шунта* (ЛАГ-ВПС)
- ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ)
- воздействием лекарственных средств или токсинов.

Диагноз ЛАГ по результатам оценки гемодинамики при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) (ЛСС ≥ 5 единиц Вуда).

Дистанция Т6МХ от 50 до 450 м.

Исследование GRIPHON было запланировано для оценки эффектов селексиага в отношении составной первичной конечной точки эффективности – «времени до первого события заболеваемости или смертности» у пациентов с ЛАГ.

Препарат значительно снижал риск событий заболеваемости/смертности на 40% по сравнению с плацебо (ОР: 0,60; $p < 0,0001$).

Эффективность селексиага была сопоставимой в основных подгруппах, включая пациентов, получавших двойную комбинированную терапию ЛАГ на исходном этапе. Индивидуальный подбор дозы с постепенным повышением вплоть до наиболее высокой переносимой дозы способствовал сопоставимой эффективности в группах применения препарата в высокой, средней и низкой дозах. Была отмечена хорошая переносимость селексиага. Профиль безопасности селексиага соответствовал профилю, отмеченному при применении других препаратов простаглицина [7].

4) Ким А.Л. – врач-кардиолог НИИ кардиологии и внутренних болезней «Мацитентан - новый пероральный двойной антагонист рецепторов эндотелина»

Анна Леонардовна отметила, что мацитентан - антагонист рецепторов эндотелина, показанный для терапии ЛАГ для отсрочки прогрессирования заболевания. Под прогрессированием подразумевают: смерть, инициацию внутривенного или подкожного введения простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (сокращение расстояния 6-минутной ходьбы, ухудшение симптомов ЛАГ и потребность в дополнительном лечении ЛАГ) [8, 9].

Эффективность доказана в долгосрочной терапии ЛАГ у взрослых пациентов II-III функциональных классов, в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа или ингаляционными простаноидами. Пациентам с идиопатической или наследственной ЛАГ (57%), ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (31%), ЛАГ, ассоциированной с шунтами вследствие врожденного порока сердца (8%).

Одобрение FDA препарат получил 18 октября 2013 года, основываясь на результатах исследования SERAPHIN. Европейская комиссия одобрила мацитентан 20 декабря 2013 года.

Мацитентан (N-[5-(4-бромфенил)-6-(2-(5-бромопиримидин-2-илокси)этокси)пиримидин-4-ил]-N'-пропилсульфамид) представляет собой результат обширной программы исследований в области медицинской химии, в которой были синтезированы и подверглись исследованию 2,500 молекул, нацеленных на оба рецептора ЭТ, с целью выявить инновационного антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ) с максимальной эффективностью и безопасностью [10-13]. Мацитентан был отобран для дальнейших клинических исследований на основании своих ключевых характеристик:

- Оптимизированные физико-химические свойства для улучшения проникновения в ткани
- Повышенное сродство к ЭТ-рецепторам, продолжительность связывания с рецепторами
- Наивысшая доклиническая эффективность *in vivo* по сравнению с другими АРЭ
- Возможность безопасного использования и хорошая переносимость.

Среди особенностей препарата:

- Мацитентан можно принимать один раз в день, независимо от приема пищи [8, 9].
- Клинически значимого взаимодействия с варфарином, силденафилом, циклоспорином или ингибитором СУР3А4 кетоконазолом отмечено не было [10-14].

- Сопутствующее лечение рифампицином, индуктором СУР3А4 и ингибитором ОАТР значительно сократило равновесную концентрацию мацитентана.

- У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью клинически значимого увеличения концентрации отмечено не было.

Таким образом, коррекции дозы не требуется

- Гормональные контрацептивы: мацитентан не влияет на концентрацию субстратов СУР3А4. Снижения эффективности гормональных контрацептивов не ожидается.

Доклинические исследования показали, что мацитентан обладает [17-22]:

- Способностью эффективно проникать в ткани, включая легочную ткань
- Более высоким сродством к ЭТ рецепторам и устойчивым связыванием с рецепторами по сравнению с бозентаном и амбризентаном.

- Более высокой активностью и эффективностью, чем бозентан в ДОКА-модели гипертензии на крысах.

- Способностью сокращения гипертрофии правого желудочка с блеомицин- и монокроталин-индуцированными моделями у крыс.

- Дополнительным влиянием на системное давление при приеме дополнительно к амбризентану или бозентану на крысах линии Dahl с солевой гипертензией.

- Возможностью безопасного использования и хорошей переносимостью.

• Исследования фазы I показывают, что мацитентан имеет удобный режим дозирования и низкий потенциал взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Далее были представлены данные исследования SERAPHIN - Международного, многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования. Согласно ему мацитентан – первый препарат, который показал статистически значимое снижение заболеваемости и смертности в крупномасштабном, длительном, глобальном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с событийным дизайном. Эффект мацитентана был продемонстрирован в обеих группах: как у впервые леченных пациентов с ЛАГ, так и у пациентов, получающих фоновую ЛАГ-специфическую терапию с благоприятным профилем переносимости.

Основными критериями включения в исследование были:

- Пациенты с симптомами ЛАГ II-IV ФК
- Пациенты с ЛАГ, принадлежащие к группам 1.1 - 1.3 согласно Венецианской классификации:
- Идиопатическая ЛАГ (иЛАГ)
- Наследственная ЛАГ (нЛАГ)
- Ассоциированная с:
 - заболеваниями соединительной ткани
 - простыми врожденными системно-легочными шунтами, скорректированными за год до исследования
- ВИЧ-инфекцией
- Вызванной медикаментами и токсинами
- Т6-MX \geq 50 m

Результаты исследования показали, что мацитентан – первый и единственный АРЭ, зарегистрированный на основании долгосрочных доказательных данных, продемонстрировавших отсроченное прогрессирование заболевания (45%) в популяции, которая включала пациентов, получавших как монотерапию, так и комбинированную терапию с иФДЭ-5 (преимущественно) или ингаляционными простаноидами.

22% пациентов на мацитентане показали улучшение функционального класса по ВОЗ по сравнению с исходным значением через 6 месяцев [20].

Среди других эффектов мацитентана:

Снижение частоты госпитализаций – мацитентан снижал риск госпитализации на 77% в долгосрочном периоде в популяции пациентов с впервые установленным диагнозом.

Благоприятный эффект при применении в составе комбинированной терапии – доказано, что мацитентан снижал риск прогрессирования заболевания или смертности на 38% при применении в комбинации с иФДЭ5. Кроме того, мацитентан не вступал в лекарственное взаимодействие с препаратами класса иФДЭ5.

Повышенная безопасность для печени – в исследовании SERAPHIN препарат мацитентан не вызывал повышения уровня печеночных ферментов по сравнению с плацебо и не требовал обязательного ежемесячного мониторинга функции печени [22].

Качество жизни в долгосрочном периоде – доказано, что мацитентан улучшал качество жизни почти по всем показателям опросника SF-36 в первые 6 месяцев терапии. Также было доказано, что применение препарата сопровождается поддержанием качества жизни в течение длительного времени, включая физические и психические параметры:

- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья;
- обусловленное состоянием здоровья качество жизни;
- результаты оценки психического компонента;
- психическое здоровье;
- результат оценки физического компонента;
- физическое функционирование;
- ролевое эмоциональное функционирование;
- ролевое физическое функционирование;
- социальное функционирование.

5) **Хагай Елена Игоревна** – врач-кардиолог Павлодарского областного кардиологического центра представила следующий клинический случай:

Пациент Н, 1998 г.р., состоит на «Д» учете у кардиолога с диагнозом: Идиопатическая легочная гипертензия ХСН ФК II (НУНА). Диагноз был выставлен в 2012 году в ННКЦ г. Астана. Изначально ему был назначен силденафил, который он получал в течение года, затем переведен на бозентан+силденафил. Данная терапия применялась в течение двух лет, положительной динамики не отмечалось. В период с 2015 по 2016 год к терапии бозентаном добавлен дилтиазем по 90мгх 3 р/сут. Летом 2016 г. после проведенных исследований в ННКЦ, г. Астана, рекомендован перевод на терапию риоцигуатом в сочетании с дилтиаземом. В период с декабря 2016 по сентябрь 2017 годов принимал риоцигуат по 1 т х 3р/сут. и илопрост по 6 ингаляций в сутки. Отмечалась незначительная положительная динамика по данным ЭхоКГ.

В ноябре 2017 г. пациент самостоятельно обратился в клинику Южной Кореи, где было проведено изменение схемы лечения на препараты мацитентан (10 мг) + уденафил (100 мг). На фоне проведенного лечения отмечаются клиническое улучшение состояния пациента и положительная динамика по данным ЭхоКГ.

Динамика состояния пациента при разных схемах лечения

	Силденафил	Бозентан + силденафил	Риоцигуат + Илопрост	Мацитентан + Уденафил
РСДЛА	120 мм рт.ст.	110-115 мм рт.ст.	85-90 мм рт.ст.	75 мм рт.ст
Тест 6-минутной ходьбы	240 м	350 м	380 м	560 м
Группа риска	Умеренный риск	Умеренный риск	Умеренный риск	Низкий риск

В рамках общей дискуссии также обсуждались такие вопросы, как: личный опыт участников Экспертного совета по диагностике и ведению пациентов с ЛАГ в собственной клинической практике, роль и значение своевременной оценки факторов риска, функционального класса, диагностики и эффективной терапии.

Эксперты пришли к убедительному выводу об эффективности терапии мацитентаном и селексипагом при различных формах легочной артериальной гипертензии.

Основные рекомендации Экспертов:

1) Создание регистра пациентов с ЛАГ (первичная ЛАГ, ВПС, ХТЛГ) в связи с важностью и значимостью проблемы своевременной диагностики и адекватной терапии каждого пациента с ЛАГ и расширения возможностей контроля ЛАГ в РК.

2) По результатам вышеизложенных международных клинических исследований и присутствия международных руководств лечения (в частности ESC/ERS Guidelines for PAH 2015) необходимость включения лекарственных препаратов селексипаг и мацитентан в проект обновленного Казахстанского клинического протокола диагностики и лечения легочной гипертензии в качестве специфической моно- и комбинированной терапии ЛАГ.

3) Расширить нозологию ЛАГ в Списке орфанных (редких) заболеваний - добавить к первичной (идиопатическая и наследственная) ЛАГ - ЛАГ на фоне врожденного порока сердца; ЛАГ на фоне заболевания соединительной ткани, ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции.

4) Необходимость расширения Перечня орфанных (редких) препаратов в рамках нозологии ЛАГ, в части включения лекарственных средств селексипаг и мацитентан, с целью обеспечения раннего доступа к лекарственной терапии данными препаратами. Рассмотреть вопрос о необходимости включения вышеуказанных средств в Список лекарственных средств, подлежащих закупке у Единого дистрибьютора в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, и в Перечень лекарственных средств в рамках лекарственного обеспечения на амбулаторном уровне, с целью расширения амбулаторного лекарственного обеспечения пациентов с легочной артериальной гипертензией.

5) Ежегодное проведение Экспертного совета.

6) С целью актуализации проблемы нозологии ЛАГ проведение обучающих мероприятий (конференций, круглых столов, вебинаров и т.д.) для врачей-кардиологов, пульмонологов и терапевтов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54 (Suppl. 1). – P. 43-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.012>

2 Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (Suppl. 25). – P. 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>

3 Galiè. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37. – P. 67–119

4 Kuwano K., Hashino A., Noda K. et al. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, NS-304, ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form MRE-269 on rat pulmonary artery // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2008. – Vol. 326. – P. 691–699. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.138305>

5 Kuwano K., Hashino A., Asaki T. et al. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2007. – Vol. 322. – P. 1181–1188. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.124248>

6 Morrison K., Ernst R., Hess P. et al. Selexipag: a selective prostacyclin receptor agonist that does not affect rat gastric function // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Vol. 335. – P. 249–255. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.110.169748>

REFERENCES

1 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):43-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.012>

2 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>

3 Galiè, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European Heart Journal.* 2016;37:67–119

4 Kuwano K, Hashino A, Noda K, et al. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, NS-304, ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form MRE-269 on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;326:691-9. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.138305>

5 Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322:1181–8. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.124248>

6 Morrison K, Ernst R, Hess P, et al. Selexipag: a selective prostacyclin receptor agonist that does not affect rat gastric function. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335:249–55. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.110.169748>

- 7 Sitbon O., Channick R., Chin K.M. et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2522–2533. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
- 8 Sidharta P.N., van Giersbergen P.L., Halabi A. et al. Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67. – P. 977-984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1043-2>
- 9 Upravi®. Actelion; 2016 [cited 2016 Jul 9]. Available from: <https://www1.actelion.com/en/healthcare-professionals/products/upravi/index.page>.
- 10 Bruderer S. et al. Effect of cyclosporine A and rifampin on the pharmacokinetics of macitentan, a tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist // *AAPS J.* – 2012. – Vol. 14(1). – P. 68-78. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-011-9316-3>
- 11 Bruderer S., Hopfgartner G., Seiberling M. et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor; antagonist, in humans // *Xenobiotica.* – 2012. – Vol. 42. – P. 901-910. <http://dx.doi.org/10.3109/00498254.2012.664665>
- 12 Bruderer S., Aanismaa P., Homery M.C. et al. Effect of cyclosporine and rifampin on the pharmacokinetics of macitentan, a tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist // *AAPS J.* – 2012. – Vol. 14. – P. 68-78. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-011-9316-3>
- 13 Sidharta P.N., van Giersbergen P.L., Wolzt M. et al. Lack of clinically relevant pharmacokinetic interactions between the dual endothelin receptor antagonist macitentan and sildenafil in healthy subjects // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 185:A4802. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A4802
- 14 Sidharta P.N., van Giersbergen P.L., Halabi A. et al. Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 67. – P. 977-984. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1043-2>
- 15 Sidharta P., Lindegger N., van Giersbergen P. et al. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment // *Chest.* – 2012. – Vol. 142:826A. <https://doi.org/10.1378/chest.1386270>
- 16 Sidharta P., Lindegger N., Ulc̃ I. et al. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, in subjects with severe renal function impairment // *Chest.* – 2012. – Vol. 142:830A. <https://doi.org/10.1378/chest.1387371>
- 17 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. – Vol. 327. – P. 736-745. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.142976>
- 18 Gatfield J., Grandjean C.M., Sasse T. et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(10):e47662. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047662>
- 19 Iglarz M., Rey M., Hess P. et al. Superior in vivo efficacy of macitentan: comparison to other endothelin receptor antagonists // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 40 (Suppl 56). – P. 717
- 20 Raja S.G. Macitentan, a tissue-targeting endothelin receptor antagonist for the potential oral treatment of pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis // *Curr Opin Investig Drugs.* – 2010. – Vol. 11. – P. 1066–1073
- 21 Pulido T., Adzerikho I., Channick R. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension // *New Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 809-818. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
- 22 Simonneau G., Channick R.N., Delcroix M. et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 46(6). – P. 1711–1720. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00364-2015>
- 7 Sitbon O., Channick R., Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
- 8 Sidharta PN, van Giersbergen PL, Halabi A, et al. Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:977-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1043-2>
- 9 Upravi®. Actelion; 2016 [cited 2016 Jul 9]. Available from: <https://www1.actelion.com/en/healthcare-professionals/products/upravi/index.page>.
- 10 Bruderer S, et al. Effect of cyclosporine A and rifampin on the pharmacokinetics of macitentan, a tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *AAPS J.* 2012;14(1):68-78. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-011-9316-3>
- 11 Bruderer S, Hopfgartner G, Seiberling M, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor; antagonist, in humans. *Xenobiotica.* 2012;42:901-10. <http://dx.doi.org/10.3109/00498254.2012.664665>
- 12 Bruderer S, Aanismaa P, Homery MC, et al. Effect of cyclosporine and rifampin on the pharmacokinetics of macitentan, a tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *AAPS J.* 2012;14:68-78. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-011-9316-3>
- 13 Sidharta PN, van Giersbergen PL, Wolzt M, et al. Lack of clinically relevant pharmacokinetic interactions between the dual endothelin receptor antagonist macitentan and sildenafil in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:A4802. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A4802
- 14 Sidharta PN, van Giersbergen PL, Halabi A, et al. Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:977-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1043-2>
- 15 Sidharta P, Lindegger N, van Giersbergen P, et al. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment. *Chest.* 2012;142:826A. <https://doi.org/10.1378/chest.1386270>
- 16 Sidharta P, Lindegger N, Ulc̃ I, et al. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of macitentan, a new dual endothelin receptor antagonist, in subjects with severe renal function impairment. *Chest.* 2012;142:830A. <https://doi.org/10.1378/chest.1387371>
- 17 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;327:736-45. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.142976>
- 18 Gatfield J, Grandjean CM, 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(10):e47662. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047662>
- 19 Iglarz M, Rey M, Hess P, et al. Superior in vivo efficacy of macitentan: comparison to other endothelin receptor antagonists. *Eur Respir J.* 2012;40(56):717
- 20 Raja SG. Macitentan, a tissue-targeting endothelin receptor antagonist for the potential oral treatment of pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11:1066–73
- 21 Pulido T, Adzerikho I, Channick R, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2013;369:809-18. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
- 22 Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1711–20. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00364-2015>