

Новый антагонист рецепторов эндотелина мацитентан: перспективы терапии легочной артериальной гипертензии

С.Н. АВДЕЕВ

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — клиническая группа тяжелых и редких заболеваний со сходными морфологическими, гемодинамическими и терапевтическими характеристиками. Одним из новых лекарственных препаратов для терапии ЛАГ является мацитентан — новый двойной антагонист рецепторов эндотелина ETA и ETB, который характеризуется особыми физико-химическими свойствами, что обеспечивает более высокий уровень проникновения препарата в ткани и его улучшенные свойства связывания с рецепторами. Исследование SERAPHIN продемонстрировало, что по сравнению с плацебо терапия мацитентаном (в дозе 10 мг) статистически значительно снижает риск развития неблагоприятных исходов и смерти на 45%. Высокая эффективность лечения мацитентаном в дозе 10 мг отмечается вне зависимости от наличия/отсутствия базовой специфической для ЛАГ-терапии. Мацитентан значительно улучшает клинически важные исходы, включая расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, и функциональный класс по классификации ВОЗ. Мацитентан оказывает стойкий терапевтический эффект в отношении легочной гемодинамики. Мацитентан (в дозе 10 мг) статистически значительно снижает риск и частоту госпитализаций, связанных с ЛАГ, и уменьшает число дней, проведенных в стационаре. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, назофарингит и анемия. Мацитентан — эффективный препарат терапии первого ряда для улучшения отдаленных исходов у пациентов как с впервые диагностированной ЛАГ, так и с ЛАГ, диагностированной ранее.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, мацитентан.

The new endothelin receptor antagonist macitentan: Prospects for therapy of pulmonary arterial hypertension

S.N. AVDEEV

Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a clinical group of severe and rare diseases with similar morphological, hemodynamic, and therapeutic characteristics. One of the novel drugs to treat PAH is macitentan, a new double endothelin ETA and ETB receptor antagonist that is characterized by special physicochemical properties, ensuring the penetration of the drug into tissues and its improved receptor-binding properties. The SERAPHIN trial has demonstrated that therapy with macitentan 10 mg versus placebo statistically significantly reduces the risk of poor outcomes and death by 45%. The treatment with macitentan 10 is observed to be highly effective regardless of the presence/absence of basic PAH-specific therapy. The drug considerably improves clinically important outcomes, including 6-minute walk distance and WHO functional class. Macitentan exerts a steady-state therapeutic effect, by improving pulmonary hemodynamics. Macitentan 10 mg statistically significantly reduces the risk of PAH, frequency of its related hospitalizations, and the number of days spent in hospital. The drug has a favorable safety profile; its most common side effects are headache, nasopharyngitis, and anemia. Macitentan is an effective first-line drug to improve long-term outcomes in patients with newly and previously diagnosed PAH.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, macitentan.

АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина
ГМК — гладкие мышечные клетки
ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия

ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
6-МТХ — 6-минутный тест с ходьбой
НЯ — нежелательные явления
ФК — функциональный класс
ЭТ — эндотелин

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — группа редких заболеваний сосудов малого круга кровообращения, которые имеют сходную клиническую картину и идентичные морфологические изменения в дистальных легочных артериях [1–3]. ЛАГ характеризуется прогрессирующим повышением давления в легочной артерии и повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию декомпенсации правого желудочка и преждевременной смерти больных [4, 5]. Группа ЛАГ включает различные заболевания: идиопатическую легочную арте-

риальную гипертензию (ИЛАГ), семейную легочную артериальную гипертензию и легочную артериальную гипертензию, связанную с факторами риска или другими состояниями (ассоциированная легочная артериальная гипертензия), такими как диффузные заболевания соединительной

Контактная информация:

Авдеев Сергей Николаевич — д.м.н., проф., рук. клинического отд.; 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32, ГКБ №57, корп. 4; тел./факс: +7(495)465-5264; e-mail: serg_avdeev@list.ru

ткани (ДЗСТ), врожденные шунты между системными и легочными сосудами, портальная гипертензия и ВИЧ-инфекция [6]. Сходные обструктивные изменения в системе легочной микроциркуляции при различных формах ЛАГ предполагают близкие патобиологические процессы, а, следовательно и сходные методы лечения [7, 8].

Общие терапевтические мероприятия для больных ЛАГ включают ограничение физической активности, вакцинацию против гриппа и пневмококка, кислородотерапию (для больных с гипоксемией) и реабилитационные программы. Несмотря на отсутствие строгой доказательной базы, больным ЛАГ также обычно назначают профилактическую терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарин), диуретиками (при явлениях венозного застоя) и дигоксин (при развитии тяжелой дисфункции правого желудочка или мерцательной тахикардии) [9, 10].

Больным, которые положительно отвечают на вазодилататоры в остром тесте, в дальнейшем могут быть назначены препараты из группы антагонистов кальция (дигидропиридины), однако у 50% таких пациентов эффективность данных препаратов невысока [11]. В патогенезе ЛАГ основную роль играют 3 механизма, связанные с эндотелином (ЭТ, ЕТ), оксидом азота и простаглицлином; именно эти механизмы являются мишенями для современных лекарственных препаратов [12]. Современная терапия, специально созданная для терапии ЛАГ (ЛАГ-специфичная терапия), включает простаноиды, антагонисты рецепторов ЭТ, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы [1, 9, 10].

Эндотелиновый механизм патогенеза ЛАГ. ЭТ является медиатором, играющим важную роль в развитии ЛАГ. Эффекты ЭТ реализуются путем взаимодействия с рецепторами двух видов: ЕТА и ЕТВ. Они представляют собой сопряженные с белком G рецепторы и опосредуют эффекты ЭТ путем запуска внутриклеточного ответа с целью увеличения активности протеинкиназы С и повышения внутриклеточной концентрации кальция [13].

В основе патогенеза ЛАГ лежит работа рецепторов обоих видов. Большинство рецепторов ЕТА находится на гладких мышечных клетках (ГМК) сосудов и фибробластах и отвечают за пролиферацию и вазоконстрикцию [14]. Кроме того, эти рецепторы присутствуют на кардиомиоцитах, клетках легких, почек, мозга и др. Рецепторы ЕТВ находятся на ГМК сосудов, эндотелиальных клетках, фибробластах и макрофагах. Связывание ЭТ с рецепторами ЕТА и ЕТВ на ГМК сосудов ведет к пролиферации и вазоконстрикции [14]. Однако экспрессия рецепторов ЕТВ на ГМК в норме низкая, а эффект минимален. Более высокая экспрессия рецепторов ЕТВ наблюдается на эндотелиальных клетках сосудов, а связывание с ЭТ приводит к синтезу оксида азота и/или простаглицлина, которые, воздействуя на ГМК сосудов, вызывают вазодилатацию и препятствуют росту сосудов [15]. Кроме того, оксид азота и простаглицлин блокируют синтез ЭТ в эндотелиальных клетках. Экспрессия рецепторов ЕТВ на эндотелиальных клетках вызывает эффекты, прямо противоположные тем, которые наблюдаются при активации рецепторов ЕТА на ГМК сосудов [16, 17]. Таким образом, в норме активация рецепторов ЕТА и ЕТВ приводит к регуляции сосудистого тонуса, дифференцировки тканей, пролиферации клеток и синтезу ЭТ [3].

Лекарственные вещества, блокирующие рецепторы ЭТ, называются антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ). Для лечения ЛАГ используют два класса АРЭ [14]: одни из них ингибируют рецепторы ЭТ обоих видов (двойные антагонисты) — к этому классу относится бозентан и мацитентан; другие ингибируют в большей степени рецепторы ЕТА (селективные антагонисты) — к ним относится амбризентан.

Применение антагониста рецепторов только одного вида не обеспечивает полной блокады негативных эффектов ЭТ. Результаты доклинических исследований свидетельствуют, что использование комбинации антагониста рецепторов ЕТА и антагониста рецепторов ЕТВ более эффективно, чем использование антагониста рецепторов только одного вида [18, 19]. Полная блокада рецепторов ЭТ является залогом устранения всех негативных эффектов ЭТ [13]. Более высокая эффективность антагонизма к обоим видам рецепторов доказана как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo*. Таким образом, чтобы остановить развитие патологических изменений, пациентам с ЛАГ необходима полная блокада рецепторов ЭТ обоих видов (с помощью таких препаратов, как бозентан и мацитентан) [14].

Помимо ГМК сосудов рецепторы ЕТА и ЕТВ экспрессируются на фибробластах. В исследованиях *in vitro* показано, что инкубация фибробластов дермы здорового человека с ЭТ в течение 48 ч приводит к выраженной стимуляции синтеза коллагена типа I и значительному уменьшению экспрессии матриксной металлопротеиназы 1-го типа, что свидетельствует о наличии у ЭТ фибротических эффектов [20]. Кроме того, показано, что фибротические эффекты опосредованы как рецепторами ЕТА, так и рецепторами ЕТВ. Таким образом, для полной блокады фибротических эффектов ЭТ необходимо заблокировать рецепторы обоих видов, что становится возможным благодаря бозентану и мацитентану.

Фармакологические свойства мацитентана. Мацитентан — новый двойной антагонист рецепторов ЭТ, является пиримидинпропилсульфамидом и характеризуется особыми физико-химическими свойствами, оптимизированными для достижения высокого сродства к рецепторам ЭТ в липофильной среде [21]. Для мацитентана соотношение распределения в липидной и водной фазах равно 800 к 1 по сравнению с 20:1 и 1:2,5 для бозентана и амбризентана соответственно (это соответствует 40- и 2000-кратному увеличению сродства мацитентана к рецепторам ЭТ в липидной фазе по сравнению с бозентаном и амбризентаном) [22]. Данные физико-химические свойства мацитентана улучшают способность проникновения препарата в ткань.

У мацитентана константа диссоциации (рКа) равна 6,2 по сравнению со 5,1 и 3,5 у бозентана и амбризентана соответственно. рКа является мерой измерения свойств ионизации препарата (более высокая рКа соответствует большему проценту неионизированных форм и, таким образом, большей липофильности и более высокому потенциалу проникновения в ткань). Следовательно, более высокая доля мацитентана (6%) существует в неионизированной форме по сравнению с бозентаном (1%) или амбризентаном (0,01%) [22].

Бозентан и амбризентан имеют относительно короткие сроки связывания с рецепторами ЭТ ($t_{1/2}$; для бозента-

на $t_{1/2}$ около 70 с, для амбризентана $t_{1/2}$ около 40 с), т.е. они быстро отделяются от рецепторов ЭТ [23]. В отличие от этого ингибирование сигнализации ЭТ поддерживалось длительно в обработанных мацитентаном клетках ($t_{1/2}$ около 17 мин); что объясняется относительно длительным временем связывания мацитентан с рецепторами ЭТ в результате медленной диссоциации. Кроме того, *in vitro* исследована кинетика связывания мацитентана (проводился сравнительный анализ с бозентаном и амбризентаном). В отличие от бозентана и амбризентана мацитентан продемонстрировал более низкую скорость диссоциации от рецепторов ЭТ и более длительное время нахождения на рецепторе (т.е. мацитентан оставался связанным с рецептором более длительное время). Мацитентан обладает высокой активностью в присутствии повышенных концентраций ЭТ и имеет более низкую скорость кинетики диссоциации [23].

Данные фармакокинетики показывают, что период полувыведения мацитентана составляет приблизительно 16 ч и его активный метаболит АСТ-132577 имеет период полувыведения приблизительно 48 ч [23]. Эти данные служат обоснованием режима однократного дозирования мацитентана. Максимальная концентрация мацитентана в плазме достигается приблизительно через 8 ч после приема дозы, а состояние равновесной концентрации достигается после 3-го дня.

В отличие от других АРЭ мацитентан не имеет значительного ингибиторного воздействия на транспортировку желчных солей [24]. Исследования, проведенные *in vitro*, показывают, что мацитентан проникает в клетки печени главным образом за счет пассивной диффузии, а не посредством захвата полипептидного переносчика органических анионов [23]. Результаты клинических исследований также показывают, что мацитентан имеет очень низкий потенциал развития нежелательных реакций печени [25]. Результаты, полученные в предварительной фазе II исследования MUSIC показали, что при введении мацитентана пациентам с идиопатическим легочным фиброзом различия по активности ферментов печени между группами мацитентана и плацебо отсутствуют (3,4 и 5,1% соответственно) [26].

Результаты исследований также показали, что мацитентан можно принимать независимо от времени приема пищи. Не выявлено клинически значимых взаимодействий мацитентана с варфарином, силденафилом или пероральными контрацептивами. В присутствии кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4, воздействие мацитентана увеличилось примерно в 2 раза, а воздействие активного метаболита мацитентана было снижено на 26%. Сопутствующее лечение рифампицином значительно уменьшает эффект равновесной концентрации мацитентана, но почти не влияет на его активный метаболит [26]. Не отмечено клинически значимого увеличения воздействия препарата у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью, поэтому не требуется корректировки дозы мацитентана.

Исследование SERAPHIN. Одним из наиболее значительных исследований по оценке эффективности лекарственной терапии ЛАГ является исследование SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcomes) [27]. Это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое,

проводимое в параллельных группах исследование III фазы, управляемое в зависимости от развития исходов (т.е. проводится до развития определенного числа неблагоприятных клинических исходов), направленное на оценку влияния мацитентана на заболеваемость и смертность у пациентов с ЛАГ. Исследование SERAPHIN проводилось с мая 2008 г. по март 2012 г. в 39 странах мира (в 151 медицинском центре) [27]. В исследование включали пациентов с ЛАГ (ИЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с ДЗСТ; ЛАГ при ВИЧ-инфекции; ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов и ЛАГ как следствие врожденных системно-легочных шунтов) в возрасте ≥ 12 лет, с II–IV функциональным классом (ФК) по классификации ВОЗ.

Всех 742 пациентов рандомизировали в 3 группы терапии в соотношении 1:1:1. Пациенты 1-й группы получали мацитентан в дозе 3 мг 1 раз в сутки ($n=250$), во 2-й группе — мацитентан в дозе 10 мг 1 раз в сутки ($n=242$) и в 3-й — плацебо 1 раз в сутки ($n=250$). В исследовании SERAPHIN пациенты получали мацитентан или плацебо в дополнение к их текущему лечению ЛАГ (например, пероральный или ингаляционный прогестин, пероральный ИФДЭ-5, блокатор кальциевых каналов или L-аргинин), если такое лечение продолжалось по крайней мере в течение 3 мес до рандомизации в стабильной дозе. Следовательно, мацитентан был единственным препаратом (у пациентов, не получавших фоновое лечение) или назначался в дополнение к другим видам лечения, в зависимости от состояния пациента.

В исследовании SERAPHIN для определения истинного прогрессирования ЛАГ в качестве основного критерия оценки использован комбинированный показатель заболеваемости и смертности (рис. 1). Оцениваемые исходы («события» заболеваемости/смертности) определяются следующим образом: смерть, или предсердная септостомия, или трансплантация легких, или подкожное либо внутривенное введение прогестинидов, или «другое ухудшение ЛАГ».

«Другое ухудшение ЛАГ» в исследовании определяли как уменьшение расстояния, пройденного в 6-минутном тесте с ходьбой (6-MTX) на 15%, подтвержденное вторым тестом в другой день; усугубление симптомов ЛАГ, определенное как увеличение ФК либо появление или прогрессирование симптомов правожелудочковой недостаточности; необходимость в дополнительной терапии (см. рис. 1). Чтобы их рассматривать в качестве оцениваемого исхода, все три критерия «другое ухудшение ЛАГ» должны быть выполнены — таким образом обеспечивалась надежность основного критерия оценки. В соответствии с рекомендациями 4-го Всемирного симпозиума по проблемам ЛГ все заявленные оцениваемые исходы («события» заболеваемости и смертности) подвергнуты экспертизе независимого комитета по клиническим исходам [27]. Это позволило подтвердить, что «события» клинически значимы, и классификация была последовательной; это усилило надежность основного критерия оценки в исследовании SERAPHIN.

Дополнительными критериями оценки в исследовании являлись изменение расстояния, пройденного в 6-MTX через 6 мес от начала терапии; изменение ФК через 6 мес; смерть вследствие ЛАГ до окончания терапии; смерть вследствие других причин до окончания терапии и



Рис. 1. Определение основного комбинированного критерия оценки (заболеваемости и смертности) в исследовании SERAPHIN.

до окончания исследования; госпитализации по поводу ЛАГ до окончания терапии. Безопасность терапии оценивалась по наличию нежелательных явлений и с помощью лабораторных показателей (уровни аланинамино- и аспаргатаминотрансферазы и гемоглобина контролировали ежемесячно). Согласно протоколу исследования пациентам разрешался прием других специфических для ЛАГ препаратов (кроме АРЭ).

Демографические и исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы по всем 3 группам лечения. Среди пациентов, включенных в исследование SERAPHIN, большинство (76,5%) составили женщины и преобладали больные с ИЛАГ (55%). В основном преобладали пациенты со II (52%) и III (46%) ФК по классификации ВОЗ, среднее давление в легочной артерии составляло около 54 мм рт.ст. Около 2/3 больных на момент исследования принимали специфические для ЛАГ препараты (61% ИФДЭ-5 и 5% простаноиды). Средняя продолжительность терапии в исследовании составила более 2 лет.

За время исследования неблагоприятные исходы отмечены у 287 пациентов (в среднем через 115 нед): у 116 (46,4%) в группе плацебо, у 95 (38%) в группе мацитентана 3 мг и у 76 (31,4%) в группе мацитентана 10 мг. Ухудшение течения ЛАГ являлось наиболее частным исходом, вносящим вклад в основной критерий оценки (табл. 1). Терапия мацитентаном в дозе 3 мг привела к снижению риска развития оцениваемых исходов на 30% (отношение риска — ОР по сравнению с плацебо 0,70 при 97,5% доверительном интервале — ДИ от 0,52 до 0,96; $p=0,01$), а терапия мацитентаном в дозе 10 мг — к снижению заболеваемости/смертности на 45% (ОР 0,55 при 97,5% ДИ от 0,39 до 0,76; $p<0,001$) (рис. 2). Анализ в подгруппах показал, что на эффективность мацитентана по влиянию на основной критерий оценки не влияли такие факторы, как пол, раса, ис-

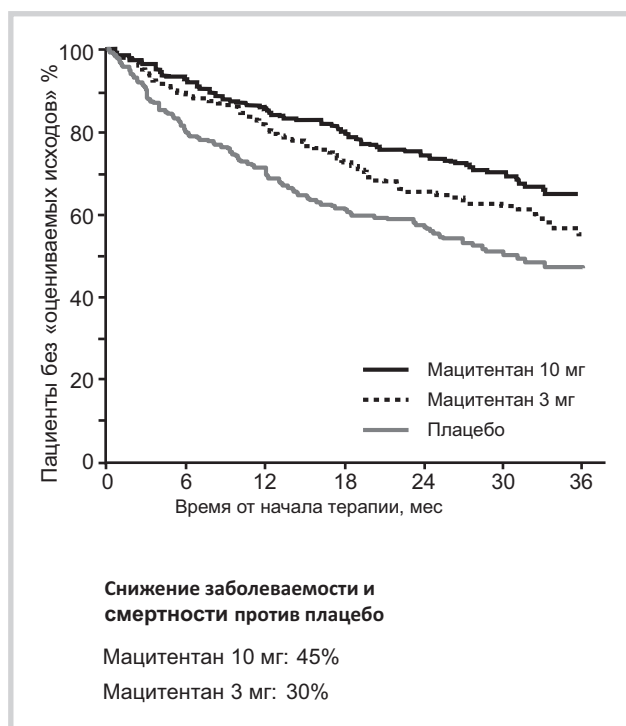


Рис. 2. Влияние терапии мацитентаном на заболеваемость и смертность в конце терапии (основной критерий оценки) в исследовании SERAPHIN.

пользование фоновой терапии на базовом этапе, этиология ЛАГ или географический регион. Последовательные результаты для различных групп пациентов доказывают широкую применимость этих данных для пациентов из

Таблица 1. Оцениваемые исходы («события» заболеваемости и смертности), вносящие основной вклад в основной критерий оценки

| Показатель | Плацебо (n=250) | Мацитентан 3 мг (n=250) | Мацитентан 10 мг (n=242) |
|--|-----------------|-------------------------|--------------------------|
| Число больных с оцениваемыми исходами, абс. (%) | 116 (46,4) | 95 (38) | 76 (31,4) |
| Оцениваемый исход, абс. (%): | | | |
| ухудшение ЛАГ | 93 (37,2) | 72 (28,8) | 59 (24,4) |
| смерть | 17 (6,8) | 21 (8,4) | 16 (6,6) |
| Внутривенное или подкожное применение проста- ноидов: | 6 (2,4) | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| трансплантация легких | — | 1 (0,4) | — |
| септотомия | — | — | — |

Таблица 2. НЯ, связанные с лечением

| НЯ | Плацебо (n=250) | Мацитентан 3 мг (n=250) | Мацитентан 10 мг (n=242) |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|
| Пациенты с ≥ 1 НЯ | 240 (96,4) | 240 (96) | 229 (94,6) |
| Ухудшение ЛАГ | 87 (34,9) | 75 (30) | 53 (21,9) |
| Периферические отеки | 45 (18,1) | 40 (16) | 44 (18,2) |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 33 (13,3) | 50 (20) | 37 (15,3) |
| Правожелудочковая недостаточность | 56 (22,5) | 37 (14,8) | 32 (13,2) |
| Головная боль | 22 (8,8) | 33 (13,2) | 33 (13,6) |
| Назофарингит | 26 (10,4) | 37 (14,8) | 34 (14,0) |
| Головокружение | 27 (10,8) | 24 (9,6) | 26 (10,7) |
| Кашель | 30 (12) | 20 (8) | 21 (8,7) |
| Бронхит | 14 (5,6) | 20 (8) | 28 (11,6) |
| Анемия | 8 (3,2) | 22 (8,8) | 32 (13,2) |
| Одышка | 22 (8,8) | 26 (10,4) | 18 (7,4) |

Примечание. В скобках процент.

разных стран, разной этнической принадлежности, разного пола и с различной этиологией ЛАГ.

Летальные исходы или госпитализации по поводу ЛАГ отмечены у 84 (33,6%) пациентов группы плацебо, у 65 (26%) группы мацитентана 3 мг и у 50 (20,7%) группы мацитентана 10 мг. Терапия мацитентаном в дозе 3 мг привела к снижению риска развития этих исходов по сравнению с плацебо на 33% (ОР 0,67 при 97,5% ДИ от 0,46 до 0,97; $p=0,01$), а в дозе 10 мг — на 50% (ОР 0,50 при 97,5 ДИ от 0,34 до 0,75; $p<0,001$).

У пациентов с фоновой терапией (61% пациентов принимали ИФДЭ-5) мацитентан в дозе 10 мг обеспечил снижение заболеваемости и смертности на 38% по сравнению с группой плацебо. Лечение мацитентаном в дозе 3 мг снижало риск на 17%, но этот показатель не достиг статистической значимости. Таким образом, эффект получен при использовании мацитентана в дозе 10 мг в комбинированной терапии с фоновым лечением ЛАГ (в основном с ИФДЭ-5). Большой набор данных исследования SERAPHIN убедительно отражает первый положительный эффект комбинированной терапии мацитентаном и ИФДЭ-5.

Терапия мацитентаном в дозах 3 и 10 мг также привела к увеличению расстояния, пройденного в 6-МТХ через 6 мес, на 7,4 м ($p=0,01$) и 12,5 м ($p=0,008$) соответственно, а в группе плацебо пройденное расстояние в 6-МТХ уменьшилось на 9,4 м. Кроме того, через 6 мес терапии в группах мацитентана 3 и 10 мг наблюдалось снижение ФК ВОЗ у 20% ($p=0,04$) и у 22% ($p=0,006$) больных соответственно, а в группе плацебо — у 13%.

Гемодинамические параметры оценены в части исследования у 187 пациентов в качестве дополнительного критерия оценки. Обе дозы мацитентана значительно снижали легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) в течение 6 мес по сравнению с плацебо: мацитентан в дозе 3 мг уменьшил ЛСС на 33,6%, а в дозе 10 мг — на 38,5%. Обе дозы мацитентана по сравнению с плацебо также значительно повышали сердечный индекс: терапевтический эффект мацитентана в дозе 3 мг, скорректированный на плацебо, равен 0,69 и 0,63 для мацитентана в дозе 10 мг.

По числу нежелательных явлений (НЯ) все группы были сопоставимы между собой. В табл. 2 представлены все НЯ, которые происходили по крайней мере у 10% пациентов в каждой группе лечения в течение периода лечения и последующих 28 дней после его прекращения. В целом переносимость мацитентана в исследовании SERAPHIN была хорошей. Наиболее частыми побочными эффектами, не связанными с ЛАГ, в группах мацитентана по сравнению с группой плацебо были головная боль, назофарингит и анемия. Частота периферических отеков (хорошо известный вопрос безопасности, связанный с другими АРЭ, в частности с селективными антагонистами) была одинаковой в группах плацебо и мацитентана. Один пациент в каждой группе прекратил лечение вследствие анемии. У нескольких пациентов отмечалось увеличение уровня печеночных ферментов как в группе плацебо, так и мацитентана, и частота таких проявлений была одинаково низкой. Больше снижение уровня гемоглобина (≤ 8 г/дл) наблюдалось в группах активного лечения. Частота снижения уровня гемоглобина ≤ 10 г/дл была также выше у пациентов, полу-

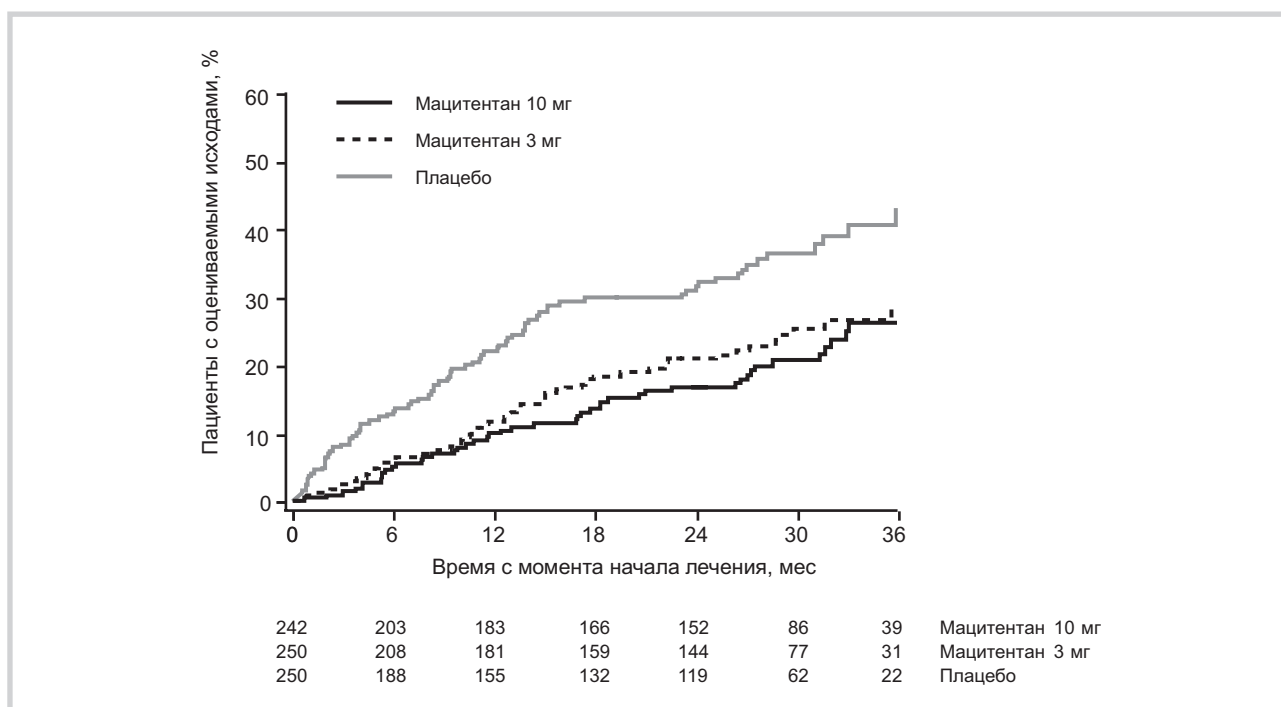


Рис. 3. Влияние терапии мацитентаном на риск госпитализаций, связанных с ЛАГ, в исследовании SERAPHIN.

чавших 3 мг мацитентана (6%) и 10 мг мацитентана (8,7%), по сравнению с плацебо (3,4%).

Последовательные анализы исследования SERAPHIN. Кроме основных данных исследования, недавно опубликованы результаты вторичных анализов исследования SERAPHIN [28, 29].

Задачами анализа исследования SERAPHIN, проведенного R. Channick и соавт. [28], явилось изучение влияния мацитентана на показатели госпитализации от всех причин и от причин, связанных с ЛАГ. Частоту госпитализаций, связанных с ЛАГ, до окончания лечения оценивали описательным методом с учетом воздействия в человеко-годах в каждой леченой группе; анализ выполнен с использованием обобщенных моделей линейной регрессии для дискретных данных. Парное сравнение с плацебо для каждой дозы мацитентана выполнено с использованием модели регрессии Пуассона.

Частота госпитализаций, связанных с ЛАГ, за 100 человеко-лет составила 22,1, 12,3 и 11,1 в группах плацебо, мацитентана 3 мг и мацитентана 10 мг соответственно.

По сравнению с плацебо число случаев госпитализации, связанной с ЛАГ, уменьшилось на 44,5% на фоне приема мацитентана в дозе 3 мг ($p=0,0004$) и на 49,8% на фоне приема мацитентана в дозе 10 мг ($p<0,0001$) (рис. 3). Средняя длительность пребывания больных в стационаре в связи с ЛАГ составила 2,1, 0,97 и 0,99 дня в группах плацебо, мацитентана 3 мг и мацитентана 10 мг соответственно. Средняя длительность пребывания больных в стационаре в связи с ЛАГ сократилась на 53,3% на фоне приема мацитентана в дозе 3 мг ($p=0,0001$) и на 52,3% на фоне приема мацитентана в дозе 10 мг ($p=0,0003$) по сравнению с плацебо.

По сравнению с плацебо риск госпитализации по всем причинам был снижен на 18,9% у пациентов, полу-

чавших мацитентан в дозе 3 мг ($p=0,1208$), и на 32,3% у пациентов, получавших мацитентан в дозе 10 мг ($p=0,005$). По сравнению с плацебо риск госпитализаций, связанных с ЛАГ, снизился на 42,7% у пациентов, получавших мацитентан в дозе 3 мг ($p=0,0015$), и на 51,6% у пациентов, получавших мацитентан в дозе 10 мг ($p<0,0001$). Риск госпитализации по причинам, не связанным с ЛАГ, сопоставим у пациентов, получавших плацебо, и у пациентов, получавших мацитентан в дозе 3 мг (ОР 1,08; $p=0,6703$) или мацитентан в дозе 10 мг (ОР 0,890; $p=0,5347$). Таким образом, мацитентан (в дозе 10 мг) статистически значительно снижал риск и частоту госпитализаций, связанных с ЛАГ, и уменьшал число дней, проведенных в стационаре.

Задачами второго анализа исследования SERAPHIN, проведенного G. Simonneau и соавт. [29], явилась оценка влияния мацитентана на отдаленные исходы у пациентов с впервые выявленной ЛАГ и ЛАГ, диагностированной ранее, а также изучение характера прогрессирования ЛАГ у пациентов с впервые выявленным и диагностированным ранее заболеванием, получающих плацебо.

Пациентов с диагнозом ЛАГ, установленным за ≤ 6 мес до включения в исследование, относили к популяции больных с впервые выявленной ЛАГ, а пациентов с диагнозом ЛАГ, установленным за >6 мес до включения в исследование, — к популяции с больных с ЛАГ, диагностированной ранее.

Анализ заболеваемости и смертности вне зависимости от базовой терапии продемонстрировал статистически значимый эффект терапии у всех рандомизированных пациентов с впервые выявленной ЛАГ: мацитентан в дозе 10 мг ($n=64$) по сравнению с плацебо ($n=63$) приводил к снижению риска наступления «события» заболеваемости/смертности на 57% (ОР 0,43; $p=0,001$) (рис. 4). Кроме того, статистически значимый эффект терапии подтвержден у всех

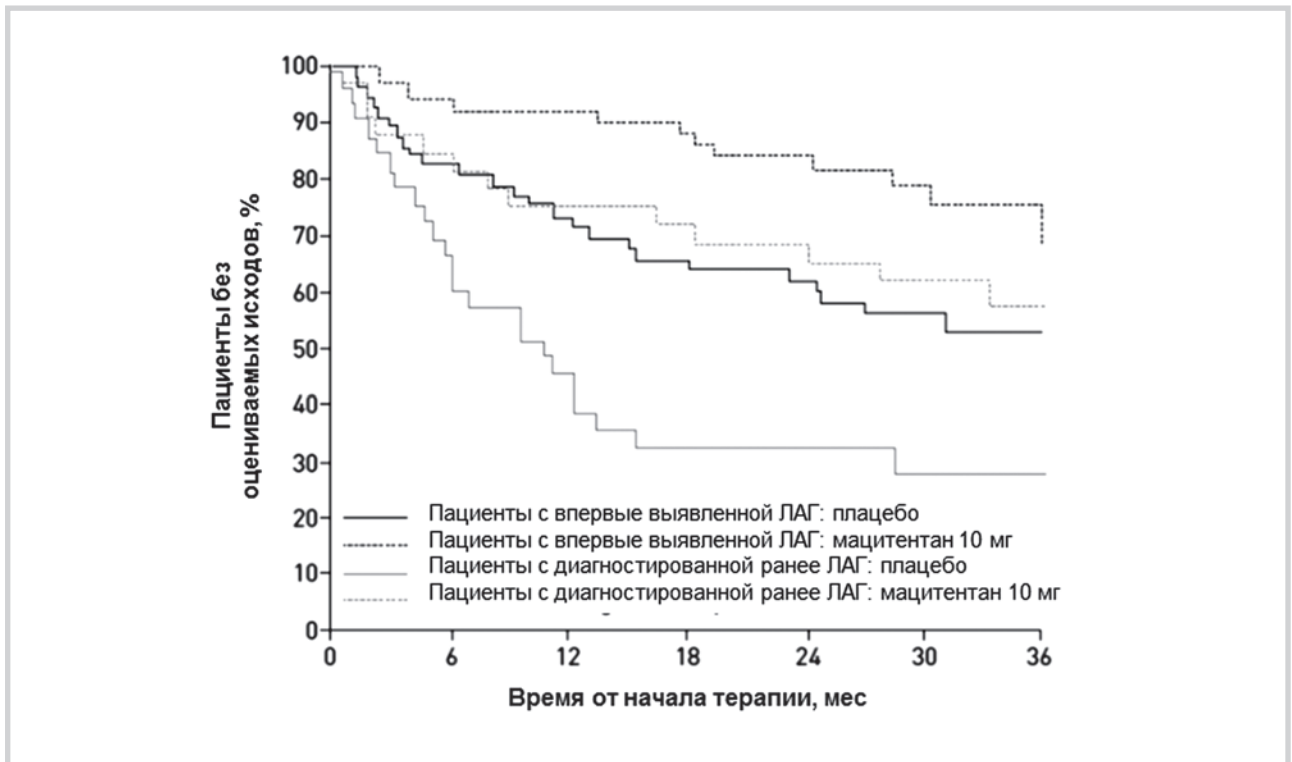


Рис. 4. Заболеваемость и смертность у пациентов с впервые выявленной и диагностированной ранее ЛАГ: мацитентан 10 мг по сравнению с плацебо.

рандомизированных пациентов с диагностированной ранее ЛАГ: мацитентан в дозе 10 мг ($n=177$) по сравнению с плацебо ($n=185$) приводил к снижению риска наступления «события» на 41% (ОР 0,59; $p=0,003$) (см. рис. 4).

Оценки для заболеваемости и смертности через 12 мес терапии составили 54,4% для когорты пациентов с впервые выявленной ЛАГ и 26,7% для когорты пациентов с диагностированной ранее ЛАГ. Оценки по Каплану—Мейеру для случаев смерти, обусловленной ЛАГ, и госпитализации по поводу ЛАГ через 12 мес составили 47,3% для когорты пациентов с впервые выявленной ЛАГ и 19,9% для когорты пациентов с диагностированной ранее ЛАГ.

Таким образом, несмотря на сопоставимую тяжесть заболевания на исходном этапе, естественное течение (в группе плацебо) заболевания у пациентов с впервые выявленной ЛАГ продемонстрировало более высокий риск возникновения «событий» заболеваемости/смертности, по сравнению с пациентами с диагностированной ранее ЛАГ. Мацитентан в дозе 10 мг статистически значимо улучшал отдаленные исходы в обеих когортах: у пациентов с впервые выявленной ЛАГ и у пациентов с диагностированной ранее ЛАГ — снижение заболеваемости/смертности и снижение риска смерти, обусловленной ЛАГ, и госпитализации по поводу ЛАГ. Неблагоприятный прогноз у пациентов с впервые выявленной ЛАГ подчеркивает важность раннего начала терапии ЛАГ.

Заключение

Мацитентан является новым двойным антагонистом рецепторов эндотелина ЕТА и ЕТВ и характеризуется осо-

быми физико-химическими свойствами, которые обеспечивают его более высокий уровень проникновения в ткани и улучшенные свойства связывания с рецепторами по сравнению с другими препаратами из этой группы.

Исследование SERAPHIN показало, что терапия новым АРЭ мацитентаном по сравнению с плацебо статистически значимо — на 45% (в дозе 10 мг) снижает риск возникновения «событий» заболеваемости и смертности. Высокая эффективность лечения мацитентаном в дозе 10 мг отмечается вне зависимости от наличия/отсутствия базовой специфической для ЛАГ терапии. Мацитентан значительно улучшает клинически важные исходы, включая результаты 6-MTX и ФК по ВОЗ. Мацитентан оказывает стойкий терапевтический эффект в отношении легочной гемодинамики. Мацитентан (в дозе 10 мг) статистически значимо снижает риск и частоту госпитализаций, связанных с ЛАГ, и уменьшает число дней, проведенных пациентами в стационаре. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, назофарингит и анемия. Мацитентан является эффективным препаратом терапии первого ряда для улучшения отдаленных исходов у пациентов как с впервые диагностированной ЛАГ, так и с ЛАГ, диагностированной ранее.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galiè N, Humbert M, Vachieri J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MAG, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 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). *Eur Respir J*. 2016;37:67-119. doi:10.1183/13993003.51032-2015
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014;4:4-24.
3. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R., Fratz R., Khanna D., Kurzuna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (25Suppl.):D42-50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Reeves JT, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-349. doi:10.7326/0003-4819-115-5-343
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Corder J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-163. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Sanchez MAJ, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;25(Suppl.):34-41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029
7. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JXJ, Weir EK. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S20-S31. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.018
8. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, Jones PL, Maitland ML, Michelakis ED, Morell NW, Newman JH, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Voelkel NF, Yuan JX-J, Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S10-S19. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.006
9. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-1619. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
10. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galiè N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S78-84. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.017
11. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111:3105-3111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486
12. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-1436. doi:10.1056/NEJMra040291
13. Ortega Mateo A, de Artiñano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol Res*. 1997;36:339-351. doi:10.1006/phrs.1997.0246
14. Raja SG. Review: Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: an overview. *Cardiovasc Ther*. 2010;28:e65-71. doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00158.x
15. Berti F, Rossoni G, Delia D, Villa LM, Buschi A, Trento F, Berti M, Tondo C. Nitric oxide and prostacyclin influence coronary vasomotor tone in perfused rabbit heart and modulate endothelin-1 activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22:321-326. doi:10.1097/00005344-199308000-00023
16. Pollock DM, Boesen EI, Black SM. Does targeting the lipophilic milieu provide advantages for an endothelin antagonist? *Mol Interv*. 2009;9:75-78. doi:10.1124/mi.9.2.6
17. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shen-nib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-1739. doi:10.1056/NEJM199306173282402
18. Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:407-415. doi:10.1183/09031936.00078207
19. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K, Marumo F. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993;91:1367-1373. doi:10.1172/jci116338
20. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, Pearson JD, Dashwood M, du Bois RM, Black CM, Leask A, Abraham DJ. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell*. 2004;15:2707-2719. doi:10.1091/mbc.E03-12-0902
21. Bolli MH, Boss C, Binkert C, Buchmann S, Bur D, Hess P, Iglars M, Meyer S, Rein J, Rey M, Treiber A, Clozel M, Fischli W, Weller T. The discovery of N-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *J Med Chem*. 2012;55:7849-7861. doi:10.1021/jm3009103
22. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A, Weller T, Bolli MH, Boss C, Buchmann S, Capeleto B, Hess P, Qiu C, Clozel M. Pharmacology of macitentan, an orally active

- tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327:736-745.
doi:10.1124/jpet.108.142976
23. Gatfield J, Grandjean CM, Sasse T, Clozel M, Nayler O. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2012;7.
doi:10.1371/journal.pone.0047662
24. Bruderer S, Aänismaa P, Homery M-C, Häusler S, Landskroner K, Sidharta PN, Treiber A, Dingemans J. Effect of cyclosporine and rifampin on the pharmacokinetics of macitentan, a tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *AAPS J*. 2012;14:68-78.
doi:10.1208/s12248-011-9316-3
25. Sidharta PN, van Giersbergen PLM, Halabi A, Dingemans J. Macitentan: entry-into humans study with a new endothelin receptor antagonist. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:977-984.
doi:10.1007/s00228-011-1043-2
26. Sidharta PN, van Giersbergen PLM, Dingemans J. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:1131-1138.
doi:10.1002/jcph.152
27. Pulido T, Adzerikho I, Channick R, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, Jansa P, Jing Z-C, Brun F-O, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-818.
doi:10.1056/NEJMoa1213917
28. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani H-A, Hunsche E, Jansa P, Le Brun F-O, Mehta S, Pulido T, Rubin LJ, Sastry BKS, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Galiè N. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail*. 2015;3:1-8.
doi:10.1016/j.jchf.2014.07.013
29. Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, Jansa P, Le Brun F-O, Mehta S, Perchenet L, Pulido T, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Rubin LJ. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J*. 2015;46:1711-1720.
doi:10.1183/13993003.00364-2015

Поступила 04.04.2016