

## Клинический случай длительной терапии мацитентаном у больной с идиопатической легочной гипертензией

О.А. АРХИПОВА, Т.В. МАРТЫНЮК, И.Е. ЧАЗОВА

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Россия

### Аннотация

В конце 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый неселективный блокатор рецепторов эндотелина мацитентан для патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии. Представленный клинический случай демонстрирует возможности применения мацитентана у больной с идиопатической легочной гипертензией, его способность влиять на клинический, гемодинамический и функциональный статус пациентов и замедлять прогрессирование заболевания.

*Ключевые слова:* идиопатическая легочная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, мацитентан.

## A clinical case of long-term macitentan therapy in a female patient with idiopathic pulmonary hypertension

O.A. ARKHIPOVA, T.V. MARTYNYUK, I.E. CHAZOVA

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

In late 2015, the Russian Federation registered the new non-selective endothelin receptor antagonist macitentan for the pathogenetic therapy of pulmonary arterial hypertension. The given clinical case demonstrates the possibility of using macitentan in a female patient with idiopathic pulmonary hypertension and its ability to affect the clinical, hemodynamic, and functional status of patients and to slow down the progression of the disease.

*Keywords:* idiopathic pulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, macitentan.

АК — антагонисты кальция  
АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина  
ВКГ — векторкардиография  
ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии  
ДЛА<sub>сп</sub> — среднее давление в легочной артерии  
ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия  
КПОС — катетеризация правых отделов сердца  
КДР — конечный диастолический размер  
КТ — компьютерная томография  
ЛА — легочная артерия  
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия  
ЛГ — легочная гипертензия  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление  
МНО — международное нормализованное отношение  
ОФП — острая фармакологическая проба  
ПЖ — правый желудочек

ПЗР — переднезадний размер  
ПП — правое предсердие  
РКИ — международное рандомизированное клиническое исследование  
РОГК — рентгенография органов грудной клетки  
СВ — сердечный выброс  
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии  
Т6МХ — тест с 6-минутной ходьбой  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФК — функциональный класс  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭТ — эндотелин  
ЭхоКГ — эхокардиография  
iNO — ингаляционный оксид азота  
NT-proBNP — N-концевой предшественник натрийуретического пептида  
SvO<sub>2</sub> — насыщение кислородом венозной крови

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) — тяжелое заболевание, приводящее к правожелудочковой недостаточности, которая очень быстро прогрессирует, приводит к развитию сердечной недостаточности и летальному исходу. За истекшие 10—15 лет отмечен значительный прогресс в лечении пациентов этой тяжелой категории. В клиническую практику внедрены лекарственные препараты специфической патогенетической терапии. В Российской Федерации в настоящее время одобрены к применению антагонисты рецепторов эндотелина (ЭТ) — АРЭ (бозентан и амбризентан), ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил), стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) и простаноид в ингаляци-

онной форме (илопрост). В декабре 2015 г. зарегистрирован еще один специфический для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) препарат мацитентан. Этот новый мощный пероральный препарат из класса АРЭ двойного действия создан для повышения эффективности и безопасности терапии за счет тканевой специфичности. Мацитентан, как и бозентан, является неселективным антагонистом рецепторов ЭТ А и В типов, однако, в отличие от бозентана имеет улучшенные физико-химические свойства, связанные с повышенным проникновением препарата в ткани. В экспериментальных моделях *in vivo* и на крысах показано, что мацитентан вызывает блокаду рецепторов ЭТ и снижение давления в легочной артерии

(ЛА) при применении дозы, в 10 раз меньшей, чем бозентан [1]. Данный эффект достигается благодаря тому, что молекула обладает высокой липофильностью, большей способностью связываться с рецепторами и большей биодоступностью при приеме внутрь.

Российский опыт применения мацитентана у больных ИЛГ до последнего времени преимущественно связан с участием в завершившемся недавно рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SERAPHIN.

Одна из таких пациенток Е., 1974 года рождения, наблюдалась в ФГБУ РК НПК МЗ РФ с июня 2002 г. Из анамнеза известно, что заболела весной 2001 г., зимой появилась одышка, которая прогрессивно нарастала. Летом 2001 г. отмечала одышку при умеренных физических нагрузках. При обследовании по месту жительства по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 103 мм рт.ст., установлен диагноз легочной гипертензии (ЛГ), однако назначения лекарственных препаратов не последовало. В ФГБУ РК НПК МЗ РФ впервые поступила в июне 2002 г. Во время первой госпитализации осуществлялся дифференциально-диагностический поиск с целью установления клинического диагноза (рис. 1). Для верификации ЛГ выполнены электрокардиография, фонокардиография, ортогональная ВКГ, РОГК, ЭхоКГ. КПОС не проводилась по техническим причинам.

Электрокардиография: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд/мин, признаки увеличения правого предсердия (ПП), признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ).

РОГК: легочные поля без свежих очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок не изменен, корни структуры, не расширены, диафрагма обычно

расположена, синусы свободны, кардиоторакальный индекс 40% (норма менее 50%), аорта уплотнена, развернута, не расширена, верхняя полая вена и непарная вена не расширены, количественные показатели ЛГ по верхней границе нормы.

Фонокардиограмма: признаки гипертензии в малом круге кровообращения и относительной недостаточности трикуспидального клапана. Ортогональная ВКГ: нарушение внутрижелудочкового проведения, признаки гипертрофии ПЖ.

ЭхоКГ: признаки дилатации ПП, гипертрофии и дилатации ПЖ (табл. 1). В связи с тем, что КПОС не выполнялась, ОФП с ингаляционным оксидом азота (iNO) выполнена неинвазивно под контролем ЭхоКГ с положительным результатом.

С целью установления клинического класса ЛГ выполнены компьютерная спирометрия, вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких, мультиспиральная КТ легких с контрастным усилением, УЗИ органов брюшной полости, тесты на ВИЧ-инфекцию и диффузные заболевания соединительной ткани. Данных, подтверждающих вторичные причины ЛГ, не выявлено, установлен диагноз: ИЛГ, ФК II (ВОЗ). Согласно рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ больным с положительной ОФП показан длительный прием препаратов из группы антагонистов кальция (АК) в высоких дозах. Пациентке назначен нифедипин по 40 мг/сут с последующим подбором дозы до 80–120 мг/сут под контролем артериального давления и варфарин для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 1,5–2,5.

На фоне назначенной терапии состояние значительно улучшилось, одышка практически не беспокоила. В сентябре 2009 г. больная повторно госпитализирована в стационар. При инструментальном обследовании отрица-

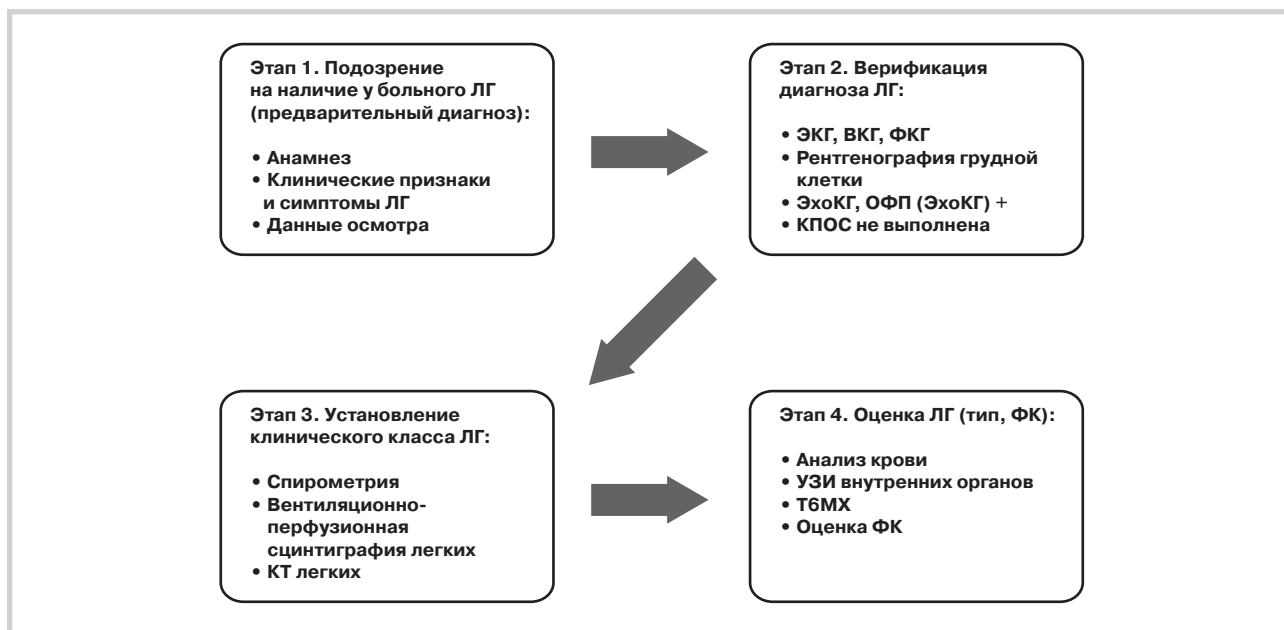


Рис. 1. Алгоритм диагностического поиска у пациентов с ЛГ (Российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ 2013 г.)

ЭКГ — электрокардиография; ВКГ — векторкардиография; РОГК — рентгенография органов грудной клетки; ОФП — острая фармакологическая проба; КПОС — катетеризация правых отделов сердца; КТ — компьютерная томография; ФК — функциональный класс; УЗИ — ультразвуковое исследование; Т6МХ — тест с 6-минутной ходьбой.

**Таблица 1. Данные ЭхоКГ в динамике**

Показатель	06.2002	09.2007	12.2008	06.2009	11.2010	09.2011	11.2012	10.2013	02.2014	11.2015
Ао, см	2,5	2,5	2,6	2,5	2,6	2,4	2,8	2,8	2,8	2,7
ЛП, см	2,3	2,4	2,3	2,6	2,9	3,2	2,9	2,9	2,8	3,2
КДР ЛЖ, см	3,9	4,0	3,6	4,3	4,7	4,8	5,0	5,0	4,8	4,9
ТМЖП, см	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
ТЗС ЛЖ, см	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
S ПП, см <sup>2</sup>	20	20	21	10,8	11,1	10,2	11,0	10	10,5	14
ПЗР ПЖ, см	3,2	3,4	3,8	3,3	3,2	2,8	2,4	2,4	2,3	2,3
ТПС ПЖ, см	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
СДЛА, мм рт.ст.	110	86	80	46	48	38	41	40	38	38
Ствол ЛА, см	3,3	3,2	2,9	2,7	2,5	2,6	2,7	2,7	2,4	2,6
ТР, степень	II	I—II	II	0—I	I	0—I	I	I	0—I	I
ЛР, степень	I	I	I	0	I	0	I	I	0—I	0—I

*Примечание.* Ао — аорта; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС — толщина задней стенки; ПЗР — переднезадний размер; ТПС — толщина передней стенки; ТР — трикуспидальная регургитация; ЛР — легочная регургитация.

**Таблица 2. Данные КПОС в динамике**

Показатель	Норма	09.2007	12.2008	06.2009
СДЛА, мм рт.ст.	<25 (сред- нее)	48	49	26
СД ПП, мм рт.ст.	2—6	6	1	1
ДЗЛА, мм рт.ст.	6—15	4	8	1
SvO <sub>2</sub> , %	60—80	60	79	74
СВ, л/мин	4,0—8,0	4,8	4,4	4,9
ЛСС, дин·с/см <sup>5</sup>	<240	970	1253	720

тельной динамики не зарегистрировано. По данным ЭхоКГ, СДЛА снизилось со 110 до 86 мм рт.ст., размеры желудочков сердца и диаметра ЛА находились в пределах погрешности, связанной с проведением исследования (табл. 1). Пациентки впервые выполнена КПОС: среднее давление в легочной артерии (ДЛА<sub>ср</sub>) составило 48 мм рт.ст., среднее давление в ПП по верхней границе нормы, давление заклинивания ЛА (ДЗЛА), насыщение кислородом венозной крови (SvO<sub>2</sub>) и сердечный выброс (СВ) находились в пределах нормы, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) повышено в 4 раза (табл. 2). Выполнена ОФП с iNO: ДЛА<sub>ср</sub> снизилось более чем на 10 мм рт.ст. с абсолютным значением ниже 40 мм рт.ст., СВ при этом не снизился. Данные изменения свидетельствовали о сохранении у пациентки вазореактивности и обуславливали продолжении терапии АК [2]. Вместе с тем в Т6МХ отмечено небольшое уменьшение пройденного расстояния на 11 м по сравнению с тестом от 2002 г. Исходно и к концу теста обращала внимание тенденция к тахикардии; пациентка отмечала, что ее ограничивало не столько нарастающее одышка, сколько появление сердцебиения. Таким образом, нами констатированы снижение функциональной способности, повышение ФК до III (ВОЗ).

Пациентке рекомендовано выполнение немедикаментозных мероприятий: избегать чрезмерной физической нагрузки, которая приводит к появлению клинических симптомов (одышка, сердцебиение, головокружение, боли в грудной клетке и т.д.); избегать авиаперелетов

и нахождения в высокогорной местности; психоэмоциональных стрессов; необходимо применение надежных негормональных методов контрацепции с целью недопущения беременности, проведение профилактики инфекционных заболеваний, включая вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции. Нифедипин заменен фелодипином в дозе 15 мг/сут в надежде на менее выраженное влияние на ЧСС, к терапии добавлен β-блокатор небиволлол (5 мг/сут) и рекомендовано продолжение приема варфарина с поддержанием целевого МНО 1,5—2,5.

Спустя примерно год после выписки пациентка стала отмечать увеличение выраженности одышки, что приводило к снижению толерантности к физическим нагрузкам. Во время госпитализации в декабре 2008 г. по данным ЭхоКГ в сравнении с результатами от 2007 г. выявлено увеличение ПЗР ПЖ, уменьшение КДР ЛЖ за счет сдавливания ЛЖ дилатированным ПЖ, увеличение выраженности относительной недостаточности трикуспидального клапана; несколько уменьшились СДЛА и диаметр ствола ЛА. С целью объективизации выявленных изменений была выполнена КПОС: отмечено снижение в пределах нормы среднего давления в ПП; ДЛА<sub>ср</sub>, SvO<sub>2</sub> и СВ без клинически значимой динамики; обращал внимание прирост ЛСС на 283 дин·с/см<sup>5</sup>. Сокращение пройденного в Т6МХ пути по сравнению с тестом от 2007 г. достигло 36 м.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ (рис. 2) при наличии эффекта ускользания действия АК нами рассматривался вопрос назначения специфической для ЛАГ монотерапии.

В тот период ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ как один из 151 центров в 39 странах был включен в международное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) SERAPHIN по оценке влияния мацитентана на заболеваемость и смертность больных с ЛАГ [3]. Это наиболее крупное и продолжительное РКИ, проведенное у пациентов с ЛАГ за последние годы с включением 742 больных за период с мая 2008 г. до декабря 2009 г. и длительностью от 1 года до 4,5 лет для первого рандомизированного больного. В отличие от других исследований, в которых основным критерием оценки («первичной конечной точкой») преимущественно являлся Т6МХ, в SERAPHIN оценивали время до развития первого оцениваемого исхода:

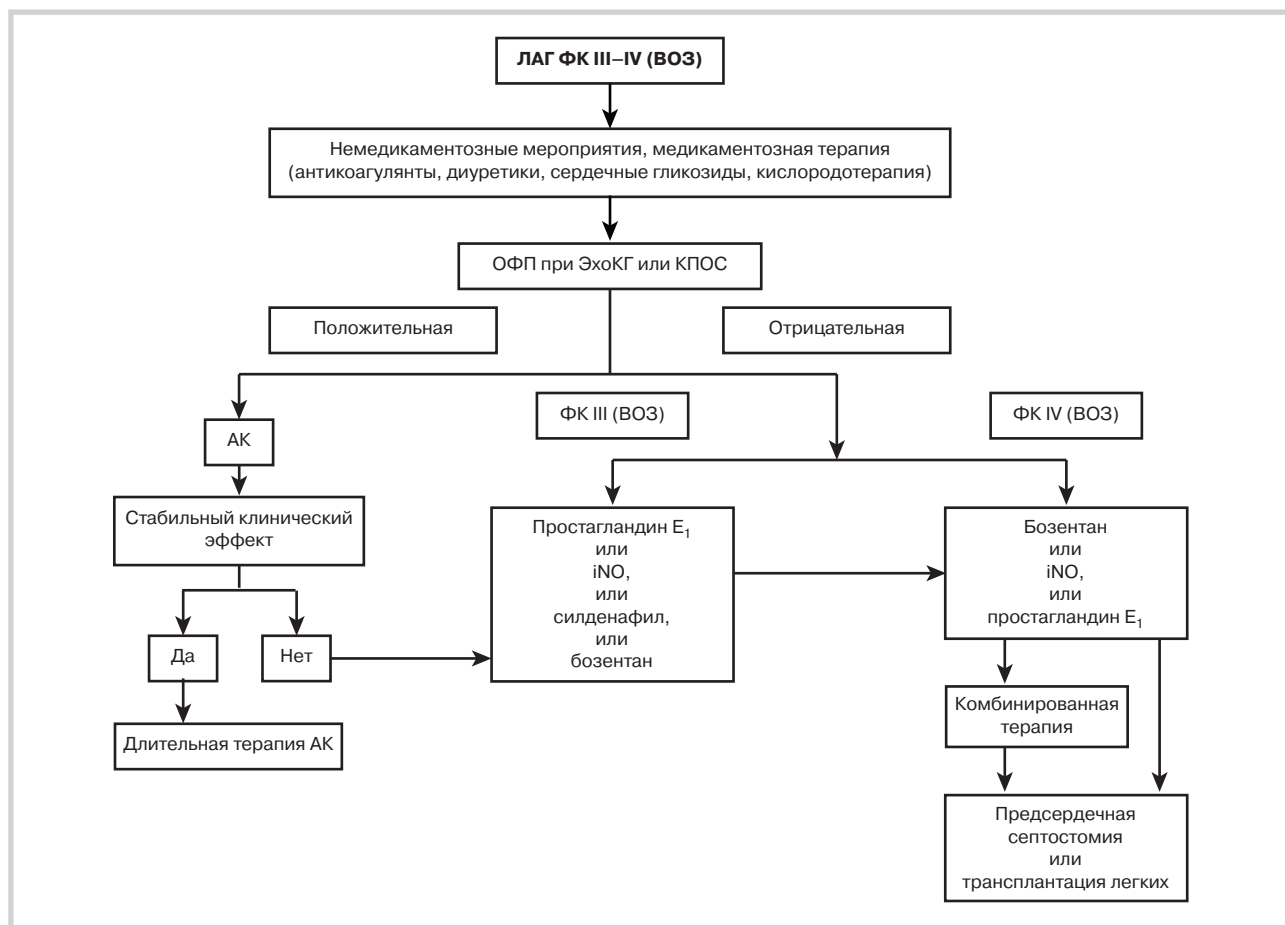


Рис. 2. Алгоритм лечения больных с ЛАГ ФК III—IV (ВОЗ).

смерть или предсердная септостомия или трансплантация легких, или потребность в назначении простаноидов (внутривенно или подкожно), или клиническое ухудшение в виде потребности назначения другого специфического для ЛАГ препарата, или потребность в применении диуретиков внутривенно.

Критериями включения служили возраст больных старше 12 лет, наличие верифицированного, включая КПОС, диагноза ЛАГ: ИЛГ; наследуемой ЛАГ; ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов; ЛАГ, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией или развившейся после хирургической коррекции врожденного порока сердца (системно-легочный шунт). Пациенты должны были проходить расстояние в Т6МХ >50 м и иметь ФК II—IV (ВОЗ). Сопутствующая терапия предполагала прием в стабильной дозе на протяжении не менее 3 мес до включения препаратов из групп ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа или простаноидов (ингаляционные и пероральные формы), АК, а также L-аргинин. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения мацитентана 3 мг ( $n=250$ ) или 10 мг ( $n=242$ ), или плацебо ( $n=250$ ) 1 раз в сутки. В рамках подисследования у ряда больных через 6 мес от начала лечения проводилась повторная катетеризация правых отделов сердца. Динамическое наблюдение за больными на фоне терапии мацитентаном или плацебо осуществлялось до развития «первичной конечной точки», после чего пациенты с нефаталь-

ным клиническим ухудшением завершали участие в двойном слепом исследовании и включались в открытое наблюдение с приемом мацитентана в дозе 10 мг. Больные без признаков клинического ухудшения продолжали наблюдаться в рамках двойного слепого исследования. Все случаи клинического ухудшения ЛАГ рассматривались центральным оценочным комитетом для решения вопроса о переводе больных в открытое наблюдение и включали совокупность 3 критериев: уменьшение пройденного в Т6МХ расстояния на 15% и более по сравнению с исходным + ухудшение клинической симптоматики ЛАГ (увеличение ФК, появление признаков декомпенсации ПЖ) + потребность в дополнительной терапии.

Пациентка соответствовала критериям включения и, учитывая сложности лекарственного обеспечения по месту жительства, дала согласие на участие в РКИ. В дополнение к подобранной ранее терапии ей был назначен, как стало ясно впоследствии, мацитентан (10 мг/сут.).

Во время пребывания в стационаре в июне 2009 г. пациентка отметила уменьшение выраженности одышки и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. По данным ЭхоКГ констатирована положительная динамика в виде уменьшения выраженности гипертрофии и дилатации ПЖ, СДЛА, диаметра ствола ЛА; нормализации площади ПП и размера ЛЖ (см. табл. 1).

В ходе РКИ проводилась оценка уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP). Исходно он оказался повышен до 780 пг/мл,

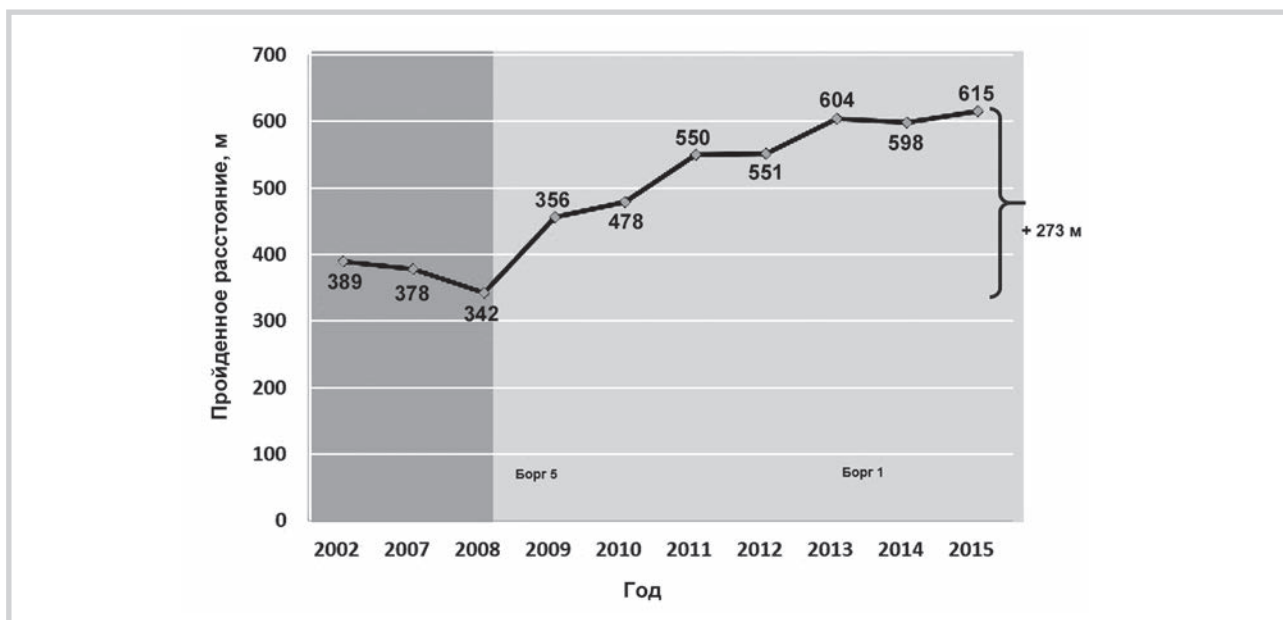


Рис. 3. Результаты Т6МХ в динамике.

Переменные	Низкий риск < 5%	Промежуточный риск 5–13%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки недостаточности ПЖ	Нет	Нет	Да
Прогрессирования заболевания	Нет	Низкая скорость	Высокая скорость
Синкопе	Нет	Редкие	Повторяющиеся
ФК (ВОЗ)	I-II	III	IV
Т6МХ, м	> 440	165 – 440	< 165
Кардиопульмональный нагрузочный тест	Макс. потребление O <sub>2</sub> > 15 мл/кг/мин; вентиляционный эквивалент для CO <sub>2</sub> < 36	Макс. потребление O <sub>2</sub> 11–15 мл/кг/мин; вентиляционный эквивалент для диоксида углерода 35–44,9	Макс. потребление O <sub>2</sub> < 11 мл/кг/мин; вентиляционный эквивалент для диоксида углерода > 45
Уровень BNP / NT-proBNP	BNP < 50 нг/л NT-proBNP < 300 нг/л	BNP 50–300 нг/л NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP > 300 нг/л NT-proBNP > 1400 нг/л
Инструментальные методы	S ПП < 18 см <sup>2</sup> ; Выпот – нет	S ПП 18–26 см <sup>2</sup> ; Выпот – нет/миним.	S ПП > 26 см <sup>2</sup> ; Выпот – есть
Гемодинамические показатели	Д ПП < 8 мм рт.ст.; СИ ≥ 2,5 л/мин/м <sup>2</sup> ; S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> > 65%	Д ПП 8–14 мм рт.ст.; СИ 2,0–2,4 л/мин/м <sup>2</sup> ; S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> 60–65%	Д ПП > 14 мм рт.ст.; СИ < 2,0 л/мин/м <sup>2</sup> ; S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> < 60%

Рис. 4. Оценка риска летального исхода за ближайший год у больных с ЛАГ.

спустя 2 мес снизился в 2 раза, а с марта 2011 г. находится в пределах нормы.

Пациентка приняла участие в подисследовании с целью оценки параметров центральной гемодинамики. Спустя 6 мес терапии по данным КПОС зарегистрировано

снижение ДЛА<sub>ср</sub> практически до нормы, значительное уменьшение ЛСС (см. табл. 2).

При оценке функциональной способности отмечено снижение ФК ЛГ до I (ВОЗ). Прирост расстояния, пройденного в Т6МХ, составил 114 м, при этом выраженность



одышки по Боргу уменьшилась с 5 до 3 баллов. В целом в РКИ в группе пациентов, получающих мацитентан 10 мг, спустя 6 мес отмечался прирост пройденного расстояния на 22 м по сравнению с таковым в группе плацебо, у 22% снизился ФК (ВОЗ). «Первичная конечная точка» достигнута лишь у 31,4%.

Терапия мацитентаном у пациентки была безопасной и хорошо переносилась, отсутствовали побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются назофарингит (14%) и головная боль (13,5%). Уровень гемоглобина и печеночных трансаминаз находился в пределах нормы.

В дальнейшем пациентка ежегодно обследовалась в клинике. Данные ЭхоКГ демонстрируют стойкий клинический эффект терапии, все показатели находятся в пределах нормы, за исключением небольшого повышения СДЛА. В Т6МХ пациентка демонстрировала высокую толерантность к физическим нагрузкам, соответствующую возможностям здорового человека (рис. 3).

Согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ (2015 г.) тактика ведения пациентов определяется на основании оценки риска летального исхода за ближайший год (рис. 4) [4]. При достижении целей терапии, заключенных в левом столбце, риск летального исхода составляет менее 5%. У пациентки на момент последнего визита в ноябре 2015 г. нет кли-

нических признаков прогрессирования заболевания, недостаточности кровообращения, синкопальных состояний, расстояние в Т6МХ составляет более 440 м, ФК I (ВОЗ), уровень NT-proBNP менее 300 пг/мл, при спирометрии в феврале 2015 г. максимальное потребление кислорода более 15 мл/кг/мин, вентиляционный эквивалент для оксида углерода менее 36. По данным ЭхоКГ, площадь ПП менее 18 см<sup>2</sup>, выпота в полости перикарда нет; КПОС уже в июне 2009 г. продемонстрировала давление в ПП менее 8 мм рт.ст., сердечный индекс более 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, насыщение кислородом крови из ЛА более 65%.

Таким образом, у пациентки на фоне длительной терапии мацитентаном 10 мг/сут достигнуты и в течение 8 лет сохраняются признаки благоприятного прогноза, что обосновывает продолжение выбранной тактики лечения с последующим контролем спустя каждые 6—12 мес или в случае клинического ухудшения.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует возможности нового неселективного АРЭ мацитентана эффективно влиять на клинический, гемодинамический и функциональный статус пациентов, замедлять прогрессирование заболевания и снижать смертность, что открывает широкие возможности его клинического применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Мацитентан: эволюция класса антагонистов рецепторов эндотелина для повышения эффективности и безопасности лечения легочной артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2013;2:15-26.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23.
3. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):865-866. doi:10.1056/NEJMoa1213917
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:903-975. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

Поступила 05.07.2016