

Комбинированная терапия – новый стандарт лечения легочной артериальной гипертензии

С.Н. АВДЕЕВ¹, Н.А. ЦАРЕВА¹, И.Р. ГАЙСИН²

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Аннотация

К настоящему времени получены убедительные доказательства, что комбинированная терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) специфическими препаратами позволяет значительно замедлить прогрессирование ЛАГ. Поэтому в современных рекомендациях комбинированная терапия уже рассматривается как стандарт лечения для существенной доли пациентов с умеренно-тяжелыми и тяжелыми формами ЛАГ. Однако качество жизни и долгосрочный прогноз пациентов, получающих комбинированную терапию, должны стать объектом дальнейших исследований. Проведение будущих исследований является абсолютно необходимым для выявления наиболее оптимальной стратегии терапии пациентов с ЛАГ, таких как начальная комбинированная терапия или быстрая последовательная комбинированная терапия, двойные или тройные комбинации, а также изучение новых сигнальных путей ЛАГ, которые могут стать мишенями для новых специфических препаратов в лечении ЛАГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, специфическая терапия, комбинированная терапия.

Combination therapy is a new standard for treatment of pulmonary arterial hypertension

S.N. AVDEEV¹, N.A. TSAREVA¹, I.R. GAISIN²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

At present, compelling evidence has been obtained that combined therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH) with specific drugs can significantly slow progression of PAH. Therefore, in current guidelines combination therapy is already considered as standard treatment for a significant proportion of patients with moderately severe and severe forms of PAH. However, the quality of life and long-term prognosis of patients receiving combination therapy, should be the object of further research. The future research is absolutely necessary to identify the most optimal strategy of treatment of patients with PAH, such as initial combination therapy or rapid sequential combination therapy, double or triple combinations as well as exploring new signaling pathways PAH, which can become targets for new specific drugs PAH.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, specific therapy, combination therapy.

АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДЛАСр – среднее давление в легочной артерии

ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия

ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

6-МТХ – 6-минутный тест с ходьбой

ОР – отношение рисков

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СИ – сердечный индекс

ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Легочная гипертензия (ЛГ) – клинический синдром, объединяющий состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризующийся повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и ведущий к развитию правожелудочковой недостаточности, которая нередко заканчивается смертью пациентов [1, 2]. Гемодинамически ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) в покое выше 25 мм рт. ст. [1, 2]. Однако если говорить о легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), то это более узкое понятие – клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения ДЛАСр, таких как заболевания легких, левого желудочка, хроническая тромбоэмболия легочной артерии и т.д., в том числе редкие заболевания [3].

В клинической классификации ЛГ выделяют 5 групп в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических механизмов развития. ЛАГ относится к 1-й группе

ЛГ, она может быть идиопатической (ИЛАГ) или ассоциироваться с другими патологическими процессами, такими как болезни соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка и др.), врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и прием некоторых лекарственных средств [4].

ЛАГ считается орфанным заболеванием, распространенность, по данным разных исследований, варьирует от 15–20 до 52 пациентов на 1 млн населения [5]. С клинической точки зрения ЛАГ характеризуется одышкой при физической нагрузке, ограничением физической работоспособности, развитием отеков, обмороками, сопровождается развитием прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности и риском преждевременной смерти пациентов [5, 6]. Несмотря на появление ряда международных и отечественных рекомендаций, а также определенных успехов в медикаментозной терапии, долгосрочный прогноз пациентов с ЛАГ оста-

ется достаточно плохим [7–10]. Согласно данным, полученным на основе крупных национальных регистров ЛАГ, годовичная летальность больных с ИЛАГ и семейной/наследственной ЛАГ составляет около 15% [7], а у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), достигает 30% [8].

Лекарственная терапия ЛАГ

В настоящее время во всем мире применяется несколько классов патогенетической терапии специфическими препаратами ЛАГ, направленных на ключевые звенья патогенеза ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, селективные агонисты простаглицлиновых рецепторов [1, 2].

Специфическая терапия ЛАГ позволила изменить прогноз пациентов с ЛАГ [3, 6]. Эти результаты представлены в масштабных исследованиях, основанных на анализе крупнейших национальных регистров ЛАГ (американский регистр REVEAL и национальный французский регистр) [6, 11]. Согласно полученным данным, 3-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ с начала применения монотерапии, в частности класса АРЭ, составила около 75%, тогда как до появления данного вида терапии она составляла всего лишь 47% [6]. Что же касается такой важной прогностической составляющей, как 5-летняя выживаемость, то она выросла с 36 до 65% [11].

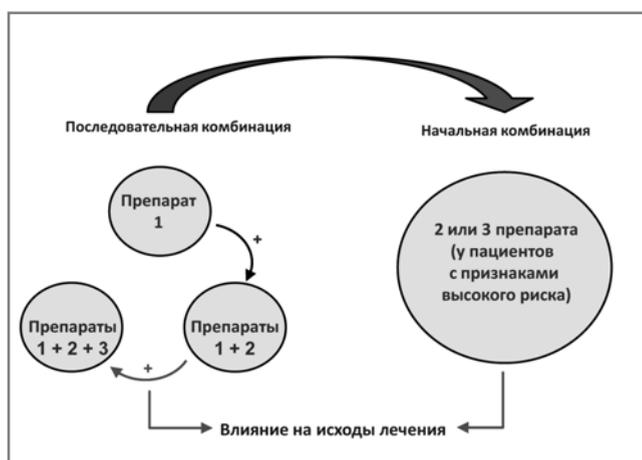
Рандомизированные клинические исследования (РКИ), выполненные в последнее десятилетие, также продемонстрировали, что терапия данными специфическими препаратами ЛАГ приводит к улучшению выживаемости больных [12, 13], повышению переносимости физических нагрузок, улучшению параметров гемодинамики [14, 15] и удлинению времени до клинического ухудшения пациентов [16, 17]. Накопленный опыт в реальной клинической практике, в том числе и отечественный, также положительно оценивает эффективность новых препаратов для терапии пациентов с ЛАГ [18, 19].

Комбинированная терапия (одновременное использование 2 и более классов препаратов) ЛАГ

Комбинированная терапия (одновременное использование 2 и более классов препаратов) в настоящее время успешно используется для терапии таких заболеваний, как системная артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др. [20–22]. Комбинированная терапия для лечения больных ЛАГ привлекательна и с той стороны,

что три известные сигнальные системы, вовлеченные в патогенез ЛАГ («путь» простаглицлина, «путь» эндотелина и «путь» оксида азота), являются потенциальными мишенями для существующих лекарственных препаратов в терапии ЛАГ [23, 24].

Несмотря на то, что ранние небольшие исследования по изучению комбинированной терапии не показали достоверных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [25, 26], последующие работы, в том числе и более масштабные, сегодня позволяют уверенно говорить о высокой эффективности комбинаций специфических препаратов ЛАГ [27, 28]. В настоящий момент накоплен значительный отечественный и зарубежный опыт, убедительно доказывающий несомненный эффект комбинированной терапии [29–31]. Комбинированная терапия может назначаться последовательно – последовательная комбинированная терапия, или с самого начала лечения – начальная комбинированная терапия (см. рисунок).



Стратегии комбинированной терапии.

Последовательная комбинированная терапия ЛАГ

Последовательная комбинированная терапия – наиболее широко применяемая стратегия как в РКИ, так и в клинической практике (добавление 2-го, а затем 3-го препаратов к монотерапии при недостаточном клиническом эффекте или при ухудшении) [1, 2]. Структурированная проспективная программа для оценки клинической адекватности терапии получила название целевой терапии – терапевтическая стратегия, при которой используются известные прогностические показатели, рассматриваемые как «мишени» терапии. Усиление объема терапии ЛАГ зависит от риска годичной летальности для конкретного пациента, и чем выше риск (более 10%), тем более агрессивной должна быть терапия [1, 2]. Стратификация риска включает набор клинико-инструментальных, а также лабораторных исследований, четко обозначенных в современных отечественных и зарубежных руководствах по диагностике и лечению ЛАГ [1, 2] (табл. 1). Лечение считается адекватным только при достижении всех целевых показателей. При реализации стратегии целевой терапии используются разные мишени – I и II функциональные классы (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), почти полная нормализация сердечного индекса (СИ) в покое и/или сыровоточного уровня NT-proBNP в плазме крови. В недавно проведенных исследованиях подтвержден лучший прогноз у больных, у которых эти цели достигнуты [8–10]. Рекомендации и дока-

Сведения об авторах и контактная информация:

Авдеев Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, e-mail: serg_avdeev@list.ru; тел/факс: 8(495)708-35-76

Царева Наталья Анатольевна – к.м.н., доцент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; зав. лаб. интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, e-mail: n_tsareva@mail.ru; тел/факс: 8(495)708-35-76

Гайсин Ильшат Равилевич – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: igaisin@mail.ru; тел.: 8(3412)68-04-56

Таблица 1. Оценка риска больных ЛАГ

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5–10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки ХСН	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие	Повторные
ФК	I, II	III	IV
Дистанция в 6-МТХ	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиопульмональный тест	VO ₂ пик > 15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ < 36 л/мин	VO ₂ пик 11–15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ 36–44,9 л/мин	VO ₂ пик < 11 мл/мин/кг VE/VCO ₂ > 45 л/мин
BNP/ NT-proBNP	BNP < 50 нг/мл/ NT-proBNP < 300 нг/мл	BNP 50–300 нг/мл/ NT-proBNP 300–1400 нг/мл	BNP 50–300 нг/мл/ NT-proBNP > 1400 нг/мл
ЭхоКГ /КТ/МРТ	Площадь ПП <18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	Площадь ПП 18–26 см ² Небольшой перикардиальный выпот	Площадь ПП >26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП < 8 мм рт. ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м ² SvO ₂ > 65%	ДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	ДПП > 14 мм рт. ст. СИ < 2,0 л/мин/м ² SvO ₂ < 60%

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; 6-МТХ – 6-минутный тест с ходьбой; VO₂ пик – пиковое потребление кислорода; VE – минутная вентиляция; VCO₂ – продукция углекислоты; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ЭхоКГ – эхокардиография; КТ/МРТ – компьютерная/ магниторезонансная томография; ПП – правое предсердие; ДПП – давление в правом предсердии; СИ – сердечный индекс; SvO₂ – насыщение смешанной венозной крови.

зательства использования специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ при начальной и последующей комбинированной терапии ЛАГ в соответствии с ФК по ВОЗ приведены в табл. 2 и 3 [1, 2].

В большинстве исследований, в которых оценивалась эффективность последовательной комбинированной терапии ЛАГ, по сути, изучали вопрос, является ли воздействие на два-три патогенетических «пути» развития ЛАГ более рациональным, чем влияние только на один из этих «путей» [9, 10]. В двух недавних мета-анализах подтверждено, что назначение комбинированной специфической терапии ЛАГ приводит к снижению относительного риска клинического ухудшения на 35–40% по сравнению с монотерапией [32, 33]. Эти данные усиливают степень обоснованности клинических рекомендаций о переходе к комбинированной терапии при недостаточном клиническом ответе пациентов с ЛАГ, получающих монотерапию, до уровня доказательности IA [1, 2]. Однако различные комбинации специфических препаратов ЛАГ могут быть не равнозначными по эффективности и безопасности. Комбинации, исследованные у пациентов с ЛАГ в РКИ, представлены в табл. 4.

Добавление прогестероидов к АРЭ и/или ИФДЭ-5

Добавление неадренергических прогестероидов к АРЭ и/или ИФДЭ-5 было изучено в семи проспективных РКИ. В исследовании STER проводилось сравнение комбинированной терапии ингаляционным илопростом и бозентаном с монотерапией бозентаном у 67 пациентов с ЛАГ (из них 55% с ИЛАГ) [34]. По сравнению с монотерапией комбинация привела к улучшению физической работоспособности (прирост дистанции в 6-минутном тесте с ходьбой [6-МТХ] на 26 м, $p=0,051$), снижению ФК по ВОЗ (на 1 класс у 34%

больных, $p=0,002$) и удлинению времени до клинического ухудшения ($p=0,022$). Однако в исследовании COMBI, имевшем сходный дизайн, не удалось показать преимущества комбинированной терапии по влиянию на показатель 6-МТХ, что объясняется малой выборкой пациентов для исследования ($n=40$), хотя можно отметить, что улучшение дистанции в 6-МТХ чаще наблюдалось у пациентов, принимавших комбинацию препаратов [26]. Разочаровывающие результаты также получены в двух исследованиях, в которых таблетированный трепростинил добавляли к АРЭ или ИФДЭ-5 или к их комбинации [35, 36]. С другой стороны, добавление ингаляционного трепростинила к АРЭ или ИФДЭ-5 приводило к достоверному приросту дистанции в 6-МТХ к 12-й неделе терапии (+20 м, $p=0,0004$), а также к улучшению качества жизни и снижению сывороточных уровней NT-proBNP [37].

В недавно опубликованном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом, проводимом в параллельных группах исследовании GRIPHON ($n=1156$) терапия селективным агонистом рецепторов простаглицина селексипагом привела к снижению риска клинического ухудшения на 40% [38]. Среди больных ЛАГ, включенных в это исследование, фоновую терапию АРЭ, ИФДЭ-5 или комбинацией этих препаратов получали 15, 32 и 33% соответственно, и ответ на терапию селексипагом у них не отличался от того, что был отмечен у «наивных» пациентов.

Добавление АРЭ к ИФДЭ-5 или прогестероидам

В настоящее время в реальной клинической практике при лечении ЛАГ наиболее часто используется комбинация АРЭ и ИФДЭ-5 [23]. Особого внимания заслуживают ре-

Таблица 2. Рекомендации по начальной комбинированной лекарственной терапии у больных ЛАГ (группа I)

Лечение	Класс ^a и уровень ^b					
	ФК по ВОЗ					
	II		III		IV	
Амбризентан + тадалафил ^d	I	B	I	B	IIb	C
Другие АРЭ + ИФДЭ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Бозентан + силденафил + в/в эпопростенол	–	–	IIa	C	IIa	C
Бозентан + в/в эпопростенол	–	–	IIa	C	IIa	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + п/к трепростинил			IIb	C	IIb	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + в/в простациклин			IIb	C	IIb	C

Примечание. Здесь и в табл. 3: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; а – класс рекомендаций; b – уровень доказательств; d – время до клинического ухудшения как основной конечный показатель в рандомизированных контролируемых исследованиях или лекарства, снижающие общую летальность (установленные проспективно); в/в – внутривенные, п/к – подкожные инъекции.

Таблица 3. Рекомендации по последовательной комбинированной лекарственной терапии ЛАГ (группа I)

Лечение	Класс ^a и уровень ^b					
	ФК по ВОЗ					
	II		III		IV	
Добавление мацитентана к силденафилу	I	B	I	B	IIa	C
Добавление риоцигуата к бозентану	I	B	I	B	IIa	C
Добавление селексипага к АРЭ и/или ИФДЭ-5 ^d	I	B	I	B	IIa	C
Добавление силденафила к эпопростенолу	–	–	I	B	IIa	B
Добавление ингаляционного трепростинила к силденафилу или бозентану	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Добавление ингаляционного илопроста к бозентану	IIb	B	IIb	B	IIb	B
Добавление тадалафила к бозентану	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Добавление амбризентана к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Добавление бозентана к эпопростенолу	–	–	IIb	C	IIb	C
Добавление бозентана к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Добавление силденафила к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Добавление риоцигуата к силденафилу или другим ИФДЭ-5	III	B	III	B	III	B

зультаты, полученные в исследовании SERAPHIN – многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом, проводимом в параллельных группах исследовании фазы III, определяемом событиями (с событийным дизайном), направленном на оценку влияния мацитентана на заболеваемость и летальность у пациентов с ЛАГ ($n=40$) [39]. Терапия мацитентаном в дозе 3 мг привела к снижению события заболеваемости/летальности на 30% [отношение риска (ОР) 0,70; 97,5% доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,96; $p=0,01$], а терапия мацитентаном в дозе 10 мг – к снижению заболеваемости/летальности на 45% (ОР 0,55; 97,5% ДИ 0,39–0,76; $p<0,001$). У пациентов с фоновой терапией (61% пациентов принимали ИФДЭ-5) мацитентан в дозе 10 мг обеспечил снижение риска заболеваемости и летальности на 38% по сравнению с группой плацебо. Лечение мацитентаном в дозе 3 мг дало снижение риска 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 ИФДЭ-5). Большой набор дан-

ных исследования SERAPHIN убедительно показывает первый положительный эффект комбинированной терапии мацитентаном и ИФДЭ-5.

В другом крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы IV COMPASS-2 ($n=334$) не удалось показать различия между комбинацией бозентана и силденафила и монотерапией силденафилом по влиянию на события заболеваемости/летальности. Однако комбинация имела преимущество по влиянию на физическую выносливость, что проявилось в приросте дистанции в 6-MTX к 16-й неделе по сравнению с монотерапией (+22 м, $p=0,01$) [40]. Несовпадение результатов исследований COMPASS-2 и SERAPHIN может быть связано с различиями в их дизайне, популяциях пациентов, выбором препаратов и взаимодействием препаратов (бозентан приводит к снижению концентраций силденафила и тадалафила в плазме крови). Также важно отметить, что в исследовании COMPASS-2 «потеряны» многие пациенты в связи с их преждевременным выбыванием из исследования до воз-

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные комбинированной терапии ЛАГ

Исследование	Длительность	Число больных	Препараты	Данные по эффективности	Данные по безопасности
STEP	12 нед	Илопрост ($n=34$) Плацебо ($n=33$)	Исходно бозентан (≥ 4 мес) + ингаляционный илопрост vs плацебо	Улучшение дистанции 6-МТХ на фоне комбинации по сравнению с плацебо (~26 м; $p=0,051$)	Прекращение терапии из-за НЯ: 1 в группе илопроста, 1 в группе плацебо
COMPASS-1	4–6 нед	Силденафил ($n=45$)	Исходно бозентан (≥ 12 нед) + силденафил 25 мг	Снижение ЛСС (в среднем на 15%; $p<0,0001$) Снижение ОЛС (в среднем на 13%)	Нет различий по числу НЯ, 0% серьезных НЯ в исследовании
BREATHE-2	16 нед	Бозентан ($n=22$) Плацебо ($n=11$)	Исходно эпростенол (2 дня) + бозентан vs плацебо	Снижение ОЛС (в среднем на 36,3% vs плацебо 22,6%; $p=0,08$) Недостовверный тренд улучшения гемодинамических параметров	Прекращение терапии из-за НЯ: 2 пациента по 1-му в каждой группе
PACES	16 нед	Силденафил ($n=134$) Плацебо ($n=133$)	Исходно эпростенол (≥ 3 мес) + силденафил vs плацебо	Улучшение дистанции 6-МТХ (~29,8 м; $p<0,001$) Клиническое ухудшение у 6,2% пациентов группы силденафила vs 19,5% пациентов группы плацебо ($p=0,002$)	Прекращение терапии из-за НЯ: 14(11%) пациентов в группе плацебо и 7(5%) пациентов в группе силденафила
PHIRST	16 нед	Исходно без лечения + тадалафил ($n=74$) vs исходно без лечения + плацебо ($n=37$) vs исходно бозентан + тадалафил ($n=87$) vs исходно бозентан + плацебо ($n=45$)	Исходно без лечения или исходно бозентан + тадалафил или плацебо	Улучшение дистанции 6-МТХ в группе тадалафила на 44 м ($p<0,01$) у пациентов, исходно не получавших терапии	Прекращение терапии из-за НЯ: 16%; нет различий между группами
TRIUMPH-1	12 нед	Ингаляционный трепростинил ($n=115$) Плацебо ($n=120$)	Бозентан (70%) или силденафил (30%) + ингаляционный трепростинил или плацебо	Улучшение дистанции 6-МТХ (~20 м; $p=0,0004$)	Прекращение терапии из-за НЯ: 7 пациентов в группе трепростинила, 4 – в группе плацебо
FREEDOM-C	16 нед	Пероральный трепростинил ($n=174$) Плацебо ($n=176$)	Пациенты на стабильных дозах АРЭ, ИФДЭ-5 или обоих, получали пероральный трепростинил или плацебо	Недостовверное улучшение дистанции 6-МТХ	Прекращение терапии из-за НЯ: 14% в группе трепростинила, 5% в группе плацебо
FREEDOM-C2	16 нед	Пероральный трепростинил ($n=157$) Плацебо ($n=153$)	Пациенты на стабильных дозах АРЭ, ИФДЭ-5 или обоих, получали пероральный трепростинил или плацебо	Недостовверное улучшение дистанции 6-МТХ	Прекращение терапии из-за НЯ: 11% в группе трепростинила, 3% в группе плацебо
PATENT-1	12 нед	Риоцигуат ($n=317$) Плацебо ($n=126$)	Рандомизация на риоцигуат или плацебо; 44% больных получали АРЭ, 6% получали простаноиды	Улучшение дистанции 6-МТХ на 36 м в группе комбинации по сравнению с монотерапией ($p<0,001$)	Прекращение терапии из-за НЯ: 3% в группе риоцигуата, 7% в группе плацебо
COMPASS-2	98 нед	Бозентан ($n=159$) Плацебо ($n=175$)	Бозентан + силденафил vs силденафил + плацебо	Не достигнута первичная конечная точка – не увеличилось время до события болезненности/летальности (17%, $p=0,25$)	Нет различий по НЯ между группами
SERAPHIN	115 нед	Мацитентан ($n=492$) Плацебо ($n=250$)	Мацитентан 3 или 10 мг vs плацебо (63,7% пациентов также получали ИФДЭ-5, ингаляционные или пероральные простаноиды)	Снижение риска события болезненности/летальности в группе мацитентана на 45% ($p<0,001$)	Прекращение терапии из-за НЯ: 10,7% в группе мацитентана 10 мг; 12,4% в группе плацебо

Примечание. НЯ – нежелательные явления; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; 6-МТХ – тест с 6-минутной ходьбой; ОЛС – общее легочное сопротивление.

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные комбинированной терапии ЛАГ (продолжение)

Исследование	Длительность	Число больных	Препараты	Данные по эффективности	Данные по безопасности
GRIPHON	71 нед	Селексиаг ($n=574$) Плацебо ($n=582$)	Селексиаг (80% пациентов также получали АРЭ, ИФДЭ-5 или оба препарата)	Снижение риска события болезненности/летальности в группе селексиага на 40% ($p<0,0001$)	Прекращение терапии из-за НЯ: 14,3% в группе селексиага; 7,1% в группе плацебо
AMBITION	78 нед	Тадалафил + амбризентан ($n=302$) Амбризентан ($n=152$) Тадалафил ($n=151$)	Тадалафил + амбризентан у наивных пациентов vs монотерапия одним из препаратов	Снижение риска клинической неэффективности на 50% ($p=0,0002$)	Прекращение терапии из-за НЯ: 9% в группе комбинированной терапии; 12% в группе монотерапии

Примечание. НЯ – нежелательные явления; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; 6-MTX – тест с 6-минутной ходьбой; ОЛС – общее легочное сопротивление.

никновения событий клинического ухудшения, а также частота развития событий оказалась ниже ожидаемой.

Добавление ИФДЭ-5 или стимуляторов растворимой гуанилатциклазы к АРЭ или простаноидам

В исследовании PACES дополнительная терапия силденафилом у пациентов с ЛАГ с плохой переносимостью физических нагрузок, получающих терапию внутривенным эпопростенолом, приводила к значительному снижению риска клинического ухудшения (6,2% у пациентов группы комбинированной терапии против 19,5% у пациентов группы монотерапии, $p=0,002$) и улучшению дистанции в 6-MTX (+29 м, $p=0,001$) [27]. Кроме того, комбинированная терапия сопровождалась улучшением показателей легочной гемодинамики (прирост СИ на 0,9 л/мин, 95% ДИ 0,5–1,2 л/мин и снижение ДЛАСр на 3,8 мм рт. ст., 95% ДИ 5,6–2,1 мм рт. ст.). В исследовании COMPASS-1, в котором изучали влияние добавления силденафила к терапии бозентаном у пациентов с ЛАГ, показано статистически достоверное снижение ЛСС (–15,2%, $p<0,0001$) уже через 60 мин после перорального приема силденафила [41]. С другой стороны, добавление тадалафила к бозентану не сопровождалось достоверным улучшением дистанции в 6-MTX (+23 м, $p=0,09$) [42].

Последовательная комбинация стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата с АРЭ сегодня рассматривается как один из наиболее перспективных вариантов комбинированной терапии ЛАГ. В исследовании PATENT, изучавшем эффективность и безопасность риоцигуата, комбинации риоцигуата с АРЭ (бозентаном) и с простаноидами (илопрост) приводили к достоверному улучшению показателей гемодинамики, дистанции 6-MTX и изменению уровней биомаркеров у больных ЛАГ [43].

Начальная комбинированная терапия ЛАГ

Летальность больных ЛАГ является обоснованием начальной комбинированной терапии, которая близка к таковой при многих злокачественных онкологических заболеваниях, а также тот факт, что при лечении онкологических и многих критических заболеваний (сердечная недостаточность, злокачественная гипертензия) используется не пошаговый ступенчатый подход, а опережающая комбинированная терапия [23].

Начальная комбинированная терапия при ЛАГ впервые изучена в рандомизированном исследовании BREATHE-2, однако достоверных различий между начальной комбини-

рованной терапией эпопростенолом и бозентаном по сравнению с монотерапией эпопростенолом продемонстрировано не было (снижение ЛСС к 16-й неделе терапии на 36 и 23% соответственно, $p=0,08$), что объясняется небольшим масштабом исследования ($n=33$) [25].

В другом также небольшом исследовании ($n=23$) больных ЛАГ III и IV ФК по ВОЗ, ранее не получавшим специфической терапии, назначена начальная комбинированная терапия эпопростенолом и бозентаном [44]. Сравнение эффективности комбинированной терапии проводили с хорошо подобранной группой пациентов исторического контроля, получавших монотерапию эпопростенолом. В данном исследовании начальная комбинированная терапия привела к значительному приросту дистанции в 6-MTX (в среднем на 134 м) и выраженному снижению ЛСС (в среднем на 709 динхсхсм⁻⁵), но этот гемодинамический эффект не привел к статистически достоверной разнице в выживаемости или выживаемости без трансплантации ($p=0,08$).

В пилотном открытом исследовании начальной тройной комбинации у больных ($n=19$) тяжелой ЛАГ (III и IV ФК по ВОЗ, СИ < 2,0 л/мин/м² и/или давление в правом предсердии > 20 мм рт. ст. и/или ЛСС ≥ 1000 динхсхсм⁻⁵) получены убедительные доказательства долгосрочных преимуществ начальной тройной комбинированной терапии (внутривенного эпопростенола, пероральных бозентана и силденафила) [45]. Из 19 пациентов, которые принимали тройную комбинированную терапию, 18 больных отметили значительное клиническое и гемодинамические улучшения после 4 мес терапии, 17 больных перешли в ФК I–II по ВОЗ. Наблюдалось значительное увеличение 6-MTX между визитом через 4 мес и окончательным визитом ($p<0,01$). Все пациенты живы через 3 года от начала терапии (при этом ожидаемая выживаемость составляла 49%) [45].

Убедительные доказательства эффективности начальной комбинированной терапии ЛАГ получены в масштабном исследовании AMBITION [28]. В данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах исследование фазы III, определяемое событиями (с событийным дизайном), включено 500 пациентов с ЛАГ ФК II и III по ВОЗ. Все больные были рандомизированы в 3 группы терапии: комбинация амбризентана и тадалафила, монотерапия амбризентаном и монотерапия тадалафилом. Начальная комбинированная терапия привела к снижению композитного показателя клинической неэффективности (смерть, госпитализации, прогрессирование ЛАГ или неудовлетворительное клиническое состояние) на 50% по сравнению с объединенными данными для режимов монотерапии (ОР 0,50, 95% ДИ 0,35–0,72, $p<0,001$) [28]. Очень важно, что благоприятный

эффект комбинированной терапии не зависел от исходных характеристик пациентов. Начальная комбинированная терапия также привела к большему приросту дистанции в 6-МТХ (на 49 м против 24 м, $p < 0,001$) и более выраженному снижению сывороточных концентраций NTproBNP (-67% против -50% , $p < 0,001$). Число серьезных побочных эффектов и выбывания из исследования не различались между группами терапии. Проведенный post-hoc анализ исследования AMBITION продемонстрировал достоверные различия летальности между группами пациентов после завершения исследования (через 7 дней, 1 и 4% в группах комбинированной терапии и монотерапии соответственно, ОР 0,21, 95% ДИ 0,06–0,73, $p = 0,0065$) [46]. Недавно выполненный ретроспективный анализ данных из реальной жизни позволяет предположить, что превосходство режима начальной комбинированной терапии не зависит от выбора конкретных препаратов из групп АРЭ и ИФДЭ-5 (амбризентан или бозентан, тадалафил или силденафил) [47]. Все режимы начальной двойной комбинации связаны с улучшением легочной гемодинамики (снижением ЛСС) уже в среднем через 4 мес: бозентан + ИФДЭ-5 ($n = 72$) -44% (95% ДИ -48 – -39), амбризентан + ИФДЭ-5 ($n = 19$) -42% (95% ДИ -51 – -32), силденафил + АРЭ ($n = 69$) -41% (95% ДИ -45 – -36) и тадалафил + АРЭ ($n = 28$) -49% (95% ДИ -56 – -42) [47].

Перспективы тройной комбинированной терапии ЛАГ

У многих больных двойная комбинированная терапия может быть недостаточной для достижения амбициозной лечебной цели – статуса низкого риска [28]. Значительное число пациентов переносят клинически значимые события, находясь на комбинированной терапии АРЭ и ИФДЭ-5 [39, 47, 48]. Больным, не достигшим статуса низкого риска, рекомендовано дополнение третьим специфическим препаратом ЛАГ для улучшения их отдаленного прогноза [1, 2].

В исследовании GRIPHON впервые проведена оценка отдаленных исходов у пациентов с ЛАГ, получающих трой-

ную терапию (32,5% больных к моменту включения в исследование уже находились на двойной комбинированной терапии АРЭ и ИФДЭ-5) [38, 49]. К 30-му месяцу лечения тройной комбинацией (селексилаг + АРЭ + ИФДЭ-5) произошло снижение риска прогрессирования болезни на 37% в сравнении с комбинацией плацебо + АРЭ + ИФДЭ-5 (ОР 0,63; 99% ДИ 0,39–1,01) [38, 49].

Первым РКИ начальной тройной пероральной терапии у впервые диагностированных больных ЛАГ станет исследование TRITON [50]. Целью этого многоцентрового двойного слепого исследования 3b фазы является сравнение эффективности и безопасности двух режимов лечения у впервые диагностированных (наивных) больных ЛАГ: начальная тройная комбинация мацитентан + тадалафил + селексилаг против комбинации мацитентан + тадалафил + плацебо. Планируется, что данное исследование будет завершено к концу 2018 г.

Заключение

К настоящему времени получены убедительные доказательства тому, что комбинированная терапия специфическими препаратами позволяет значительно замедлить прогрессирование у больных ЛАГ. Поэтому в современных рекомендациях комбинированная терапия уже рассматривается как стандарт лечения для существенной доли пациентов с умеренно-тяжелыми и тяжелыми формами ЛАГ. Однако качество жизни и долгосрочный прогноз пациентов, получающих комбинированную терапию, должны стать объектом дальнейших исследований. Проведение будущих исследований является абсолютно необходимым для выявления наиболее оптимальной стратегии терапии пациентов с ЛАГ, таких как начальная комбинированная терапия или быстрая последовательная комбинированная терапия, двойные или тройные комбинации, а также изучение новых сигнальных путей ЛАГ, которые могут стать мишенями для новых специфических препаратов в лечении ЛАГ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37: 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29.
- 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 гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; (9): 4-23. [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014; (9): 4-23. (In Russ.)].
- Humbert M, Souza R, Galie N, McLaughlin V, Simonneau G, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev*. 2012; 21: 126, 267-270.
- Simonneau G, Gatzolis G, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl): D35-41.
- Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 871-880.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010; 36: 549-555.
- Frost AE, Badesch DB, Miller DP et al. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest*. 2013; 144: 1521-1529.
- Nickel N, Golpon H, Greer M et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012; 39: 589-596.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1700889 [https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017].
- Hoeper MM, Kramer T, Pan Z et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1700740. https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017.

11. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122: 164-172.
12. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 334: 296-302.
13. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106: 1477-1482.
14. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358: 1119-1123.
15. Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2049-2056.
16. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 2093-2100.
17. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119: 2894-2903.
18. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты 1-годичного исследования. *Терапевтический архив*. 2013; (3): 38-43. [Avdeev SN, Tsareva NA, Neklyudova GV, Chuchalin AG. First clinical experience with endothelin receptor antagonist bosentan used in patients with pulmonary hypertension: Results of a one-year study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013; (3): 38-43. (In Russ.)].
19. Авдеев С.Н. Новый антагонист рецепторов эндотелина мацитентан: перспективы терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2016; (7): 89-97. [Avdeev SN. The new endothelin receptor antagonist macitentan: Prospects for therapy of pulmonary arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016; (7): 89-97. (In Russ.)].
20. Frishman WH, Landau A, Cretkovic A. Combination drug therapy with calcium-channel blockers in the treatment of systemic hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1993; 33: 752-755.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-717.
22. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier C. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2222-34.
23. Lajoie A-C, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulmonary Circulation*. 2017; 7: 312-325.
24. Sitbon O, Gaine S. Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016; 25:408-417. doi: 10.1183/16000617.0085-2016.
25. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004; 24: 353-359.
26. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006; 28: 691-694.
27. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 521-530.
28. Galiè N, Barbera JA, Frost A et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 379: 834-844. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
29. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2080-2086. doi: 10.1093/eurheartj/ehq152.
30. Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Последовательная комбинированная терапия большой с идиопатической легочной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2016; (3): 97-100. [Tsareva N, Avdeev S, Neklyudova G. Sequential combination therapy for patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension (clinical case). *Cardiology*. 2016; (3): 97-100. (In Russ.)]. doi: https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.3.97-100
31. Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Пациент с тяжелым течением идиопатической легочной артериальной гипертензии: есть ли выход? *Терапевтический архив*. 2017; (9): 100-103. [Tsareva NA, Avdeev SN, Neklyudova GA. Patient with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension: Is there a way out? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017; (9): 100-103. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh.2017899100-103
32. Lajole AC, Lauzière G1, Lega JC et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Resp Med*. 2016; 4:291-305. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00027-8.
33. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D et al. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension. a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016; 32: 1520-1530.
34. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1257-1263.
35. Tapson VF, Torres F, Kermeen F et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOMC study): A randomized controlled trial. *Chest*. 2012; 142: 1383-1390.
36. Tapson VF, Jing Z-C, Xu K-F et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the freedom-c2 study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2013; 144: 952-958.
37. McLaughlin V, Benza RL, Rubin LJ et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1915-1922.
38. Sitbon O, Channick R, Chin KM et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 373:2522-2533. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.
39. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369:809-18.
40. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 1-9.
41. Gruenig E, Michelakis E, Vachiéry JL, Vizza CD, Meyer FJ, Doelberg M, Bach D, Dingemans J, Galiè N. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COM-PASS-1 study. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49: 1343-52. doi: 10.1177/0091270009341182.
42. Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 632-643.
43. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 330-340.
44. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 150-158. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.002.
45. Sitbon O, Jais X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1691-1697. doi: 10.1183/09031936.00116313.
46. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 894-901.
47. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016; 47: 1727-1736.

48. Jansa P, Pulido T. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Dec 26. doi: 10.1007/s40256-017-0260-1. [Epub ahead of print].
49. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, McLaughlin V, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Tapson VF, Gaine S. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018 Jan 6. doi: 10.1007/s40256-017-0262-z. [Epub ahead of print].
50. Actelion. The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (TRITON). *Clinical Trials*. gov. 2017: NCT02558231.

Поступила 17.01.2018