

Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации

А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое и, часто, быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом. Возможность начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов исходно высокого риска впервые закреплена в Европейских рекомендациях по легочной гипертензии (ЛГ) в 2009 г., а у пациентов исходно низкого и промежуточного риска – в 2015 г. В 2018 г. Кельнский консенсус экспертов, а затем 6-й Всемирный симпозиум по ЛГ повысили роль начальной комбинированной терапии в алгоритмах лечения ЛАГ. В Российской Федерации зарегистрированы 8 лекарственных форм 7 оригинальных ЛАГ-специфических препаратов. Помимо оригинальных зарегистрировано 6 генерических препаратов. К сожалению, внутривенные и подкожные простаноиды, а также тадалафил для лечения ЛГ в РФ не одобрены. В обзоре проанализированы исследования, посвященные начальной двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии зарегистрированными в РФ препаратами: амбризентаном и риоцигуатом, мацитентаном и риоцигуатом, мацитентаном и силденафилом у пациентов исходно низкого и промежуточного риска, а также ингаляционным илопростом и силденафилом, ингаляционным илопростом и бозентаном у пациентов исходно высокого риска. Благоприятные фармакологические эффекты, обусловленные синергией амбризентана и риоцигуата, а также ингаляционного илопроста и силденафила, требуют дальнейшего клинического подтверждения. Требуют изучения и другие начальные комбинации ЛАГ-специфических препаратов.

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

Для цитирования: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 80–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000840

Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia

A.A. Shmalts, S.V. Gorbachevsky

¹Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is severe and often times rapidly progressive disease with fatal outcome. The concept of initial combination of PAH-specific therapies in high risk patients at baseline was first described in the European guidelines on pulmonary hypertension (PH) in 2009, and in low or intermediate risk patients at baseline in 2015. Interestingly, that in Cologne Experts Consensus, and then in the 6th World Symposium on PH medical community started considering initial combination therapy as one of the most important pillars in PAH treatment algorithms in 2018. As of August 2020, as many as 8 formulations of 7 reference PAH-specific drugs are licensed for medical use in the Russian Federation. On top of that, 6 abbreviated drugs (generics) have also become available few years ago. Unfortunately, intravenous and subcutaneous prostacyclin analogs (PCA) and tadalafil are not approved for PH patients treatment in the Russian Federation. In this narrative review paper we attempted to describe studies on initial dual combination therapy with PAH-specific drugs registered in Russia, i.e. ambrisentan and riociguat, macitentan and riociguat, macitentan and sildenafil in low or intermediate risk patients at baseline, as well as iloprost inhaled and sildenafil, iloprost inhaled and bosentan in high risk patients. Some beneficial pharmacological effects due to the synergy between ambrisentan plus riociguat, and inhaled iloprost plus sildenafil appear to be interesting and require further clinical confirmation. Other initial combinations of PAH-specific agents require large-scale clinical trials as well.

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

For citation: Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 80–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000840

АРЭ – антагонист рецепторов эндотелина
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ДЛА – давление в легочной артерии
иФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОФП – острая фармакологическая проба
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ФК – функциональный класс
6МХ – 6-минутная ходьба
NT-проBNP – мозговой натрийуретический пептид

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое и, часто, быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом [1–3]. Современная ЛАГ-специфическая терапия

пятью классами лекарственных препаратов – простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), стимулято-

рами растворимой гуанилатциклазы и агонистами рецепторов простаглицлина позволила существенно улучшить прогноз пациентов [1, 3–6].

Согласно действующим Европейским рекомендациям (ESC/ERS, 2015 [4]) для терапии ЛАГ могут использоваться 16 лекарственных форм 12 специфических препаратов, согласно обновленным рекомендациям Американского торакального общества (CHEST, 2019 [5, 6]) – 14 лекарственных форм 10 специфических препаратов. На протяжении последних двух десятилетий сформировалась концепция последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии [1, 3–12].

Возможность начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов исходно высокого риска впервые закреплена в Европейских рекомендациях по легочной гипертензии (ЛГ) в 2009 г. [8], а у пациентов исходно низкого и промежуточного риска – в Европейских рекомендациях в 2015 г. [4]. В 2018 г. Кельнский консенсус экспертов [10], а затем 6-й Всемирный симпозиум по ЛГ [11] повысили роль начальной комбинированной терапии в алгоритмах лечения ЛАГ. Согласно алгоритму Кельнской группы экспертов при «классической» ЛАГ низкого или промежуточного риска показана стартовая двухкомпонентная пероральная специфическая терапия, а при исходно высоком риске – стартовая трехкомпонентная терапия, включающая внутривенные простаноиды [10]. Согласно алгоритму 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ [11] при низком и промежуточном риске должна применяться стартовая пероральная комбинированная терапия (стартовая монотерапия оговорена для отдельных случаев), а при исходно высоком риске – стартовая комбинированная терапия, включающая внутривенные простаноиды (**рис. 1, см. на цветной вкладке**).

При этом достаточной доказательной базой (класс и уровень рекомендаций I–V [4]) для начальной комбинированной терапии у пациентов исходно низкого и промежуточного риска к настоящему времени обладает лишь сочетание амбризентана и тадалафила. Преимущество стартовой комбинации амбризентана и тадалафила перед монотерапией каждым из препаратов при ЛАГ II–III функционального класса (ФК) в снижении риска прогрессирования заболевания, приросте дистанции 6-минутной ходьбы (6МХ) и снижении уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) III–IV фазы AMBITION ($n=500$) [13].

Меньшую доказательную базу (класс и уровень рекомендаций Па–С [4]) для пациентов исходно высокого риска имеет стартовое сочетание бозентана, силденафила и внутривенного эпопростенола, а также стартовое сочетание бозентана и внутривенного эпопростенола [14–16]. В неконтролируемом исследовании O. Sitbon и соавт., 2014 ($n=19$) [14] показали, что через 32 ± 19 мес стартовой тройной терапии бозентаном, силденафилом и внутривенным эпопростенолом у ранее не получавших специфического лечения пациентов III–IV ФК наблюдалось стойкое клиническое и гемодинамическое улучшение при 100% 3-летней выживаемости.

В Российской Федерации по состоянию на 1 августа 2020 г. [17] зарегистрированы 8 лекарственных форм 7 оригинальных ЛАГ-специфических препаратов (**см. таблицу**).

Помимо оригинальных зарегистрировано также 6 генерических препаратов. К сожалению, внутривенные и подкожные простаноиды, а также тадалафил для лечения ЛГ в нашей стране не одобрены.

Далее мы рассмотрим опубликованные исследования (за исключением описаний отдельных случаев), посвященные начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии зарегистрированными в РФ препаратами. Вначале остановимся на комбинации пероральных препаратов, чаще используемых у пациентов низкого и промежуточного риска.

В 2018 г. в небольшом неконтролируемом исследовании M. Thakrar и соавт. ($n=8$) [19] впервые показали прирост дистанции 6МХ и улучшение гемодинамических показателей (среднего давления в легочной артерии – ДЛА, легочного сосудистого сопротивления – ЛСС, сердечного и ударного индексов) у пациентов, получавших стартовую комбинацию амбризентана и риоцигуата. В 2020 г. в неконтролируемом исследовании S. Thornton и соавт. ($n=12$) [20] продемонстрировали улучшение эхокардиографических показателей (систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана, Теi-индекса правого желудочка, соотношения диаметров правого и левого желудочков, расчетного давления в правом желудочке и площади правого предсердия) на фоне начальной терапии амбризентаном и риоцигуатом. Любопытно, что в экспериментальной работе F. Liang и соавт. [21] выявили биохимический синергизм амбризентана и риоцигуата еще в 2014 г. Авторы обнаружили, что сочетание риоцигуата и амбризентана вызывало значительно более выраженную легочную вазодилатацию, чем сумма релаксирующих эффектов каждого из препаратов (при этом комбинация риоцигуата с бозентаном и мацитентаном подобным эффектом не обладала), и объяснили этот благоприятный фармакологический эффект дополнительной продукцией оксида азота, вызванной стимуляцией эндотелиновых рецепторов типа B (амбризентан, в отличие от бозентана и мацитентана – селективный АРЭ типа А).

Очевидно, что сочетание бозентана и силденафила не может рассматриваться как опция для начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Несмотря на наличие такого опыта [22, 23], исследования COMPASS-2 и NCT00323297 убедительно показали неэффективность последовательной комбинации этих препаратов, вероятно, вследствие опосредованного цитохромом P450 лекарственного взаимодействия со снижением концентрации силденафила [24–26].

Публикаций по начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии бозентаном и риоцигуатом к настоящему времени нет.

При наличии фармакокинетической информации о начальной комбинации амбризентана и силденафила (в том числе об отсутствии лекарственного взаимодействия, опосредованного цитохромом P450 [27, 28]) к настоящему времени имеются лишь единичные клинические упоминания о стартовой комбинированной терапии этими препаратами, причем результаты комбинации не приводятся отдельно [22].

В 2019 г. в ретроспективном исследовании R. Sulica и соавт. ($n=15$) [29] впервые продемонстрировали эффектив-

Сведения об авторах:

Горбачевский Сергей Валерьевич – д.м.н., проф., зав. отд-нием хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Контактная информация:

Шмальц Антон Алексеевич – д.м.н., вед. науч. сотр. отд-ния хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(910)465-84-17; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru

Одобренные в РФ ЛАГ-специфические препараты по состоянию на 01.08.2020 [17]

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Дата регистрации	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения
Оригинальные референтные препараты			
Адемпас	Риоцигуат	25.09.2014	Байер АГ
Апбрави	Селексипаг	07.06.2019	ООО «Джонсон & Джонсон»
Вентавис	Илопрост	23.06.2010	Байер АГ
Волибрис	Амбризентан	12.12.2011	АО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг»
Опсамит	Мацитентан	16.11.2015	ООО «Джонсон & Джонсон»
Ревацио	Силденафил	09.02.2011	Пфайзер Инк.
Траклир*	Бозентан	27.07.2011	ООО «Джонсон & Джонсон»
Траклир ДТ	Бозентан	14.03.2016	ООО «Джонсон & Джонсон»
Генерики (воспроизведенные) препараты			
Бозентан	Бозентан	27.12.2019	ООО «Герофарм»
Бозенекс	Бозентан	21.03.2017	АО «Рафарма»
Бозентан Канон	Бозентан	28.03.2019	ЗАО «Канонфарма Продакшн»
Вазенекс	Бозентан	08.08.2019	АО «Фармсинтез»
Силденафил	Силденафил	15.08.2017	АО «Вертекс»
Силденафил Кардио	Силденафил	29.11.2017	НАО «Северная звезда»

*Зарегистрирован в РФ в 2006 г., прошел перерегистрацию в 2008 и 2011 гг. [1, 18].

ность стартовой комбинации мацитентана и риоцигуата. У ранее не получавших специфической терапии больных с ЛАГ III ФК (подавляющее большинство) на фоне терапии мацитентаном и риоцигуатом увеличивалась дистанция 6МХ, снижался уровень BNP, улучшались гемодинамические показатели (среднее ДЛА, ЛСС и сердечный индекс), а низкая степень риска ЛАГ достигалась в 47% случаев через 13,7±3,6 мес терапии (рис. 2, см. на цветной вклейке). Трехлетняя выживаемость составила 85%. R. Sulica и соавт. [29] отмечают, что при начальной комбинированной терапии мацитентаном и риоцигуатом среднее ДЛА снижалось, а сердечный индекс повышался в большей степени, чем при монотерапии этими препаратами по данным исследований PATENT [30] и SERAPHIN [31].

В посвященном начальной ЛАГ-специфической терапии ретроспективном исследовании A. Rinaldi и соавт., 2018 [23] 28 пациентов получали стартовую комбинацию мацитентана и силденафила. Последняя эффективнее улучшала гемодинамику (среднее ДЛА, ЛСС и сердечный индекс), чем монотерапия АРЭ или иФДЭ-5. В неконтролируемом исследовании REPAIR, 2020 [32], продемонстрировавшем увеличение ударного объема правого желудочка и улучшение некоторых гемодинамических показателей при терапии мацитентаном, 27 пациентов со II–III ФК получали мацитентан в начальной комбинации с иФДЭ-5. Однако информация, с какими именно иФДЭ-5 сочетали мацитентан, а также результаты терапии для указанной подгруппы, не даются. Значимого лекарственного взаимодействия между мацитентаном и силденафилом не наблюдается [33].

Работ по применению селексипага в начальной комбинации с другим зарегистрированными в нашей стране ЛАГ-специфическими препаратами к настоящему времени нет.

Согласно Евразийским рекомендациям по ЛГ-2019 [12] пациентам с ЛАГ высокого исходного риска показана стартовая комбинированная терапия, включающая ингаляционный илопрост (в качестве альтернативы внутривенным простаноидам при отсутствии их регистрации). После ингаляции илопроста наблюдается прямая легочная вазоди-

латация со значительным улучшением ДЛА, ЛСС, сердечного выброса, а также насыщения кислородом смешанной венозной крови [34].

Еще в 2001 г. H. Wilkens и соавт. [35] показали, что комбинация ингаляционного илопроста с силденафилом при краткосрочном применении эффективнее снижала среднее ДЛА, чем каждый из препаратов в отдельности. Кроме того, комбинация позволяла избежать быстрого возврата среднего ДЛА к исходному после окончания действия илопроста.

В 2002 г. H. Ghofrani и соавт. [36] продемонстрировали большее краткосрочное снижение ЛСС под влиянием комбинации ингаляционного илопроста и силденафила по сравнению с суммой эффектов каждого из препаратов в отдельности. Синергизм препаратов с благоприятным фармакологическим эффектом авторы объяснили тем, что иФДЭ-5 силденафил может препятствовать деградации не только циклического гуанозинмонофосфата, но также и циклического аденозинмонофосфата (обуславливающего вазодилатирующий эффект простаноидов) и тем самым пролонгировать действие ингаляционного илопроста [36–39].

M. Lopez-Meseguer и соавт., 2013 [40] использовали комбинацию ингаляционного илопроста и силденафила в качестве альтернативы внутривенному эпопростенолу у 8 пациентов с ЛАГ IV ФК, 4 из которых были кандидатами на трансплантацию легких. Стартовая комбинация использовалась в 6 случаях. При исходной невозможности прохождения теста 6МХ ввиду клинической тяжести уже через 3 мес была достигнута дистанция 322±90 м (рис. 3). Выживаемость через 1 и 5 лет составила 100 и 75%, никто из пациентов не оставался в IV ФК. Трансплантация легких выполнена одному пациенту через 6,8 года, еще один кандидат умер через 1,2 года.

В ретроспективном исследовании H. Gall и соавт., 2016 [41] проанализировали 148 пациентов, получавших комбинированную терапию ингаляционным илопростом и силденафилом. Из них в 24 наиболее тяжелых случаях с ЛАГ III–IV ФК и наибольшими исходным, средним ДЛА и ЛСС применялась стартовая комбинация, в остальных случаях – после-

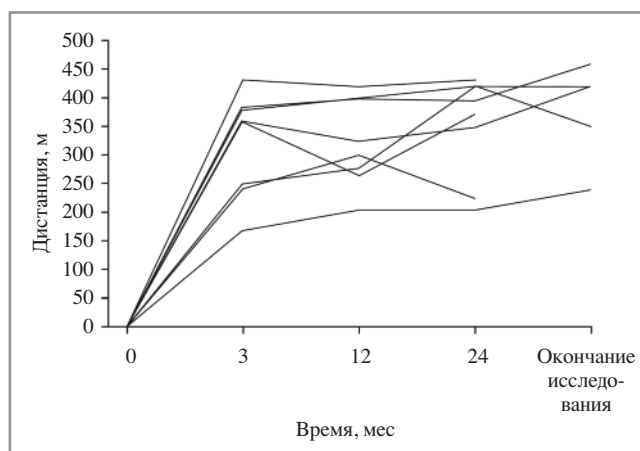


Рис. 3. При исходной невозможности прохождения теста 6МХ ввиду клинической тяжести у 8 пациентов с ЛАГ IV ФК уже через 3 мес начальной комбинированной терапии ингаляционным илопростом и силденафилом достигнута дистанция 322 ± 90 м [40].

довательные. Н. Gall и соавт. и М. Lopez-Meseguer и соавт. объясняют положительный фармакологический эффект комбинации синергизмом ингаляционного илопроста и силденафила [40, 41].

В многоцентровом открытом РКИ III фазы X. Нап и соавт., 2017 ($n=27$) [42] у больных ЛАГ III–IV ФК продемонстрировали, что стартовая комбинация бозентана и ингаляционного илопроста эффективнее увеличивала дистанцию 6МХ, улучшала показатели гемодинамики (среднее ДЛА, сердечный индекс), NT-proBNP, ФК и качество жизни по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Лекарственного взаимодействия между ингаляционным илопростом и бозентаном не отмечается [43].

Публикаций по начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии ингаляционным илопростом в сочетании с амбризентаном, мацитентаном, риоцигуатом и селексиагом до настоящего времени нет.

Заключая анализ работ по начальной двойной ЛАГ-специфической терапии, следует остановиться на ретроспективном исследовании М. Van de Veerdonk и соавт., 2017 ($n=80$) [44], сравнившим эффективность начальной терапии иФДЭ-5 (силденафил и тадалафил) в сочетании с различными АРЭ (амбризентан, бозентан, мацитентан и ситакзентан) и монотерапии этими же препаратами. Авторы пришли к выводу, что начальная двойная комбинированная терапия обеспечивала большее снижение ЛСС, ДЛА, NT-proBNP, а также объема, фракции выброса и напряжения стенки правого желудочка по сравнению с начальной монотерапией.

Представляется, что и результаты нескольких недавних метаанализов [45–47], продемонстрировавших превосходство последовательной двойной комбинированной ЛАГ-спе-

цифической терапии над монотерапией в улучшении показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки, в известной степени можно интерполировать и на начальную комбинированную терапию.

К сожалению, уникальное РКИ TRITON [48], впервые в мировой практике сравнившее эффективность начальной тройной (мацитентан, тадалафил и селексиаг) против начальной двойной (мацитентан и тадалафил) комбинированной терапии у ранее не получавших специфического лечения больных ЛАГ, не достигло первичной конечной точки.

Отсутствие регистрации тадалафила для лечения ЛГ не позволяет рекомендовать начальную комбинированную терапию для пациентов исходно низкого и промежуточного риска в Евразийском алгоритме лечения ЛАГ (рис. 4, см. на цветной вклейке) [12]. Любопытно, что и алгоритм CHEST-2019 [5, 6] рассматривает стартовую комбинированную терапию амбризентаном и тадалафилом для ЛАГ II–III ФК, «если больного можно обеспечить и он не имеет противопоказаний к такой комбинации». Если же «пациента невозможно обеспечить или имеются противопоказания к комбинации амбризентана и тадалафила», предлагается рассмотреть стартовую монотерапию любым из пероральных препаратов.

Мы проанализировали исследования, демонстрирующие эффективность начальной комбинации амбризентана с риоцигуатом, мацитентана с риоцигуатом, а также мацитентана с силденафилом у пациентов исходно низкого и промежуточного риска и начальной комбинации ингаляционного илопроста с силденафилом, ингаляционного илопроста с бозентаном у пациентов исходно высокого риска. Благоприятные фармакологические эффекты, обусловленные синергией амбризентана и риоцигуата, а также ингаляционного илопроста и силденафила, требуют дальнейшего клинического подтверждения. Требуют изучения и другие начальные комбинации ЛАГ-специфических препаратов.

К сожалению, несмотря на очевидные успехи, ЛАГ пока остается неизлечимым заболеванием. У многих больных специфическая монотерапия не приводит к существенному улучшению или даже к стабилизации, у других после начального эффекта наблюдается дальнейшее прогрессирование заболевания. Начальная комбинированная специфическая терапия – важная часть стратегии лечения [1, 3–6, 10–12]. При совместном назначении препараты влияют на несколько путей патогенеза ЛАГ, усиливают и дополняют свойства друг друга. Эффективность сочетания препаратов определяется с учетом возможных лекарственных взаимодействий и риска побочных эффектов. При назначении начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии следует учитывать организационные, юридические и других формальности, предшествующие ее получению в регионах РФ.

Раскрытие интересов: статья подготовлена при поддержке компании АО «Байер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Martynuk TV. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: Medicinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018 (In Russ.)].
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343
3. Galić 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;31:2080-6.
4. Galić 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(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
5. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(3):565-86. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030
 6. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):105-14 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(12): 105-14 (In Russ.)].
 7. Galié N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78. doi: 10.1016/j.ehj.2004.09.014
 8. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
 9. Galié N, Corris PA, Frost, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl.): D60-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.031
 10. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:37-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082
 11. Galié N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018
 12. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, 2019. *Евразийский кардиологический журн*. 2020;1:78-124 [Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020; 1:78-124. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002 (In Russ.)].
 13. Galié N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687
 14. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691-7. doi: 10.1183/09031936.00116313
 15. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with eprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9. doi: 10.1183/09031936.04.00028404
 16. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with eprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:150-8. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.002
 17. Государственный реестр лекарственных средств [State Register of Medicines (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru>
 18. Государственный реестр лекарственных средств, 2008 [State Register of Medicines, 2008 (In Russ.)]. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c04b68-236a-4548-b0fb-8f8862a635d4&t=
 19. Thakrar MV, Weatherald JC, Varughese RA, et al. Initial Combination Therapy With Riociguat and Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Open-label Study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(4S):S53-S54. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(18\)30116-5/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(18)30116-5/abstract). doi: 10.1016/j.healun.2018.01.115
 20. Thornton CS, Helmersen D, Thakrar MV, et al. Early Echocardiographic Improvements with Upfront Riociguat and Ambrisentan Combination Therapy for Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4S):S508-509. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249820301376>
 21. Liang F, Yang S, Fan P, et al. Ambrisentan And Riociguat Synergistically Relax Endothelin-Induced Contraction Of Rat Pulmonary Arteries. *Am J Respir Critical Care Med*. 2014;189:A3324. https://www.ats-journals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2014.189.1_MeetingAbstracts.A3324
 22. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1727-36. doi: 10.1183/13993003.02043-2015
 23. Rinaldi A, Dardi F, Albini A, et al. Haemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl. 1):1328. https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/suppl_1/ehy566.P6341/5081319
 24. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):405-13. doi: 10.1183/13993003.02044-2014
 25. Vizza CD, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Dis*. 2017;17(1):239. doi: 10.1186/s12872-017-06743
 26. Траклир®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛС-002509-27072011 [Tracleer®. Instructions for the use of a medicinal product for medical use. ЛС-002509-27072011 (In Russ.)]. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee54c15-dde4-4f9c-ad24-98b60d764792&t=6787405a-d4a4-44db-8d8b-58c25dc6a356
 27. Spence R, Mandagere A, Dufton C, et al. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(12):1451-9. doi: 10.1177/0091270008324180
 28. Hakamata A, Odagiri K, Miyakawa S, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambrisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension. *Clin Transl Sci*. 2016;9(1):29-35. doi: 10.1111/cts.12382
 29. Sulica R, Sangli S, Chakravarti A, et al. Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(1):2045894019826944. doi: 10.1177/2045894019826944
 30. Ghofrani HA, Galié N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
 31. 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.
 32. Noordegraaf AV, Channick R, Cottrell E, et al. Results from the REPAIR Study Final Analysis: Effects of Macitentan on Right Ventricular (RV) Remodelling in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4S):S16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249820311578>
 33. Sidharta PN, van Giersbergen PLM, Wolzt M, et al. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(5):1035-42. doi: 10.1111/bcp.12447
 34. Венгавис®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛСР-005775/10-160117 [Ventavis®. Instructions for the use of a medicinal product for medical use. ЛСР-005775/10-160117 (In Russ.)]. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=50043553-1cc8-454a-97a3-b88491ce7347&t=768437a4-fa2e4097-a413-4ef4f7bde608
 35. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104(11):1218-22. doi: 10.1161/hc3601.096826
 36. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):515-22. doi: 10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008
 37. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev*. 1995;75(4):725-48. doi: 10.1152/physrev.1995.75.4.725
 38. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol*. 1994;266:L536-43. doi: 10.1152/ajplung.1994.266.5.L536

39. Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol.* 1991;308:191e197. doi: 10.1007/978-1-4684-6015-5_15
40. Lopez-Meseguer M, Berastegui C, Monforte V, et al. Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2347-50. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.03.040
41. Gall H, Sommer N, Milger K, et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study. *BMC Pulm Med.* 2016;16:5. doi: 10.1186/s12890-015-0164-2
42. Han X, Zhang Y, Dong L, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. *Respir Care.* 2017;62(4):489-96. doi: 10.4187/respcare.05280
43. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2008;14(3):287-91. doi: 10.1002/lt.21310
44. Van de Veerdonk MC, Huis in t Veld AE, Marcus JT, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1700007. doi: 10.1183/13993003.00007-2017
45. Liu HL, Chen XY, Li JR, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest.* 2016;150(2):353-66. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.031
46. 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(12):1520-30. doi: 10.1016/j.cjca.2016.03.004
47. Lajoie AC, Lauzière G, Lega J-C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291-305. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00027-8
48. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized Controlled TRITON Study. *Ann Thorac Soc.* 2020:A2928-A2928. https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928

Поступила 11.08.2020