

# Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее

Т.В. Мартынюк<sup>✉1,2</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В статье суммированы наиболее важные аспекты современного лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ): указаны цели терапии, рассматриваются вопросы стратификации риска прогрессирования ЛАГ/летальности; показаны место комбинированной специфической терапии и стратегии переключения, а также новые перспективные подходы к терапии; представлены особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у этой категории больных.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, комбинированная специфическая терапия, стратегия переключения, регистры, новая коронавирусная инфекция COVID-19

**Для цитирования:** Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201013

EDITORIAL

## Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future

Tamila V. Martynyuk<sup>✉1,2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

The paper summarizes the most important aspects of modern treatment of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): the goals of therapy are indicated, the issues of risk stratification of PAH progression/mortality, the place of combination specific therapy and switching strategies are considered, as well as new promising approaches to therapy; features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in this category of patients are discussed.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, combined PAH-specific therapy, switching strategy, registries, new coronavirus infection COVID-19

**For citation:** Martynyuk TV, Chazova IE. Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201013

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкая, тяжелая форма легочной гипертензии (ЛГ) с морфологической картиной обструктивного поражения микроциркуляторного русла легких вследствие ремоделирования сосудов, которое приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. Диагноз ЛАГ устанавливается при выявлении гемодинамической триады – повышения среднего ДЛА (срДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст. и ЛСС  $> 240$  дин  $\times$  см<sup>-5</sup> при нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и исключения причин прекапиллярной ЛГ [1].

За последние годы специфическая терапия ЛАГ позволила достичь значительных успехов с улучшением не толь-

ко функционального статуса и качества жизни больных, но и прогноза. В 1980–90-е годы медиана выживаемости при ЛАГ неустановленного генеза – идиопатической ЛГ (ИЛГ) после установления диагноза составляла 2,8 года, а у пациентов с функциональным классом (ФК) IV (по Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) – лишь 6 мес [3]. По данным зарубежных регистров, выживаемость больных ЛГ к 1, 3, 5-му году наблюдения достигает 91, 74, 65% [4]. По данным российского регистра, 98,9% пациентов с ЛАГ остались в живых к 1-му году наблюдения, 94,1 и 86,0% – к 3 и 5-му, что, вероятно, обусловлено значительной долей пациентов с синдромом Эйзенменгера [5].

Антагонисты кальция остаются препаратами 1-го выбора для больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной с приемом аноректиков ЛАГ при наличии резерва вазодилатации [1, 2]. По данным российского регистра, у 15,2%

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(495)414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

<sup>✉</sup>Tamila V. Martynyuk. E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

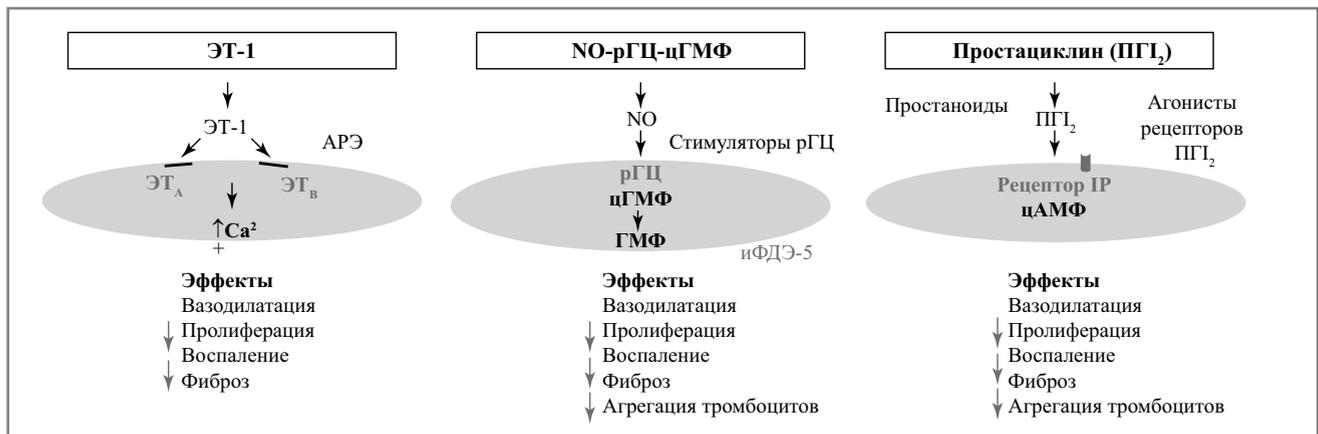


Рис. 1. Сигнальные пути в патогенезе ЛАГ – мишени для лекарственного воздействия.

Примечание. PGI<sub>2</sub> – простагландин I<sub>2</sub>, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Fig. 1. Signaling pathways in pulmonary arterial hypertension (PAH) pathogenesis as targets for drug action.

Таблица 1. Стратификация риска прогрессирования ЛАГ/летальности

Table 1. PAH progression/mortality risk stratification

Параметры риска	Низкий риск <5%*	Промежуточный риск 5–10%*	Высокий риск >10%*
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие**	Повторные***
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
ДбМХ, м	>440	165–440	<165
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO <sub>2peak</sub> >15 мл/мин/кг VE/VCO <sub>2</sub> <36	VO <sub>2peak</sub> 11–15 мл/мин/кг VE/VCO <sub>2</sub> 36–44,9	VO <sub>2peak</sub> 11–15 мл/мин/кг VE/VCO <sub>2</sub> >45
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
ЭхоКГ/магнитно-резонансная томография сердца	СПП<18 см <sup>2</sup> Отсутствие выпота в перикарде	СПП 18–26 см <sup>2</sup> Небольшой перикардальный выпот	СПП>26 см <sup>2</sup> Перикардальный выпот
Гемодинамика	срДПП<8 мм рт. ст. СИ≥2,5 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	срДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	срДПП>14 мм рт. ст. СИ<2,0 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

\*Риск прогрессирования ЛАГ/летальности в течение года.

\*\*Наличие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе.

\*\*\*Повторные эпизоды синкопе при небольшой или обычной физической активности.

пациентов с ИЛГ/наследуемой ЛАГ при проведении острой фармакологической пробы отмечалось снижение срдЛА более чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютной величины <40 мм рт. ст. при отсутствии снижения сердечного выброса, что соответствует критериям положительной пробы и указывает на возможность достижения целей терапии на долгосрочной основе при назначении антагонистов кальция в максимально переносимых дозах [6, 7].

Особенности патофизиологии ЛАГ при отсутствии резерва вазореактивности обозначили приоритет лекарственных препаратов, которые являются не только мощными вазодилататорами, но и обладают антиремоделирующими эффектами, оказывая влияние на мишени патогенеза – активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1), дефицит простагландина и оксида азота (NO); рис. 1 [7–9]. У ряда пациентов, несмотря на лечение, отмечается прогрессирование ЛАГ с потребностью в повторных госпитализациях по причине де-

компенсации кровообращения по большому кругу [10, 11]. Следовательно, для разработки оптимальных схем лечения требуется точное прогнозирование риска прогрессирования ЛАГ у каждого пациента.

**Цели терапии и стратификация риска прогрессирования ЛАГ/летальности**

Современные рекомендации указывают на обязательную оценку тяжести пациентов при верификации диагноза ЛАГ и в динамике каждые 3–6 мес с помощью панели параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, эхокардиографии (ЭхоКГ), уровня биомаркеров с установлением риска прогрессирования ЛАГ/летальности в течение года (табл. 1) [1, 2, 7]. В когортах пациентов с ЛАГ с исходным низким риском смертность в течение года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным и высоким риском – 9,9 и 21,2% [12].

Целью терапии являются достижение низкого риска прогрессирования ЛАГ/летальности (<5% в течение года) по всему комплексу параметров, которые включают ФК I–II (ВОЗ) и дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы – ДБМХ>380–440 м; пиковое потребление кислорода –  $VO_{2peak}$ >15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент  $CO_2$  –  $VE/VCO_2$ <45 л/мин по данным кардиореспираторного нагрузочного теста (КРНТ); нормальные значения натрийуретического пептида; нормализация размеров и функции правого желудочка по данным ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца; среднее давление в правом предсердии (срДПП) менее 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) более 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> по данным КПОС.

Среди неинвазивных параметров важными компонентами шкалы стратификации риска у пациентов с разными формами ЛАГ являются параметры КРНТ –  $VO_{2peak}$  и  $VE/VCO_2$  [1, 2, 13]. S. Gratsianskaia и соавт. провели комплексную оценку клинического статуса у 20 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца (ВПС), с применением модифицированного протокола КРНТ [14]. После оценки данных КРНТ высокий риск прогрессирования ЛАГ/летальности в течение года дополнительно был определен у 35% пациентов с ЛАГ-ВПС, а у 20% – промежуточный риск вместо низкого. Модификация риска оказала влияние на тактику лечения пациентов: после модификации риска с учетом КРНТ ранее не получавшим лечение больным была инициирована специфическая монотерапия, у больных, принимавших монотерапию (35%), добавлялся 2-й препарат. Две пациентки с резидуальной ЛАГ, в связи с невозможностью дальнейшей эскалации терапии, были направлены на трансплантацию легких [14]. Таким образом, результаты КРНТ вносят весомый вклад в комплексную оценку статуса пациентов для выбора оптимальной лечебной тактики.

В 2018 г. опубликованы данные шведского и французского регистров, регистра COMPERA, которые вызвали дискуссии о поиске идеального инструмента прогнозирования риска в когортах впервые выявленных больных и пациентов с длительным течением ЛАГ. В шведском регистре (SPANR) каждой переменной (ФК, ДБМХ, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид – NT-proBNP, площадь правого предсердия – СПП, срДПП, выпот в полости перикарда, СИ и сатурация смешанной венозной крови кислородом –  $SvO_2$ ) соответствовали баллы в зависимости от степени риска: низкий – 1, промежуточный – 2, высокий – 3. Средняя оценка для каждого пациента была получена путем деления суммы на число переменных. У пациентов с ЛАГ ( $n=530$ ) при исходной оценке и через год наблюдения ( $n=383$ ) показаны преимущества низкого риска с точки зрения выживаемости [15]. В регистре COMPERA ( $n=1588$ ) наблюдалась когорта пациентов с впервые установленной ЛАГ, у которых имелись как минимум две доступные переменные: ФК (ВОЗ), ДБМХ, мозговой натрийуретический пептид – BNP или NT-proBNP, срДПП, СИ и  $SvO_2$  [12]. Во французском регистре у 1017 пациентов с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов, количество критериев низкого риска (ФК I или II, ДБМХ>440 м, срДПП<8 мм рт. ст., СИ≥2,5 л/мин/м<sup>2</sup>) оценивалось исходно и при 1-м контрольном визите через год после начала терапии [16]. Число критериев низкого риска на момент верификации диагноза и при повторной оценке, в среднем через 4,4 мес, позволяло установить риск смерти и потребности в трансплантации легких.

Таким образом, при оценке риска прогрессирования ЛАГ/летальности в трех европейских регистрах применя-

лись адаптированные версии модели стратификации риска, предложенной в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. [2]. В результате применения сходного набора параметров у пациентов с впервые установленной ЛАГ, большинство из которых составило когорты с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов, доказан благоприятный прогноз у пациентов низкого риска по сравнению с другими категориями при исходной оценке и динамическом наблюдении.

Вместе с тем только меньшая часть пациентов способна достичь статуса низкого риска в ходе долгосрочного наблюдения [12, 15, 16]. У пациентов с ИЛГ старше 65 лет в регистре COMPERA одногодичная и трехлетняя выживаемость составила 90 и 68% в отличие от группы моложе 65 лет ( $p=0,006$ , log-rank analysis) [17]. На момент верификации диагноза ИЛГ мужчины достоверно чаще имели высокий риск в сравнении с женщинами. Пациенты с ИЛГ в возрасте ≥50 лет через 26,5 [16,25; 56,0] мес от начала лечения достоверно реже достигали целей лечения, чем пациенты моложе 50 лет [18]. При исходном ФК III–IV (ВОЗ), СИ≤2 л/мин/м<sup>2</sup> и срДЛА≥51 мм рт. ст. по данным КПОС у пациентов с ИЛГ достоверно чаще исходно определялся высокий риск летальности, который у большинства из них сохранялся в динамике. У больных с исходным ФК III–IV (ВОЗ) и СИ≤2 л/мин/м<sup>2</sup> наблюдалась достоверно меньшая продолжительность жизни с момента верификации диагноза при сравнении с пациентами с ФК I–II (ВОЗ), СИ>2 л/мин/м<sup>2</sup> и срДЛА≥51 мм рт. ст.

Неинвазивный метод оценки риска основан на применении ФК I–II (ВОЗ), ДБМХ>440 м и NT-proBNP<300 нг/л/BNP<50 нг/л для выявления пациентов с ЛАГ, достигающих очень низкого риска [19]. Число критериев точно предсказывало бессобытийную выживаемость и позволяло идентифицировать когорту пациентов с очень низким риском летальности от любых причин, по данным французского регистра и регистра COMPERA.

В наиболее крупном регистре ЛАГ REVEAL (США) выделены 12 параметров, определяющих пять групп риска с прогнозом одногодичной выживаемости [4]. Калькулятор REVEAL 2.0 стал усовершенствованной версией с включением госпитализации по всем причинам в течение предшествующего полугодия и скорости клубочковой фильтрации [10, 11]. При прогнозировании риска согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 г. получены соответствующие баллы REVEAL 2.0: ≤6 – для низкого риска, 7–8 – для промежуточного, ≥9 – для высокого риска [19]. Представляют интерес результаты анализа по изучению взаимосвязи профиля риска с событиями заболеваемости/смертности в популяции РКИ (рандомизированное контролируемое исследование) GRIPHON при применении неинвазивного подхода французского регистра и калькулятора REVEAL 2.0 [14]. В РКИ фазы III GRIPHON при оценке эффективности и безопасности селексипага у 1156 пациентов с ЛАГ показано снижение риска событий заболеваемости/смертности на 40% ( $p<0,001$ ) по сравнению с плацебо [2]. По формуле французского национального регистра вероятность увеличения числа критериев низкого риска к 26-й неделе терапии по сравнению с исходным была выше у пациентов, принимавших селексипаг (отношение шансов – ОШ 1,69, 95% доверительный интервал – ДИ 1,28–2,24;  $p=0,0002$ ) [20]. Вероятность улучшения статуса риска при терапии селексипагом была показана и при оценке REVEAL 2.0 (ОШ 1,84, 95% ДИ 1,41–2,40;  $p<0,0001$ ).

**Стратегия комбинированной терапии.** Последовательное или одновременное применение двух или трех

**Таблица 2. Последовательная комбинированная специфическая терапия у больных ЛАГ****Table 2. Sequential combination specific therapy in PAH patients**

Группы препаратов	Класс рекомендаций/уровень достоверности доказательств					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Силденафил → + мацитентан	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + риоцигуат	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + илопрост инг.	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Селексипаг → + АРЭ и/или иФДЭ-5	I	B	I	B	–	–
Силденафил → + амбризентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C

лекарственных препаратов разных классов представляет собой перспективное направление терапии ЛАГ [1, 2, 7]. Преимуществом комбинированной специфической терапии является синергизм действия, обусловленный влиянием препаратов на разные пути патогенеза ЛАГ. Эффективность сочетания препаратов определяется с учетом межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Начальная комбинированная специфическая терапия стала важнейшей стратегией лечения в соответствии с рекомендациями ESC/ERS 2015 г. [2]. Пациентам с ЛАГ с исходным низким или промежуточным риском показана стартовая комбинация амбризентана и тадалафила. В РКИ AMBITION (A randomised, Multicenter study of First-Line amBriSentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension) эта двойная терапия у 500 пациентов с ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) приводила к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания и недостижения клинического ответа на 50%, приросту ДбМХ и снижению уровня NT-proBNP по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [21].

Экспертами VI Всемирного симпозиума по ЛГ в 2018 г. отмечено, что у пациентов с впервые выявленной ЛАГ начальная комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом в сравнении с монотерапией приводила к достоверному улучшению клинических исходов при длительном назначении (РКИ AMBITION). Последовательная комбинированная терапия у больных ранее установленной ЛАГ доказала улучшение клинических исходов при краткосрочном (метаанализы) и при длительном назначении (РКИ SERAPHIN/GRIPHON) [2, 22]. Преимущества последовательной двойной комбинированной специфической терапии перед монотерапией доказаны в отношении улучшения показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки. Однако влияние комбинированной терапии на смертность пациентов с ЛАГ не удается подтвердить статистически, учитывая возможный эффект предшествующей терапии, а также назначение при клиническом ухудшении, как правило, в качестве терапии спасения, при этом в группе контроля отмечалась низкая смертность [2, 22].

Эксперты Кельнского консенсуса в 2018 г. предложили стартовую двойную пероральную специфическую терапию для лечения пациентов с классической формой ЛАГ без коморбидных состояний при исходном низком или промежуточном риске, а при высоком риске – стартовую тройную терапию, включающую внутривенные простаноиды [23]. Для пациентов с ЛАГ с заболеваниями легких, наличием факторов риска ( $\geq 3$ ) патологии левого желудочка [артери-

альная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>), дилатация левого предсердия, фибрилляция предсердий] в качестве 1-го выбора рассматривается специфическая монотерапия с дальнейшей эскалацией, при необходимости – под контролем переносимости.

В российской практике следует учитывать определенные сложности, предшествующие получению ЛАГ-специфической терапии во многих регионах нашей страны; фармакоэкономический аспект и отсутствие парентеральных простаноидов ограничивают возможности комбинированной терапии [24]. В Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2019 г. подчеркивается, что последовательная комбинированная терапия является наиболее широко используемой стратегией в клинической практике: от монотерапии к добавлению 2-го, а затем 3-го препарата (табл. 2). Пациентам с ЛАГ с высоким риском прогрессирования ЛАГ/летальности показана стартовая комбинированная терапия ингаляционным илопростом в сочетании с риоцигуатом или силденафилом с учетом быстроты наступления клинического ответа [1].

Результаты недавно завершившегося многоцентрового плацебо-контролируемого РКИ фазы IIIb TRITON (NCT02558231) указывают на то, что поиск оптимальных схем комбинированной терапии еще продолжается. Впервые сравнивалась эффективность начальной тройной (мацитентан, тадалафил и селексипаг) и двойной комбинированной терапии (мацитентан и тадалафил) у ранее не леченных больных с ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ) или ВИЧ или ВПС (не менее года после хирургической коррекции), в возрасте 18–75 лет [25]. Исходная ДбМХ составляла  $>50$  м, 79% больных с ФК III–IV (ВОЗ) по данным КПОС, срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., ДЗЛА/конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД ЛЖ)  $\leq 15$  мм рт. ст., ЛСС  $\geq 480$  дин $\times$ см<sup>-5</sup>.

Мацитентан и тадалафил назначались после рандомизации, селексипаг ( $n=123$ )/плацебо ( $n=124$ ) – на 15-й день с титрацией дозы до 12 нед. Эффективность и безопасность оценивались слепым методом после завершения визита на 26-й неделе последним рандомизированным пациентом. Медиана наблюдения составила 77,6 и 75,8 нед при стартовой тройной или двойной терапии соответственно. Снижение ЛСС (первичная конечная точка) через 26 нед составило 54 и 52% в группах тройной и двойной терапии ( $p>0,05$ ) [25]. Сопоставимое достоверное улучшение

функционального и гемодинамического статуса, уровня NT-proBNP через 26 нед отмечалось в обеих группах. Риск прогрессирования ЛАГ снижался на 41% при начальной тройной терапии (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,32–1,09;  $p=0,087$ ) по сравнению с начальной двойной терапией.

**Стратегия переключения.** В практике лечения больных ЛАГ замена ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – риоцигуат стала установленным подходом [1, 7]. Терапевтическое действие иФДЭ-5 зависит от концентрации NO и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которые снижены у пациентов с ЛАГ. иФДЭ-5 предотвращают деградацию цГМФ за счет блокады ФДЭ-5, однако сохранение активности других изоформ фосфодиэстеразы способствует потере субстрата. Риоцигуат, напрямую активируя рГЦ и повышая чувствительность фермента к NO, оказывает мощный эффект в условиях сниженной биодоступности последнего [9].

Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ перед иФДЭ-5 тестировалась в проспективном международном многоцентровом открытом несравнительном исследовании IIIb фазы RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor) по оценке безопасности и эффективности перехода с терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска [ФК III (ВОЗ), ДбМХ 165–440 м, ЛСС > 400 дин·с·см<sup>-5</sup>, СИ < 3 л/мин/м<sup>2</sup>, срДЛА > 30 мм рт. ст. при КПОС на момент включения], несмотря на прием стабильных доз силденафила (60–240 мг/сут) или тадалафила (40 мг/сут) ≥ 90 дней, 80% больных получали также антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ). Через 24 нед у 54% пациентов отмечались улучшение ФК до I–II (ВОЗ), достоверное увеличение ДбМХ, улучшение ЛСС и СИ, снижение уровня NT-proBNP [26].

В российском пилотном исследовании изучалась эффективность риоцигуата у пациентов с ИЛГ ( $n=20$ ), 12 из которых ранее не получали ЛАГ-специфическую терапию, а 8 больных принимали силденафил в течение не менее 3 мес с сохранением промежуточного риска. Всем пациентам назначался риоцигуат с титрацией дозы до максимальной – 7,5 мг в день в соответствии со стандартным алгоритмом. Через 12 нед лечения оценивались ФК (ВОЗ), ДбМХ, показатели ремоделирования сердца и сердечно-сосудистого сопряжения по данным ЭхоКГ. В результате лечения отмечалось значимое улучшение ФК как у ранее не леченных пациентов, так и у больных после переключения на риоцигуат с достоверным приростом ДбМХ через 12 нед по сравнению с исходным (+76,8 и +71,6 м соответственно), улучшением систолической функции правого желудочка, сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка и легочной артерии [27].

В открытом РКИ REPLACE (Riociguat replacing PDE5i therapy evaluated Against Continued PDE5i therapy, NCT02891850) эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат сравнивалась с режимом продолжающейся терапии иФДЭ-5 у больных ЛАГ промежуточного риска [28]. Первичная конечная точка была выбрана согласно рекомендациям VI Всемирного симпозиума по ЛГ как достижение клинического улучшения двух из трех следующих критериев: увеличение ДбМХ ≥ 10% / ≥ 30 м по сравнению с исходным, ФК I–II (ВОЗ), снижение уровня NT-proBNP ≥ 30% по сравнению с исходным через 24 нед терапии при отсутствии клинического ухудшения. В исследование включались пациенты в возрасте 18–75 лет с ЛАГ промежуточного риска – ФК III (ВОЗ) и ДбМХ 165–440 м, несмотря

на терапию иФДЭ-5 в стабильных дозах как в монотерапии, так и в комбинации с АРЭ в течение не менее 6 нед до рандомизации. Пациенты были случайным образом распределены (1:1) для продолжения лечения иФДЭ-5 силденафилом ≥ 60 мг в день или тадалафилом 20–40 мг в день (группа иФДЭ-5) или замены на риоцигуат в дозе до 2,5 г 3 раза в день (группа риоцигуата) с использованием интерактивной голосовой и веб-системы, предполагающей стратификацию в зависимости от причины ЛАГ.

Из 293 скринированных пациентов сформированы группы риоцигуата ( $n=111$ ) или иФДЭ-5 ( $n=115$ ), из которых 211 пациентов завершили исследование. В группе риоцигуата после завершения фазы подбора дозы 84 (78%) пациента достигли максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в день; 9 (8%) – 2,0 мг 3 раза в день и 15 (14%) – меньших доз препарата. Первичная конечная точка была достигнута у 41% больных в группе риоцигуата и у 20% в группе иФДЭ-5 (ОШ 2,78, 95% ДИ 1,53–5,06;  $p=0,0007$ ). Клиническое ухудшение наблюдалось у 1% больных в группе риоцигуата (госпитализация по причине ухудшения ЛАГ) и у 9% – в группе иФДЭ-5 [госпитализация по причине ухудшения ЛАГ ( $n=9$ ); прогрессирование ЛАГ ( $n=1$ ); ОШ 0,10, 95% ДИ 0,01–0,73;  $p=0,0047$ ]. Более выраженное улучшение наблюдалось в группе риоцигуата и в отношении ДбМХ и NT-proBNP по сравнению с группой иФДЭ-5. Таким образом, на фоне смены терапии с иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска наблюдались значительно более высокая вероятность достижения клинического улучшения и снижение риска развития клинического ухудшения по сравнению с пациентами, продолжившими лечение иФДЭ-5. Стратегия переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат может рассматриваться в качестве оптимального подхода лекарственной терапии.

За последние годы интенсивно пополняются данные в пользу стратегии переключения при применении АРЭ – замены бозентана или амбризентана на мацитентан у пациентов с ЛАГ, которые прописаны в Евразийских рекомендациях по ЛГ 2019 г. [1, 7].

1. Совместное назначение мацитентана и силденафила предпочтительно в связи с отсутствием межлекарственного взаимодействия. При назначении комбинации бозентана и силденафила установлено межлекарственное взаимодействие с возможным снижением концентрации силденафила [8].
2. Бозентан является умеренным индуктором CYP3A4 и CYP2C9. При применении препаратов, воздействующих на CYP3A4 (симвастатин, силденафил) или CYP2C9 (варфарин), есть вероятность повышения их концентрации в плазме, что может потребовать коррекции дозы. При приеме бозентана снижается эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не влияет на фармакокинетику перечисленных препаратов [8].
3. Замена бозентана на мацитентан должна рассматриваться у пациентов с СЗСТ с наихудшим прогнозом в группе ЛАГ [1]. Мацитентан и риоцигуат, доказавшие в РКИ эффективность в отношении долгосрочных исходов, являются препаратами II поколения в отличие от бозентана и силденафила, влияющих в основном на симптоматику ЛАГ. Такой же подход следует рассматривать и для пациентов с ЛАГ-ВИЧ [1, 8].
4. У пациентов с впервые выявленной ЛАГ следует рассматривать мацитентан в качестве 1-го выбора в связи с доказанным влиянием на риск заболеваемости/смертности, частоту госпитализаций (РКИ SERAPHIN) [2, 8].

5. Пациенты, которые на фоне терапии бозентаном имеют или имели нарушения функции печени, а также при отсутствии возможности контролировать печеночные тесты.
6. Однократный прием мацитентана повышает приверженность пациентов лечению [1].

Переключение не рекомендуется при развитии клинического ухудшения. При замене бозентана на мацитентан, в том числе при применении его комбинации с силденафилом, для поддержания эффектов АРЭ рекомендуется начинать прием мацитентана 10 мг однократно в сутки через 24 ч после приема последней дозы бозентана.

**Перспективные направления терапии ЛАГ.** При изучении генетического аспекта ЛАГ выявлено, что 80% больных с семейным анамнезом и 25% пациентов с ИЛГ имеют мутации гена, кодирующего рецептор типа 2 белка костного морфогенеза (bone morphogenetic protein receptor 2 – BMPR2) из семейства трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [29]. У пациентов с ЛАГ выявляются мутации генов, кодирующих активин-рецептор-подобную киназу-1 (ALK1), эндоглин и белки семейства трансформирующего ростового фактора (BMPR1B, SMAD9) [2, 7]. При мутации BMPR2/ALK1 показана повышенная пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток под действием факторов роста [30]. Чрезвычайное разнообразие и тканевая специфичность системы SMAD, гетерогенность разных подтипов рецепторов TGF/BMP (bone morphogenetic protein) могут объяснить локализацию поражений в мелких легочных артериях [29].

Нарушение передачи сигналов BMPR2 у пациентов с ЛАГ привело к гипотезе о том, что на сигнальный путь можно воздействовать фармакологическим путем. Одним из наиболее перспективных препаратов является сотатерсепт. Этот гибридный белок воздействует на дисбаланс активина – фактора дифференцировки роста и сигнальный путь BMP, вызывая инактивацию пути TGF- $\beta$ . Препарат связывает лиганд рецептора активина, который включает внеклеточный домен рецептора активина типа IIA, связанный с Fc-доменом иммуноглобулина G. Доказана роль рецептора активина в развитии наследственной геморрагической телеангиэктазии. Рецептор активина связывает внеклеточный активин и предотвращает активацию нативного клеточного рецептора активина, а область Fc, по-видимому, является стабилизирующей частью белка. Изучаются и другие препараты – адалимумаб и этанерсепт, которые взаимодействуют с Fc-связанным белком слияния.

В исследовании фазы II PULSAR (A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension) у пациентов с ЛАГ через 24 нед лечения сотатерсептом достигалось достоверное снижение ЛСС (первичная конечная точка) по сравнению с группой плацебо на  $162 \pm 33,3$  дин $\times$ см $^5$  при назначении препарата в дозе 0,3 мг/кг и  $-256 \pm 29,6$  дин $\times$ см $^5$  – при применении в дозе 0,7 мг/кг [31]. В исследование были включены 106 пациентов со стабильным течением ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ), получавших предшествующую монотерапию, двойную или тройную ЛАГ-специфическую терапию, включая парентеральные про스타ноиды. Всего 70% пациентов, получавших сотатерсепт, имели ИЛГ или наследуемую ЛАГ, а 20% – ЛАГ вследствие СЗСТ. У последних мутации BMPR2 встречаются редко, но функция рецепторов может быть нарушена. В подгрупповом анализе сотатерсепт оказался эффективным при назначении в двух дозовых режимах у пациентов, получавших монотерапию, двойную или тройную специфическую терапию. Снижение ЛСС было обусловлено снижением срДЛА без существенной динамики сердечного выброса или ДЗЛА. Доклинические данные показали, что со-

татерсепт оказывает прямое влияние на ремоделирование легочных сосудов, что может объяснить такое влияние на уровень ДЛА [30]. При назначении сотатерсепта 0,3 и 0,7 мг/кг у 23% пациентов улучшился функциональный статус. Через 24 нед лечения ДбМХ улучшалась достоверно на  $54 \pm 6$  м по сравнению с плацебо ( $+29 \pm 9$  м) [плацебо-корректированный прирост  $+21,4$  м]. В группе сотатерсепта отмечена достоверная положительная динамика NT-proBNP ( $-651$  пг/мл).

Таким образом, сотатерсепт – 1-й препарат, воздействующий на систему TGF- $\beta$ , который показал положительный клинический эффект в 24-недельном клиническом исследовании. Представляет интерес и тестирование других лигандов и рецепторов суперсемейства TGF- $\beta$ , которые могут быть вовлечены в патогенез ЛАГ. В настоящее время продолжают исследования по изучению микроРНК, лиганда BMP9, блокирующих антител и др. [30].

Процессы ремоделирования легочных артерий при ЛАГ имеют общие черты с формированием опухолевого процесса [29, 32]. Аномальный клеточный ответ при ремоделировании легочных артерий обусловлен множеством факторов роста (тромбоцитарный фактор роста – PDGF, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, фактор роста сосудистого эндотелия – VEGF), из которых большинство реализует действие за счет связывания с трансмембранными рецепторами тирозинкиназы. При применении ингибиторов тирозинкиназы достигалась реверсия легочного сосудистого ремоделирования за счет антипролиферативного эффекта и усиления апоптоза [32]. В 24-недельном РКИ фазы III IMPRES (Imatinib Improves Exercise Capacity and Hemodynamics at 24 Weeks as Add-on Therapy in Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients) иматиниб/плацебо ( $n=103/99$ ) назначались тяжелым пациентам с ЛАГ с сохранением ЛСС  $>800$  дин $\times$ см $^5$ , несмотря на прием двойной ЛАГ-специфической терапии. При оценке первичной конечной точки достигнут прирост ДбМХ  $+32$  м ( $p=0,002$ ); при изучении вторичных конечных точек – улучшение ЛСС  $-379$  дин $\times$ см $^5$  ( $p<0,001$ ), СИ  $+0,88$  л/мин/м $^2$  ( $p<0,001$ ), уровня NT-proBNP  $-45,1$  пг/мл ( $p=0,04$ ) [33]. Однако дальнейшее изучение препарата было прекращено по причине тяжелых осложнений: у 2 больных, получавших иматиниб в течение 24 нед плацебо-контролируемого исследования, и у 6 – в фазе открытого наблюдения развились субдуральные гематомы.

При назначении ингибитора тирозинкиназы дазатиниба больным с хроническим миелолейкозом в редких случаях отмечалось развитие прекапиллярной ЛГ [34]. Препарат вследствие блокады фермента киназы Src может вызывать дисбаланс между пролиферативным и антипролиферативным влияниями в отношении эндотелия и гладкомышечных клеток легочных артерий [7]. В перечне факторов риска ЛАГ дазатиниб рассматривается в качестве вероятного фактора, поскольку в серии клинических случаев показаны причинно-следственная связь между приемом препарата и развитием ЛАГ, а также регресс изменений в ряде случаев после прекращения лечения [1, 2, 7, 34].

**COVID-19 и ЛАГ.** Пандемия новой коронавирусной инфекции изменила рутинную практику ведения пациентов с ЛАГ. Эта категория больных не подвержена большому риску заболеваемости COVID-19, однако ЛАГ может ассоциироваться с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции [35, 36]. К настоящему времени отмечены довольно низкая заболеваемость COVID-19 при ЛАГ и относительно благоприятное течение инфекционного процесса. По данным 77 экспертных центров по ЛГ в США, заболеваемость COVID-19 среди пациентов с ЛАГ составила 2,1 случая на 1 тыс. пациентов, что соответству-

ет частоте инфицирования COVID-19 среди населения в целом [37]. По результатам опроса российских пациентов с ЛАГ весной 2020 г. в Москве и Московской области, ЦФО, Хабаровском крае, Татарстане, Кемеровской и Волгоградской областях было показано, что строгие меры самоизоляции соблюдались в 78,8% случаев. Высокая приверженность этой категории пациентов соблюдению карантинных мер отмечена во многих странах мира.

Для объяснения особенностей течения COVID-19 при ЛАГ были предложены гипотезы, которые требуют подтверждения. При заражении SARS-CoV-2 протективное действие оказывают механизмы легочной васкулопатии при ЛАГ и/или применение ЛАГ-специфических препаратов [38]. АРЭ, NO, иФДЭ-5 и простагоиды при вирусной инфекции могут снизить воспалительный ответ, улучшать газообмен, нельзя исключить влияние на репликацию вируса. Постоянная антикоагулянтная терапия является возможным защитным механизмом, учитывая высокий риск тромбозов *in situ* при COVID-19 [35, 36].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) как компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является функциональным рецептором коронавируса SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках [36]. При COVID-19 отмечаются низкие уровни ангиотензина, что приводит к усилению легочной вазоконстрикции и нарушению регуляции гипоксических вазоконстрикторных механизмов. При ЛАГ отмечаются сниженные уровни АПФ-2. Рекомбинантный АПФ-2, легочная сверхэкспрессия АПФ-2 и активаторы АПФ-2 снижают ДЛА за счет увеличения продукции ангиотензина и биодоступности NO в эндотелии [37]. АРЭ могут ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на его продукцию.

NO обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV. Ингаляционная терапия способствовала снижению ДЛА, улучшению сатурации крови O<sub>2</sub> и уменьшению времени искусственной вентиляции легких в сравнении с контрольной группой у пациентов с атипичной пневмонией [37]. При назначении NO или илопроста ингаляционно (off-label) отмечаются позитивные эффекты при остром респираторном дистресс-синдроме с улучшением параметров газообмена даже при отсутствии ЛАГ [38].

Пациенты с ЛАГ должны следовать рекомендациям для лиц высокого риска и продолжать терапию в полном объеме. При COVID-19 проводятся лечение вирусной инфекции, поддерживающие меры, респираторная поддержка, гемодинамический контроль для оптимизации преднагрузки пра-

вого желудочка и снижения его постнагрузки с помощью легочных вазодилаторов, при необходимости назначаются инотропные и вазопрессорные препараты. Показано безопасное сочетание ЛАГ-специфических препаратов со средствами этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 [35, 36]. При тяжелых респираторных инфекциях, требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии, оптимально ведение пациентов в специализированных центрах, способных обеспечить весь объем медицинской помощи (интенсивная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация легких).

## Заключение

Современные подходы к лечению ЛАГ как заболевания с прогрессирующим, нередко злокачественным характером течения основаны на применении высокоэффективных препаратов патогенетического действия и раннем назначении рациональных комбинаций. В условиях, когда стабильное течение заболевания рассматривается скорее как исключение, чем как правило, стратификация риска прогрессирования ЛАГ/летальности призвана улучшить подходы к выбору оптимальной тактики лечения. В текущей эпидемиологической ситуации важно помнить о том, что воздействие новой коронавирусной инфекции в сочетании со стрессовым фактором выступает в качестве мощных триггеров клинического ухудшения.

Дальнейший прогресс в терапии ЛАГ связан как с ранним назначением рациональной комбинированной терапии, так и с созданием новых лекарственных препаратов. Прежде всего это более эффективные и безопасные или более удобные для применения формы лекарственных препаратов, воздействующие на установленные мишени патогенеза, а также поиск оптимальных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей АРЭ, простагоиды, иФДЭ-5 или стимуляторы гуанилатциклазы, и применение стратегии переключения у больных, сохраняющих промежуточный риск. Перспективы лечения связаны с созданием лекарственных препаратов, воздействующих на новые мишени патогенеза, которые ответственны за ремоделирование легочного сосудистого русла, а также разработкой приборов для улучшения и поддержания функции правого желудочка.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВПС – врожденный порок сердца  
ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии  
ДИ – доверительный интервал  
ДЛА – давление в легочной артерии  
Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы  
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия  
иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа  
КПОС – катетеризация правых отделов сердца  
КРНТ – кардиореспираторный нагрузочный тест  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
ОШ – отношение шансов  
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СИ – сердечный индекс  
срДЛА – среднее давление в легочной артерии  
срДПП – среднее давление в правом предсердии  
ФК – функциональный класс  
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат  
ЭТ-1 – эндотелин-1  
ЭхоКГ – эхокардиография  
BMP (bone morphogenetic protein) – белок костного морфогенеза  
BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2) – рецептор типа 2 белка костного морфогенеза  
BNP – мозговой натрийуретический пептид  
NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид  
SПП – площадь правого предсердия  
SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови  
TGF-β – трансформирующий фактор роста β  
VE/VCO<sub>2</sub> – вентиляционный эквивалент CO<sub>2</sub>  
VO<sub>2peak</sub> – пиковое потребление кислорода

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
2. Galiè 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:10.1183/13993003.01032-2015
3. 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
4. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448-56. DOI:10.1378/chest.11-1460
5. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):56-64 [Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, et al. Pulmonary hypertension in Russia: the first results of the National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(9):56-64 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000024
6. Chazova I, Martynyuk T, Valieva Z, et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Research International*. 2020. Article ID 6836973. DOI:10.1155/2020/6836973
7. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Серия: Библиотека ФГБУ «НИМЦ кардиологии» Минздрава России. М.: Медицинское информационное агентство. 2018 [Martynyuk TV. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment. Series: Library of the Federal State Budgetary Institution "NIMC of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2018 (in Russian)].
8. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):72-80 [Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. New horizons of endothelin receptor antagonists of the second generation in patients with pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(4):72-80 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890472-80
9. Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):77-84 [Gratsianskaia SE, Valieva ZS, Martynyuk TV, et al. The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(9):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000717
10. Frantz RP, Schilz RJ, Chakinala MM, et al. Hospitalization and survival in patients using epoprostenol for injection in the PROSPECT observational study. *Chest*. 2015;147:484-94. DOI:10.1378/chest.14-1004
11. 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;144:1521-9. DOI:10.1378/chest.12-3023
12. Hoepfer 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;50:170740. DOI:10.1183/13993003.00740-2017
13. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800
14. Gratsianskaia S, Valieva Z, Taran I, Martynyuk T. The role of the cardiopulmonary exercise testing in assessment of the severity of patients with PAH associated with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl. 63):PA4759
15. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehx257
16. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:170889. DOI:10.1183/13993003.00889-2017
17. Hoepfer 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(2):871-80. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.10.026
18. Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., и др. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020;30(4):427-36 [Taran IN, Belevskaia AA, Valieva ZS, et al. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *Pul'monologiya*. 2020;30(4):427-36 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436
19. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliot CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison to ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156:323-37. DOI:10.1016/j.chest.2019.02.004
20. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:300-9. DOI:10.1016/j.healun.2019.12.013
21. Galiè 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
22. Galiè 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
23. Hoepfer 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
24. 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):80-5 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):80-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.000840
25. 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. *Am J of Respir and Crit Care Med* 2020;201:A2928. Available at: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcmconference.2020.201.1\\_MeetingAbstracts.A2928](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcmconference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928). Accessed: 20.08.2021.
26. Hoepfer MM, Corris PA, King JR, et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med*. 2016;193:A6315. DOI:10.1183/13993003.02425-2016
27. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. DOI:10.1007/s00408-018-0160-4

28. Hoepfer M, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multi-centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(20)30532-4. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4
29. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801899. DOI:10.1183/13993003.01899-2018
30. Newman JH. Molecular Rescue in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1271-2. DOI:10.1056/NEJMe2036314
31. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs J, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384:1204-15. DOI:10.1056/NEJMoa2024277
32. Grimminger F, Schermuly RT. PDGF receptor and its antagonists: role in treatment of PAH. *Adv Exp Med Biol*. 2010;661:435-46. DOI:10.1007/978-1-60761-500-2\_28
33. Shah AM, Campbell P, Rocha GQ, et al. Effect of imatinib as add-on therapy on echocardiographic measures of right ventricular function in patients with significant pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2015;36(10):623-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehu035
34. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125:2128-37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921
35. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., и др. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;2:54-60 [Martynuk TV, Aleevskaya AM, Rodnenkov OV, et al. Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection. *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:54-60 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-54-60
36. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med*. 2020;ccc021. DOI:10.3949/ccjm.87a.ccc021
37. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, et al. A survey-based estimate of COVID-19 Incidence and Outcomes among Patients with PAH or CTEPH and Impact on the Process of Care. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1576-82. DOI:10.1513/AnnalsATS.202005-521OC
38. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, et al. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulmonary Circulation*. 2020;10(2):1-2. DOI:10.1177/2045894020922799

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.05.2021



OMNIDOCTOR.RU