



*Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Грамович В.В., Чазова И.Е.

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ВЫЗОВЫ И ДОСТИЖЕНИЯ 2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва, Россия
3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва, 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Резухина Елизавета Алексеевна, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва, 121552, Российская Федерация, <http://orcid.org/0000-0002-6227-2576>

Мартынюк Тамила Витальевна, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., председатель секции легочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, <http://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Валиева Зарина Солтановна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Грамович Владимир Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, проф., заместитель директора на научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-1576-4877>

РЕЗЮМЕ

14 декабря 2021 г. на IX Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия 2021» состоялся симпозиум, посвященный проблеме легочной артериальной гипертензии. В обзоре приведены ключевые положения из докладов акад. РАН Чазовой И.Е., д.м.н. Мартынюк Т.В., к.м.н. Валиевой З.С., к.м.н. Грамовича В.В. о достижениях в лечении пациентов с ЛАГ, вызовах текущей эпидемиологической ситуации в условиях пандемии COVID-19, которые изменили рутинную клиническую практику.

В обзоре изложен современный взгляд на цели терапии легочной артериальной гипертензии, важность регулярной стратификации риска летальности, с учетом данных последних рандомизированных клинических исследований продемонстрирована важность ком-

бинированной специфической терапии, в том числе включающей применение нового препарата – селективного агониста рецепторов простаглицина – селексипага. Отдельное внимание уделено ведению пациентов с легочной гипертензией в текущей эпидемиологической ситуации, отмечена важность регулярной стратификации риска в том числе с использованием устройств для дистанционного мониторинга за состоянием больных с целью осуществления своевременной эскалации проводимой специфической терапии легочной артериальной гипертензии, достижения низкого риска летальности и улучшения прогноза у этой категории пациентов.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, комбинированная специфическая терапия, селексипаг, регистры, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммер-

ческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии Минздрава России.

✉ REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

Для цитирования: Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Грамович В.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: вызовы и достижения 2021. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(1):80-89, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-80-89>

Рукопись получена: 28.12.2021 | Рецензия получена: 14.01.2022 | Принята к публикации: 25.01.2022



© Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Грамович В.В., Чазова И.Е., 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – орфанное заболевание прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. В клинической классификации ЛАГ, как группа 1, является редкой и наиболее тяжелой формой легочной гипертензии (ЛГ). В патогенезе ЛАГ дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими субстанциями сопровождается активацией свертывающей системы крови и является причиной повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения, правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1–3].

Для верификации диагноза необходимо выявить критерии прекапиллярной ЛГ – повышение среднего ДЛА (срДЛА) >25 мм рт. ст. и ЛСС >3 ЕД Вуда при нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС), и исключить другие возможные причины (патология легких/ гипоксемия, перенесенная тромбоэмболия в систему легочной артерии, редкие/ смешанные формы). Диагностика ЛАГ на ранних этапах заболевания с последующим назначением ЛАГ-специфической терапии существенно улучшает прогноз и качество жизни пациентов [4].

До эры специфической терапии выживаемость пациентов с ЛАГ была подобна таковой при злокачественных опухолях —

раке легких, колоректальном раке и др. Медиана выживаемости при ЛАГ неустановленной этиологии — идиопатической ЛГ (ИЛГ) составляла 2,8 года после установления диагноза и начала лечения, а у наиболее тяжелых больных с исходным функциональным классом (ФК) IV (ВОЗ) – около 6 месяцев [5].

В середине 90-х годов XX века в клиническую практику внедрены лекарственные средства патогенетического действия, что позволило значительно улучшить результаты лечения – переносимость физических нагрузок, качество жизни и прогноз больных с ЛАГ. Современные зарубежные регистры демонстрируют, что выживаемость этой категории пациентов в настоящее время достигает 91%, 74%, 65% соответственно к 1-му, 3-му, 5-году наблюдения. У российских больных по данным национального регистра годовая выживаемость составляет 98,9%; к 3-му и 5-му – 94,1% и 86,0%, что, по-видимому, обусловлено высокой долей пациентов с ЛАГ, ассоциированной с простыми системно-легочными шунтами (36,6%) в общей когорте пациентов [6].

Высокая эффективность современных стратегий лекарственной терапии ЛАГ позволила установить амбициозную цель лечения – достижение низкого риска летальности в течение года наблюдения. При оценке комплекса клинических данных, функциональных тестов, биохимических маркеров, параметров эхокардиографии (ЭхоКГ) и КПОС оценивается годичный риск наступления летального исхода у пациентов с ЛАГ, который со-

Таблица 1. Стратификация риска развития летального исхода в течение года у пациентов с ЛАГ
Table 1. Risk assessment during one year in pulmonary arterial hypertension patients

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5–10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Нет	Нет	Да
Темп прогрессирования ЛАГ	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие	Повторные
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO ₂ peak >15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ <36	VO ₂ peak 11–15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ 36–44,9	VO ₂ peak 11–15 мл/мин/кг VE/VCO ₂ > 45
BNP/ NT-proBNP	BNP <50 пг/л NTproBNP <300 пг/мл	BNP 50–300 пг/л NTproBNP 300–1400 пг/мл	BNP >300 пг/л NTproBNP >1400 пг/мл
ЭхоКГ/МРТ	S ПП <18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	СПП 18–26 см ² Небольшой перикардальный выпот	S ПП >26 см ² Перикардальный выпот
Гемодинамика	срДПП <8 мм рт. ст. СИ ≥2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	срДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	срДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; МРТ – магнитно-резонансная томография; СИ – сердечный индекс; срДПП – среднее давление в правом предсердии; Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы; ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения; ЭхоКГ – эхокардиография; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; S ПП – площадь правого предсердия; SvO₂ – сатурация венозной крови; VE/VCO₂ – вентиляционный эквивалент; VO₂ peak – пиковое потребление кислорода

Notes: PAH – pulmonary arterial hypertension, CMR imaging – cardiac magnetic resonance imaging, CI – cardiac index; mean RAP – mean right atrial pressure; 6MWT – six-minute walking test; FC (WHO) – functional class (World Health Organization); echocardiography; BNP – brain natriuretic peptide; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RAA – right atrial area; SvO₂ – mixed venous oxygen saturation; VE/VCO₂ – ventilatory equivalents for carbon dioxide; VO₂ – oxygen consumption

ставляет <5% при низком, 5-10% – при промежуточном и >10% – при высоком риске соответственно. В 2015 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) впервые установлена обязательная оценка тяжести пациентов как на момент верификации диагноза ЛАГ, так и на регулярной основе в динамике каждые 3-6 месяцев. В Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии 2019 г. определены 3-4 месячные интервалы между визитами наблюдения у больных с ЛАГ [1,7].

С помощью шкалы стратификации риска следует осуществлять выбор стартовой стратегии специфической терапии и оценивать результаты проводимой терапии в динамике. Профиль низкого риска летальности (<5% в течение года) соответствует ФК I-II (ВОЗ) при дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) >380-440 м; пиковом потреблении кислорода (VO_{2peak}) >15 мл/мин/кг, вентиляционном эквиваленте CO_2 (VE/VCO_2) <45 л/мин по данным кардиореспираторного нагрузочного теста; достигаются нормальные значения натрийуретического пептида (NT-proBNP/BNP); нормализация размеров и функции правого желудочка по данным ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца (площадь правого предсердия <18 см², отсутствие жидкости в перикарде); среднее давление в правом предсердии (срДПП) <8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) $\geq 2,5$ л/мин/м² по данным КПОС. Риск летального исхода в течение одного года у пациентов с ЛАГ определяется при оценке всего комплекса параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, ЭхоКГ, уровня биомаркеров (NT-proBNP/BNP) (табл. 1) [1,8].

У пациентов ЛАГ с исходным низким риском смертность через 12 мес. наблюдения составляет 2,8%, при промежуточном и высоком риске – 9,9% и 21,2% согласно данным регистра COMPERA [9].

В нашей стране и в Европе в настоящее время рутинно применяется шкала стратификации риска согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 г. Большинство предложенных параметров и пороговых значений, представленных в данной шкале, основаны на мнении экспертов. Модификация риска у каждого пациента происходит индивидуально с учетом скорости прогрессирования заболевания, наличия или отсутствия признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, синкопальных состояний, характера сопутствующей патологии, возраста, пола пациента. Следует учитывать, что описанные цели терапии не всегда реалистичны и могут быть недостижимы у пациентов, исходно находящихся в очень тяжелом состоянии с выраженной дисфункцией правого желудочка, тяжелой сопутствующей патологией или у больных старших возрастных групп [1,7,8,10].

Важным инструментом является неинвазивный метод оценки риска, основанный на достижении триады параметров: ФК I-II (ВОЗ), дистанция в Т6МХ >440 м, NT-proBNP <300 нг/л или

BNP <50 нг/л, для выявления пациентов ЛАГ, достигающих очень низкого риска. 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 REVEAL 2.0 [2,3]. Последний выполнен в США и до настоящего времени является наиболее крупным регистром ЛАГ, по результатам которого установлены 12 параметров для определения пяти групп риска с прогнозом годичной выживаемости [11]. Калькулятор REVEAL 2.0 стал усовершенствованной версией с включением госпитализации по всем причинам в течение предшествующего полугодия и скорости клубочковой фильтрации [12]. При прогнозировании риска согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 г. получены соответствующие баллы REVEAL 2.0: ≤ 6 баллов для низкого риска, 7–8 баллов – для промежуточного, ≥ 9 – для высокого риска [2].

По данным Российского регистра проведен ретроспективный анализ результатов 24-мес. наблюдения 229 пациентов с верифицированным диагнозом ИЛГ. На момент установления диагноза доли пациентов с ФК I/II/III/IV (ВОЗ) составили 8%/32%/48%/12%, соответственно. У 12% больных в качестве начальной стратегии была выбрана стартовая двойная ЛАГ-специфическая терапия. Следует отметить, что доли больных, начавших лечение в режиме монотерапии по данным европейских регистров – Французского, Шведского и регистра COMPERA варьировали от 12,3% до 22,6% [9,13,14]. У 88% российских больных реализовывалась стратегия последовательной комбинированной терапии. Эскалация терапии к 13 месяцам наблюдения проводилась у 28% с предшествующей моно-, у 6% – с предшествующей двойной терапией, а через 24 мес. наблюдения – усиление ЛАГ-специфической терапии до двойной у 26% с предшествующей моно- и 8% – до тройной при предшествующей двойной терапии. Модификация риска у пациентов ИЛГ показана на рис. 1. В результате проводимого лечения отмечалось достоверное улучшение функционального статуса с достижением ФК I/II/III/IV (ВОЗ) у 15%/43%/35%/7% пациентов, соответственно.

Арсенал современной специфической терапии ЛАГ представлен лекарственными препаратами, воздействующими на три мишени патогенеза – активацию системы эндотелина-1, дефицит простаглицлина и оксида азота (NO). Легочные вазодилататоры, воздействующие на патогенетические механизмы развития заболевания, доказали эффективность и безопасность в значительном числе РКИ. В Российской Федерации представлены антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), препараты, воздействующие на дефицит эндогенного оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы), синтетический аналог простаглицлина – ингальяционный илопрост [7].

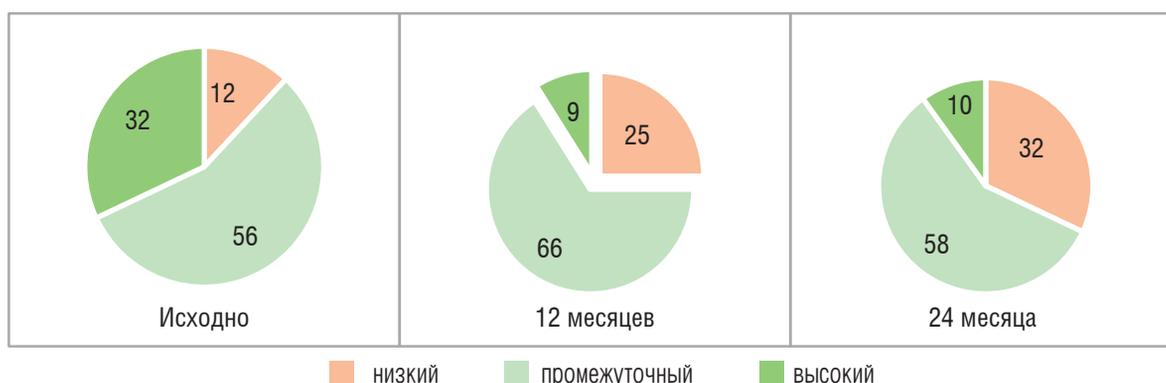


Рисунок 1. Стратификация риска у больных ИЛГ по данным Российского регистра
Figure 1. Risk assessment in IPAH patients according to Russian register



Рисунок 2. Ограничения, связанные с применением простаноидов [1,15]
Figure 2. Prostanoids intake associated restrictions [1,15]

Аналоги простаглицина, начиная с эпопростенола, стали первыми препаратами для лечения ЛАГ. Известны ограничения, связанные с применением простаноидов, среди них парентеральное назначение в виде постоянных внутривенных или подкожных инфузий, отсутствие селективности, феномен десенсibilизации/ тахифилаксии, частые нежелательные явления (НЯ) (рис. 2). В нашей стране единственным препаратом из ряда простаноидов является илопрост в ингаляционной форме. Применение данного синтетического аналога простаглицина требует проведения частых ингаляций до 9 раз в день с помощью небулайзера в течение 5–10 минут. Это связано с весьма коротким периодом полувыведения 5–25 минут.

В Российском проспективном, многоцентровом, неинтервенционном исследовании IVENT по изучению приверженности пациентов с ЛГ лечению ингаляциями илопроста 89 больных с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в возрасте $47,6 \pm 14,2$ лет получали ингаляционный илопрост в начальной дозе $8,0 \pm 7,9$ [95% ДИ: 6,2–9,7] мкг. Через 12 месяцев терапии суточная доза составила $7,2 \pm 4,9$ [95% ДИ: 5,9–8,5] мкг при числе ингаляций $6,1 \pm 1,28$ [2,0–9,0] в день. НЯ, связанные с приемом препарата, отмечались у 17,1% пациентов, наиболее частыми из них были сухой кашель у 9,8% больных, головная боль – у 6,1%, головокружение (4,9%) [16].

В середине 2019 г. в клиническую практику внедрен новый препарат – селективный агонист IP рецепторов простаглицина для перорального применения селексипаг [7]. В физиологических условиях при достаточной продукции простаглицина для активации IP рецепторов внутри клеток вырабатывается циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), что приводит к вазодилатации и антипролиферации. В здоровых сосудах эти эффекты физиологически уравновешиваются влиянием NO с одной стороны, эндотелина и тромбосана – с другой. У пациентов с ЛАГ при снижении уровня простаглицина возникает уменьшение уровня цАМФ, вследствие чего преобладающими эффектами становятся вазоконстрикция и пролиферация. Стимулирование селексипагом и его активным метаболитом IP-рецепторов приводит к вазодилатации сосудов малого круга кровообращения, снижению ЛСС, а также антипролиферативному и антифибротическому эффектам [17].

Основными преимуществами селексипага по сравнению с единственным зарегистрированным в РФ синтетическим аналогом простаглицина ингаляционным илопростом являются мень-

шая кратность приема, высокая селективность к IP рецепторам простаглицина, отсутствие необходимости в использовании дополнительных устройств для введения препарата [15].

Эффективность и безопасность селексипага при приеме внутрь для лечения ЛАГ изучалась в уникальном долгосрочном международном многоцентровом плацебо- контролируемом РКИ фазы III в параллельных группах, GRIPHON. Клинически значимой и высоконадежной первичной конечной точкой явилось время от момента рандомизации до первого события заболеваемости или смертности – прогрессирования заболевания (госпитализации) по причине ЛАГ или потребности в назначении парентеральных простаноидов или оксигенотерапии или проведения трансплантации легких/атриосептостомии или смерти вплоть до окончания периода лечения. В нем приняли участие 1156 пациентов с ЛАГ в 181 медицинском центре в 39 странах мира, в том числе и в России. Участникам исследования требовалось иметь значения ЛСС ≥ 5 единиц Вуда и возможность проходить дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) 50–450 м. В исследовании GRIPHON приняли участие пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с подтвержденным диагнозом: идиопатической, наследственной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ–СЗСТ); ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врожденным пороком сердца (ЛАГ–ВПС); ЛАГ, индуцированные лекарствами/токсинами; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ–ВИЧ). У большинства пациентов заболевание было II или III ФК (ВОЗ) (46 и 53%, соответственно). Пациенты не получали прежде ЛАГ-специфическую терапию (20,4%) или же получали следующие базовые препараты для лечения ЛАГ в стабильных дозах: АРЭ (14,7%), иФДЭ-5 (32,4%) или комбинацию этих препаратов (32,5%).

При оценке клинических исходов у 1156 пациентов ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селексипаг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) и/или иФДЭ-5 снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ (композитная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная O_2 -терапия вследствие прогрессирования заболевания) на 39% (ОР 0,61; $p=0,0001$). Значимое сокращение риска смерти или прогрессирования ЛАГ (в зависимости от того, какое из событий наступало раньше), наблюдавшееся в группе селексипага, в целом прослеживалось во всех выделенных подгруппах пациентов (на основании исходной терапии ЛАГ, исходного ФК (ВОЗ), пола, возраста, этиологии ЛАГ и географического региона). По результатам анализа подгрупп было установлено, что фактический терапевтический эффект селексипага по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки был сопоставимым у всех пациентов с ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительных тканей. При применении селексипага отмечалось умеренно улучшение показателей Т6МХ (вторичная конечная точка) по сравнению с исходными значениями, которое было более выраженным, чем в группе плацебо, в общей популяции на 26 неделе исследования. Пропорция пациентов, у которых не наблюдалось ухудшение ФК (ВОЗ) (вторичная конечная точка), значимо не различалась между группами селексипага и плацебо на 26 неделе исследования. На основании иерархического анализа оставшиеся наблюдения в отношении вторичных конечных точек были расценены как поисковые. В группе селексипага, по сравнению с группой плацебо, меньшее число пациентов было госпитализировано в связи с ухудшением ЛАГ или умерло от ЛАГ в течение всего периода лечения.

В исследовании GRIPHON селексипаг при приеме внутрь (в дозе 200–1600 мкг 2 раза/сут.) оказался эффективен для сни-

жения риска смерти и прогрессирования ЛАГ, что подтверждается значительным на 40% сокращением риска достижения композитной конечной точки (смерти от любой причины или прогрессирования ЛАГ) по сравнению с таковым в группе плацебо. При анализе в подгруппах с различной исходной тяжестью симптомов в группе селексипага показано снижение риска на 64% по сравнению с плацебо (ОР 0,36, 95% ДИ 0,14–0,91) у пациентов с ФК II (ВОЗ) и на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,50–1,10) у пациентов с ФК III (ВОЗ) [15].

Развитие нежелательных явлений на фоне терапии селексипагом обусловлено плотностью IP-рецепторов и является индивидуальным. Наиболее частыми побочными эффектами является головная боль, диспепсия, миалгия и боль в конечностях, что связано с нахождением IP-рецепторов на отростках нейронов [15].

Подбор дозы селексипага осуществляется индивидуально, а приём препарата во время еды может способствовать улучшению его переносимости. Рекомендованная исходная доза селексипага составляет 200 мкг 2 раза в сутки (с промежутком между дозами \approx 12 часов). Впоследствии доза повышается с шагом 200 мкг 2 раза в сутки, как правило, еженедельно до тех пор, пока не будет достигнута максимальная индивидуально переносимая доза (максимальная доза 1600 мкг 2 раза в сутки). Предполагается, что в начале каждой фазы подбора дозы первую повышенную дозу селексипага лучше принимать вечером для улучшения переносимости. В реальной клинической практике распределение поддерживающих доз селексипага стремится к таковому в исследовании GRIPHON [19].

Пациенты с ЛАГ в исследовании GRIPHON в целом удовлетворительно переносили селексипаг при приёме внутрь, а наиболее частыми НЯ были побочные эффекты, зарегистрированные при применении эпопростенола и его аналогов (головная боль, диарея, тошнота и др.). Эти НЯ, как и в рутинной практике, возникали чаще в фазу подбора дозы препарата, чем в поддерживающую фазу, также они характеризовались транзитностью и разрешались с помощью симптоматических средств (например, анальгетиков, противодиарейных или противорвотных препаратов) [20].

Gaine S. и соавт. в результате апостериорного анализа данных РКИ GRIPHON показали преимущества лечения селексипагом в отношении прогрессирования ЛАГ при раннем назначении препарата. 1156 пациентов ЛАГ были классифицированы на две группы со временем от установления диагноза до начала лечения селексипагом \leq 6 месяцев и $>$ 6 месяцев на момент рандомизации. При оценке отношения рисков с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса селексипаг по сравнению с плацебо снижал риск заболеваемости/смертности у пациентов со временем от момента постановки диагноза \leq 6 мес и $>$ 6 мес (отношение рисков 0,45 [95% ДИ 0,33–0,63] и 0,74 [95% ДИ 0,57–0,96], соответственно, p – значение взаимодействия 0,0219) [18].

В РФ селексипаг рекомендуется для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов), клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение дистанции в 6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ специфической терапии в виде монотерапии или в комбинации с уровнем/классом доказательности IB [7, 12].

Представляют интерес результаты анализа по изучению взаимосвязи профиля риска с событиями заболеваемости/смертности в популяции рандомизированного клинического исследования (РКИ) GRIPHON при применении неинвазивного подхода французского регистра и калькулятора REVEAL 2.0 [1]. Французская группа изучала вероятность увеличения числа критериев низкого риска к 26-ой неделе терапии по сравнению с

исходным уровнем в когорте РКИ GRIPHON. У пациентов, принимавших селексипаг, она оказалась достоверно выше, чем у пациентов из группы плацебо (ОШ 1,69, ДИ 95% 1,28–2,24, $p=0,0002$). Эти результаты согласовывались при оценке по шкале REVEAL 2.0%: вероятность улучшения статуса риска к 26-ой неделе терапии по сравнению с исходным была также выше у пациентов, принимавших селексипаг, в сравнении с группой плацебо (ОШ 1,84, ДИ 95% 1,41–2,40, $p < 0,0001$) [3].

В Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2019г. подчеркивается, что последовательная комбинированная терапия является наиболее широко используемой стратегией в клинической практике: от монотерапии к добавлению второго, а затем третьего препарата. Последовательная комбинированная терапия у больных с ранее установленной ЛАГ доказала улучшение клинических исходов при краткосрочном (метаанализы) и при длительном назначении (РКИ SERAPHIN/GRIPHON). Преимущества последовательной двойной комбинированной специфической терапии над 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, как правило, в качестве «терапии спасения» при клиническом ухудшении (низкая смертность в группе контроля) [1]. В российской практике имеются определенные сложности, предшествующие получению ЛАГ-специфической терапии во многих регионах нашей страны, а также перерывов в лечении; фармакоэкономический аспект и отсутствие парентеральных простаноидов ограничивают возможности комбинированной терапии [21].

Результаты РКИ AMBITION определили приоритет начальной комбинированной специфической терапии у больных низкого/промежуточного риска, что нашло отражение в современных рекомендациях ESC/ERS 2015 г. Двойная терапия амбризентаном и тадалафилом у пациентов ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) способствовала достоверному снижению риска прогрессирования заболевания и не достижения клинического ответа на 50%, а также существенному приросту дистанции в 6МХ и снижению уровня NT-proBNP по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [22].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ фазы 3b TRITON (NCT02558231) впервые сравнивалась эффективность начальной тройной (мацитентан, тадалафил и селексипаг) и начальной двойной (мацитентан и тадалафил) комбинированной терапии у ранее не леченных больных с ЛАГ. В исследование включались пациенты в возрасте 18–75 лет с диагнозом ЛАГ, установленным $<$ 6 мес. назад (ИЛГ/наследуемая ЛАГ; ЛАГ, индуцированная приемом лекарственных препаратов или токсинов; ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ-ВПС (не менее одного года после хирургической коррекции)). Исходная дистанция в 6МХ составляла $>$ 50м, 79% больных имели ФК III–IV (ВОЗ), по данным КПОС срдЛА \geq 25 мм рт. ст., ДЗЛА \leq 15 мм рт. ст., ЛСС \geq 6 ЕД Вуда. Все пациенты включались в РКИ при отсутствии предшествующей ЛАГ-специфической терапии. Мацитентан и тадалафил назначались после рандомизации, селексипаг ($n=123$)/ плацебо ($n=124$) на 15-й день с титрацией до 12-й недели. Эффективность и безопасность оценивались слепым методом после завершения визита на 26-й неделе последним рандомизированным пациентом. Медиана наблюдения составила 77,6 и 75,8 недель при стартовой тройной или двойной терапии соответственно. У всех больных отмечалось значимое улучшение к 26 неделе функционального и гемодинамического статуса, уровня NT-proBNP без достоверных различий между группами, также наблюдалась тенденция к улучшению клинических исходов в группе тройной терапии [23].

При изучении первичной конечной точки снижение ЛСС к 26 нед. составило 54% в группе тройной терапии и 52% в группе двойной терапии без достоверных различий между группами. Сопоставимое достоверное улучшение функционального и гемодинамического статуса, уровня NT-проBNP к 26 неделе отмечалось в обеих группах. ФК (ВОЗ) не ухудшался у 99,2% и 97,5% пациентов соответственно.

Уникальное РКИ TRITON, проведенное впервые в мировой практике для сравнения эффективности начальной тройной (мацитантан, тадалафил и селексипаг) и начальной двойной (мацитантан и тадалафил) комбинированной терапии у ранее не леченных больных ЛАГ, не достигло первичной конечной точки. Однако важным результатом явилось снижение риска прогрессирования ЛАГ на 41% при назначении начальной тройной терапии (ОШ 0,59 [95% ДИ 0,32–1,09], $p=0,087$) по сравнению с начальной двойной терапией. НЯ соответствовали профилю безопасности исследуемых препаратов. Наиболее частыми НЯ при назначении тройной и двойной терапии были головная боль, диарея, тошнота, боль в конечностях, боль в челюсти и рвота. Доля пациентов с НЯ, приведшими к отмене селексипага / плацебо, была одинаковой между группами. Два пациента умерли в исходной тройной и 9 в исходной двойной терапевтической группе [23].

В сентябре 2021г. на конгрессе ESC Coghlan J.G. и соавт. представили интересные результаты post-hoc анализа объединенных данных двух РКИ GRIPHON (NCT01106014) ($n=1156$) и TRITON (NCT02558231) ($n=247$), включавших пациентов с ЛАГ (ИЛГ, наследуемая ЛАГ; ЛАГ на фоне ВИЧ или приема лекарств/токсинов; ЛАГ-СЗСТ, резидуальной формой после коррекции ВПС) в возрасте 18–75 лет. Селексипаг или плацебо (группа контроля) назначались в качестве компонента тройной терапии (в сочетании с АРЭ и иФДЭ-5) у 44% больных, 32% пациентов получали селексипаг в сочетании с АРЭ или иФДЭ-5, монотерапия селексипагом проводилась у 24% больных.

В объединенной когорте больных с диагнозом, установленным <6 мес. до включения в исследование, были сформированы группы селексипага ($n=329$) и плацебо ($n=320$). Конечные точки прогрессирования заболевания определялись как в исследованиях GRIPHON и TRITON соответственно. Для оценки времени до прогрессирования ЛАГ построены кривые Каплана-Майера, использовалась регрессионная модель Кокса. В общей когорте селексипага по сравнению с контролем достигнуто снижение риска прогрессирования ЛАГ на 52% (ОР: 0,48; 95% ДИ 0,35; 0,66). В группе, получавшей прешествующую терапию АРЭ и иФДЭ-5 ($n=285$; 145 в группе селексипага и 140 в группе плацебо), селексипаг по сравнению с контролем обеспечивал снижение риска на 48% (ОР: 0,52; 95% ДИ 0,30; 0,92).

Важно рассматривать тактику терапии ЛАГ через призму данных, полученных в условиях реальной клинической практики. После регистрации селексипага для лечения ЛАГ в США инициировано мощное проспективное, наблюдательное исследование SPHERE (SelexiPag: tHe usErs dRug rEgistry) для оценки клинических характеристик пациентов и схем ЛАГ-специфической терапии до начала лечения селексипагом. Запланировано включить 800 пациентов, сбор данные осуществляется во время обычных посещений клиники. В настоящее время получены данные 500 больных, включенных в исследование. Пациенты наблюдались до 18 месяцев, медиана наблюдения составила 17,8 мес. Титрацию селексипага начинали с 200 мкг дважды в день и увеличивали до индивидуальной поддерживающей дозы для каждого пациента. Фаза титрования определялась как период между началом терапии и максимальной дозой, достигнутой в течение 6 месяцев после инициации. Поддерживающая доза селексипага определялась как первая доза в фазе после титрования, которая поддерживалась в течение ≥ 14 дней без преры-

вания и / или изменения дозы [24].

Большинство пациентов в среднем возрасте 60 (49–69) лет имели ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ, доля женщин составила 74,4%. Суммарная длительность терапии селексипагом составила 20,6 месяцев в подгруппе ЛАГ-СЗСТ и 21,5 месяцев в подгруппе ИЛГ. Средняя поддерживающая доза препарата составила 1200 мкг 2 р/сут в обеих подгруппах. Частота отмены исследуемого препарата по причине НЯ, не связанных с прогрессированием ЛАГ, была одинаковой у пациентов с ЛАГ-СЗСТ (10,6%) и ИЛГ (9,8%). Доля пациентов, прекративших терапию исследуемым препаратом по причине НЯ, связанных с прогрессированием ЛАГ, была выше в подгруппе ЛАГ-СЗСТ, чем в подгруппе ИЛГ (15,2% по сравнению с 11,0%).

На момент начала терапии селексипагом оценка риска в соответствии с калькулятором REVEAL 2.0 показала, что пациенты с ЛАГ-СЗСТ имели более высокий риск смертности, чем пациенты с ИЛГ. У пациентов с ЛАГ-СЗСТ по сравнению с пациентами с ИЛГ риск в соответствии с калькулятором REVEAL 2.0 был низким (у 23,5% и 49,6%, соответственно), промежуточным (у 40,9% и 25,2% соответственно) и высоким (у 35,6% и 25,2%, соответственно) [25].

При анализе времени до первой госпитализации было показано, что с увеличением степени риска возрастает вероятность госпитализации: по сравнению с пациентами с низким риском на 70% (ОР [95% CI]: 1,70 [1,16, 2,50], p -значение 0,0070) у пациентов промежуточного риска и на 199% (HR [95% CI]: 2,99 [2,10, 4,25], значение $p < 0,0001$) у пациентов высокого риска [26]. Расчетная вероятность выживания в подгруппе ЛАГ-СЗСТ была ниже, чем в подгруппе ИЛГ 81,9% (95% ДИ 65,7–91,0) и 87,2% (95% ДИ 76,0–93,4), соответственно. Однако это было обусловлено более высоким исходным риском в подгруппе пациентов с ЛАГ-СЗСТ. При сравнении выживаемости в подгруппах ЛАГ-СЗСТ и ИЛГ с помощью модели регрессионного анализа Кокса с поправкой на исходную категорию риска по калькулятору REVEAL 2.0, достоверных различий выявлено не было (ОР 0,685 [95% ДИ 0,388–1,207]; $p = 0,1906$). У пациентов с впервые назначенной терапией селексипагом ОР составил 0,714 (95% ДИ 0,293–1,739; $p = 0,4583$) [25].

Анализ данных, полученных в условиях реальной клинической практики, показал, что пациенты с ЛАГ-СЗСТ, получавшие терапию селексипагом (по сравнению с аналогичными пациентами в РКИ GRIPHON), были старше (58 лет по сравнению с 52 годами), имели худшие результаты в Т6МХ (пройденная дистанция составляла 286 м по сравнению с 354м) и более тяжелый ФК (ВОЗ) (ФК II (ВОЗ) у 24% по сравнению с 46%).

Среднее время от начала приема селексипага до достижения поддерживающей дозы составляло 8,1 недели. В исследовании SPHERE 87,8% пациентам требовалось более 7 дней для повышения дозы препарата на 200 мкг 2 р/сут. После начала приема селексипага средняя доза увеличивалась и достигала стабильной величины через 6 месяцев. Таким образом, пациенты титровались медленнее в реальных клинических условиях, чем в исследовании GRIPHON. Максимальную рекомендованную дозу селексипага 1600 мкг 2 р/сут получали 33% пациентов [25].

Представляют интерес результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования EXPOSURE (EUPAS19085) для оценки эффективности и безопасности селексипага. Целью является описание клинических характеристик и исходов у пациентов, которым впервые назначена ЛАГ-специфическая терапия с акцентом на применение селексипага для характеристики профиля безопасности в условиях реальной клинической практики. В исследование включаются взрослые пациенты с ЛАГ с впервые назначенной терапией селексипагом вне зависимости от применения базисной терапии ЛАГ (когорты селексипага, запланированное число пациентов

n=1450) или назначением другой ЛАГ-специфической терапии (когорты лечения другим препаратом, запланированное число пациентов n=1850). Наблюдение за пациентами осуществляется согласно рутинной клинической практике в течение ≥ 18 месяцев или до момента смерти, отказа от участия, потери для дальнейшего наблюдения или окончания исследования. Категория риска годичной смертности (низкий, промежуточный, высокий риск) оценивается по шкале COMPERA на основании наличия ≥ 2 исходных показателей (ФК (ВОЗ), дистанция в 6МХ, уровни BNP/NT-proBNP, данные КПОС – среднее ДПП, СИ и/или SvO₂). Данные КПОС рассматривали только в том случае, если она была проведена в течение 3 месяцев до начала периода наблюдения. Исходно большинство пациентов (60,4%) относились к группе промежуточного риска.

При анализе когорты селексипага агонист рецепторов простагландин применяется, главным образом, в составе тройной комбинированной терапии (71,9%), а в режиме двойной комбинированной терапии или монотерапии у 14,4% и 4,1% пациентов соответственно. Медиана интервала титрации дозы селексипага составила 7,5 (4,0–12,6) недель. Завершили период титрования n=316 (82,7%), из-за непреодолимых НЯ прекратили титрование 6,5% больных. В настоящее время продолжают период титрации 10,7% пациентов.

Примечательно, что в фазе поддерживающей терапии большинству пациентов (73,4%) не требовалась коррекция дозы, однократная коррекция требовалась 19,3% пациентам, а двукратная – 7,3%. Таким образом, коррекция дозы была выполнена у ~ 25% пациентов. В целом, профиль безопасности селексипага соответствовал данным клинических исследований. Средняя длительность терапии селексипагом составила 7,7 (3,0–14,9) месяцев, 34% пациентов достигли высокой дозы ≥ 1200 мкг 2 раза в сутки [27]. В 2022 г. в международное многоцентровое наблюдательное исследование EXPOSURE будут включаться пациенты ЛАГ в 20 российских исследовательских центрах.

По результатам ретроспективного анализа данных пациентов с ЛАГ в Германии в условиях реальной клинической практики у 26% (7/26) пациентов НЯ зарегистрировано не было, а у 8% (2/26) пациентов развились НЯ, которые привели к прекращению терапии исследуемым препаратом. Новых, ранее не

описанных НЯ в ходе исследования зарегистрировано не было. Максимальной рекомендованной дозы 1600 мкг 2 раза/сут. достигли 45% пациентов. Применение тройной комбинированной терапии, включающей селексипаг, приводило к улучшению ФК у 35% пациентов, у 55% сохранялся стабильный ФК (ВОЗ) и только у 10% больных наблюдалось его ухудшение [28].

После завершения РКИ GRIPHON и GRIPHON OL 953 пациентов получали селексипаг в течение 31,7 (0, 106) мес. [29]. В популяции пациентов, рандомизированных в группу селексипага (n = 574), выживаемость через 1, 3, 5 и 7 лет составила 92,0%, 79,3%, 71,2% и 63,0%, соответственно (кривые Каплана-Мейера) [29].

Надежное достижение целей лечения и продолжение ЛАГ-специфической терапии имеет важнейшее значение в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, которая существенным образом изменила рутинную практику ведения пациентов с ЛАГ. Известно, что эта категория пациентов не подвержена большому риску заболеваемости COVID-19, но условно имеется более высокий риск развития осложнений.

Зарубежный опыт показывает довольно низкую заболеваемость COVID-19 среди больных с 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 1000 пациентов, что соответствует частоте инфицирования COVID-19 среди населения в целом. С целью снижения риска инфицирования в настоящее время применяются все возможные виды коммуникации (компьютер, телефон, iPad), телефонные звонки и видео-визиты; неинвазивный мониторинг (актиграфия); инвазивный мониторинг гемодинамических параметров с помощью имплантируемых устройств [30–32].

В НМИЦ кардиологии широко применяются ресурсы телемедицинских технологий (telemed@cardio.ru). Потребность в консультациях значительно возросла в 2020–2021 гг. (рис. 3).

Эпидемиологическая ситуация осложнила диагностический процесс. Так, у больных ЛАГ в 2018–19г. время от дебюта симптомов до установления диагноза составило 14,2 [4,3; 35,4] месяца, в 2020–2021 гг. оно возросло до 16,8 [10,0; 29,1] месяцев, при этом на момент верификации диагноза доля наиболее тяжелых пациентов с ФК III-IV (ВОЗ) возросла до 87,5% по сравнению с 67% в 2018–2019 гг.

Таблица 2. Анализ случаев заболевания COVID-19 у российских пациентов ИЛГ
Table 2. Analysis of COVID-19 cases in Russian patients with IPAH

Больные ИЛГ подтвержденной COVID-19 (n)	16 (12 женщин/ 4 мужчины)
Возраст, годы	44,5 \pm 3,3
Длительность ИЛГ, годы	5,5 \pm 2,8
ФК (ВОЗ) I/II/III/IV	6%/19%/75%/0%
Режимы ЛАГ-специфической терапии (n,%) (моно/двойная/тройная)	3 (18,75%)/5 (31,25%)/6 (37,5)
Госпитализация	5 (31,25%)
Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии	2 (12,5%)
Летальный исход	0 (0%)
Число больных с проведением компьютерной томографии (КТ) легких	10 (62,5%) (КТ1 – 4 больных, КТ2 – 4, КТ3 – 1)
Ухудшение ЛАГ с потребностью в госпитализации в течение 3 мес после COVID-19/ эскалация терапии (n)	9 (56,25%)/ 5 (31,25%)
Применение терапии (n,%)	
<ul style="list-style-type: none"> Противовирусные препараты 16 (100%) Кортикостероиды 6 (37,5%) Антибактериальные препараты 10 (62,5%) Витамин С 12 (75%) O₂ 6 (37,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> Антикоагулянты 15 (94%) Ацетилсалициловая кислота 1 (6,25%) Антиковидная сыворотка 0 (0%) Тоцилизумаб и др. 0 (0%) iNO /илопрост 1 (6,25%) / 3 (18,75%)

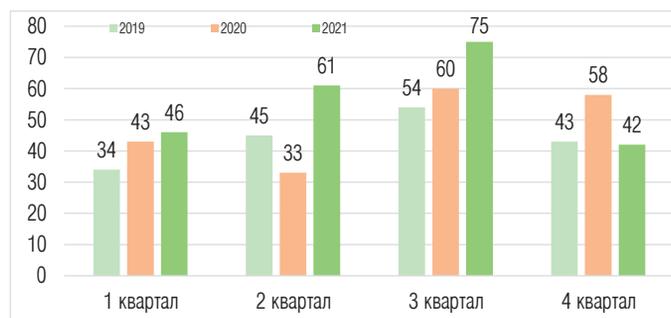


Рисунок 3. Число телемедицинских консультаций у больных ЛАГ/ХТЭЛГ в НМИЦ кардиологии

Figure 3. Number of telemedicine consultations for patients with PAH/CTEPH at the National Medical Research Center for Cardiology

В ходе телефонного опроса в 2020–2021 гг. среди 92 пациентов ИЛГ, наблюдаемых в Российском регистре, выявлено 16 случаев заболевания COVID-19 (табл. 2).

Пациенты ЛАГ должны следовать рекомендациям для лиц высокого риска и продолжать терапию в полном объеме. При COVID-19 проводится лечение вирусной инфекции, поддерживающие меры, респираторная поддержка, гемодинамический контроль для оптимизации преднагрузки правого 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. 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) [33–35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛАГ остается прогрессирующим заболеванием, при котором предотвращение клинического ухудшения и надежное поддержание статуса низкого риска является чрезвычайно важной задачей, а тщательная оценка риска летальности позволяет своевременно осуществить эскалацию терапии. Более раннее назначение двойной и тройной комбинированной терапии является залогом улучшения прогноза у пациентов с ЛАГ, что подчеркивается в рекомендациях ERS/ESC 2015, Евразийских рекомендациях 2019 г., Российских рекомендациях 2020 г. Показано, что присоединение агониста рецепторов простаглицина селекципага к предшествующей моно- или двойной ЛАГ-специфической терапии является предпочтительным при ЛАГ с длительностью <6 мес. Свойства селекципага, обеспечивающие улучшенную эффективность, безопасность и переносимость при селективном связывании с рецепторами простаглицина, способствуют надлежащей приверженности к лечению, необходимой для улучшения прогноза и выживаемости больных с ЛАГ.

Ведение пациентов с ЛАГ в текущей эпидемиологической ситуации направлено на снижение риска инфицирования SARS-CoV-2, стабильное поддержание статуса низкого риска в результате проводимой терапии. У пациентов с ЛАГ COVID-19 ассоциируется с повышенным риском клинического ухудшения, что требует тщательного контроля за состоянием больных, осуществлением своевременной эскалации, проводимой ЛАГ-специфической терапии для достижения категории низкого риска и улучшения прогноза пациентов с ЛАГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Benza R.L., Gomberg-Maitland M., Elliot C.G., 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; 156:323–337. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>
- Sitbon O., Chin K.M., Channick R.N., et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013>
- Sitbon, O. Pulmonary arterial hypertension: combination therapy in the modern management era. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society* vol. 19,118 (2010):348-9. [doi:10.1183/09059180.00008310](https://doi.org/10.1183/09059180.00008310)
- D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991; 115:343–349. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
- 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. <https://doi.org/10.1155/2020/6836973>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; 1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal* 2020; 1:78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018: 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018: 304 p. ISBN: 978-5-6040008-0-9. (In Russ.)]
- Hoepfer M.M., 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf
- Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J., et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142:448–456. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1460>
- Frost A.E., Badesch D.B., Miller D.P., 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. <https://doi.org/10.1378/chest.12-3023>
- 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):4175-4181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>
- 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](https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017).
- Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2015; vol. 373: 2522-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
- Мартынюк Т.В. Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT. *Системные гипертензии*. 2019; 16(2):12-27. [Martynyuk T.V. Evaluation of compliance of pulmonary hypertension patients to the treatment with inhaled iloprost (Ventavis): results of

- prospective, multicenter, non-interventional IVENT study. *Systemic Hypertension*. 2019; 16(2):12-27 (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.190352>
17. Mubarak K.K. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2010;104(1):9-21. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.07.015>
 18. Gaine S., Sitbon O., Channick R.N. et al. Relationship between time from diagnosis and morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results from the phase III GRIPHON study. *Pulmonary and Cardiovascular: Original Research*. 2021; 160(1):277-286. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.066>
 19. Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Клинический случай успешного применения нового селективного агониста IP-рецепторов простаглицлина селексиपाг у пациента с идиопатической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019; 25 (4): 144-149 [Trans. into Eng. ed.: Z.S. Valieva, T.V. Martynyuk. Case Report on the Successful Use of a New Selective Prostacyclin IP Receptor Agonist, Selexipag, in a Patient with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Eurasian heart journal*. 2019; 25 (4): 150-155], <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2019-4-144-155>
 20. Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(1):73-80. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0209-9>
 21. 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. [A.A. Shmalts, S.V. Gorbachevsky. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92(12):80-85 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.000840>
 22. Galiè N., Barberà J.A., Frost A.E., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(9):834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687>
 23. 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. *American Thoracic Society*. 2020; 201:A2928-A2928. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928
 24. Kim NH, Hemnes AR, Chakinala MM, et al. Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Apr; 40(4):279-288. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.006>
 25. Chin K., Chakinala M., Hemnes A., et al. Real-world data for selexipag in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a SPHERE (selexipag: the users drug registry) analysis. *CHEST*, 2020; 158(4):A2187-A2190. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1875>
 26. Kim N., Farber H.W., Highland K., et al. PCV3 Hospitalization Rates and Association with Survival Risk at Baseline in Patients with Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Receiving Selexipag in Real-World (RW) Clinical Practice. *Value in Health*. 2020;23(2):S486, ISSN 1098-3015. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.494>
 27. Lange T.J, Söderberg S., Biedermann P., et al. Selexipag Titration and Dosing Patterns in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in a Real-World Clinical Setting: Insights from the EXPOSURE Study. *Oral presentation at ATS 2021. Abstract A3607*. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3607
 28. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, et al. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019 Jan-Mar; 9(1):2045894019832199. <https://doi.org/10.1177/2045894019832199>
 29. Galiè N., Gaine S., Channick R. et al. Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in *Advances in Therapy* 2022; 39:796–810. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01898-1>
 30. Raina A, Abraham WT, Adamson PB, et al. Limitations of right heart catheterization in the diagnosis and risk stratification of patients with pulmonary hypertension related to left heart disease: insights from a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Mar; 34(3):438-47. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.01.983>
 31. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2012 Feb; 4;379(9814):412]. *Lancet*. 2011;377(9766):658-666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60101-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60101-3)
 32. Frantz RP, Benza RL, Kjellström B, et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(7):780-788. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.04.009>
 33. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., соавт. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; 2: 54-60. [Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V., et al. Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection. *Eurasian Heart Journal* 2020; 2:54-60]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-54-60>
 34. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med* 2020 May 11; ccc021. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc021>
 35. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9):1009-1017. [Martynyuk T.V., Chazova I.E. Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93(9):1009-1017 (in Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201013>