

ГЛАВА 9. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Н.А. Царева

CHAPTER 9. IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

Natalia A. Tsareva

Легочная гипертензия (ЛГ) — одно из наиболее серьезных хронических нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. Это общий патологический синдром, куда входят состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризующийся постоянным ростом легочного сосудистого сопротивления и неизбежно приводящий в результате к нарастанию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1]. В настоящее время гемодинамическое определение ЛГ претерпевает существенные изменения и определяется как повышение > 20 мм рт. ст. среднего давления в легочной артерии (СДЛА) в покое, измеренного во время чрезвенозной катетеризации правых отделов сердца [2, 3]. Это связано с тем, что исследования последних лет убедительно показывают стремительный рост смертности у пациентов, находящихся в т. н. серой зоне, а именно с цифрами СДЛА ≥ 19 мм рт. ст. [4]. Для определения же легочной артериальной (прекапиллярной) гипертензии (ЛАГ), кроме указанных цифр СДЛА, обязательно наличие нормального значения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) (< 15 мм рт. ст.) и повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 единиц Вуда [7–12]. Что же касается других гемодинамических типов ЛГ (посткапиллярной и комбинированной), то они характеризуют венозную и смешанную ЛГ и определяют состояние, связанное чаще всего с нарушениями в левых отделах сердца или другой патологией [2]. Подробные гемодинамические характеристики различных типов ЛГ представлены в табл. 1.

Классификация

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и особенно идиопатической ее формы (ИЛАГ) составляет 5,9–15,0 : 1 000 000 взрослого населения [1]. Уровень минимальной заболеваемости ЛАГ — 2,4–15,0 : 1 000 000 взрослого населения в год. По совокупным европейским данным (основаны на регистре Шотландии и других стран), реальная распространенность этого заболевания сегодня колеблется в диапазоне 15–50 : 1 000 000 в общей популяции [5].

Современная классификация ЛГ включает в себя все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии, которые распределены по 5 группам в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических механизмов развития [16]. Последняя классификация 2022 г. нашла отражение в совместных рекомендациях Европейских кардиологического и респираторного обществ (ECS и ERS) [2] (табл. 2). Что касается отечественных рекомендаций по диагностике и терапии ЛГ, то к настоящему моменту они находятся в процессе утверждения и принципиально не отличаются от европейских. Предыдущая версия Российских клинических рекомендаций по ЛГ датирована 2020 г. [6].

В большинстве случаев наблюдается ЛАГ, которая бывает идиопатической или ассоциироваться с другими патологическими процессами. Ассоциированными с ЛГ могут быть заболевания соединительной ткани (системная склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани и др.) [7], врожденные пороки

Таблица 1. Гемодинамические характеристики различных типов легочной гипертензии

Определение	Гемодинамические характеристики		
	СДЛА, мм рт. ст.	ДЗЛА, мм рт. ст.	ЛСС, ед. Вуда
ЛГ	> 20		
Прекапиллярная ЛГ	> 20	≤ 15	2
Изолированная посткапиллярная ЛГ	> 20	> 15	≤ 2
Комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ	> 20	> 15	> 2

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Таблица 2. Клиническая классификация легочной гипертензии Европейских кардиологического и респираторного обществ 2022 г.

Группа 1. ЛАГ
1. Идиопатическая
• у пациентов, не отвечающих на ОФП*
• у пациентов, отвечающих на ОФП*
1.2. Наследуемая
1.3. Ассоциируемая с приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная:
• с заболеваниями соединительной ткани
• ВИЧ-инфекцией
• портальной гипертензией
• врожденными пороками сердца
• шистосомозом
1.5. ЛГ с признаками поражения легочных вен / капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз)*
1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных
Группа 2. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца
2.1. Сердечная недостаточность*:
• с сохраненной фракцией выброса*
• со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса*
2.2. Клапанные пороки
2.3. Врожденные / приобретенные сердечно-сосудистые состояния, ведущие к посткапиллярной ЛГ*
Группа 3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией
3.1. Обструктивные заболевания легких или эмфизема*
3.2. Рестриктивные заболевания легких*
3.3. Заболевания легких со смешанными рестриктивными / обструктивными нарушениями
3.4. Гиповентиляционные синдромы
3.5. Гипоксия без заболевания легких (например, высокогорная болезнь)*
3.6. Аномалии развития легких
Группа 4. ЛГ, ассоциированная с обструкцией легочной артерии
4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.2. Другие обструкции легочной артерии
Группа 5. ЛГ неизвестного или смешанного типа
5.1. Гематологические заболевания
5.2. Системные нарушения
5.3. Метаболические нарушения
5.4. Хроническая почечная недостаточность с гемодиализом или без него*
5.5. Тромботическая микроангиопатия легких вследствие эмболии опухолевыми клетками*
5.6. Фиброзирующий медиастинит*

Примечания: ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – артериальная ЛГ; ОФП – острые фармакологические пробы; * – изменения, внесенные в классификацию в 2022 г.

сердца, портальная гипертензия. Кроме того, к инициации ЛГ могут приводить вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и прием некоторых лекарственных средств. Также к этому типу относят персистирующую ЛГ новорожденных и редкие виды патологии, такие как веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз [3, 7].

К другим типам относят ЛГ, ассоциированную с патологией левых отделов сердца, заболеваниями легких, а также ЛГ вследствие тромбоэмболии в сосуды малого круга кровообращения [3, 7, 8]. Случаи ЛГ, возникающие в результате сложных до конца не изученных процессов, на фоне тяжелых гематологических, системных, метаболических заболеваний, а также почечной недостаточности, онкологии и фиброзирующего медиастинита, в современной классификации объединены в группе 5.

На основании классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили систему функциональных классов (ФК) ЛГ, которые выделяются в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам. Согласно этой функциональной градации, ЛГ, относящаяся к ФК I, не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациентов. При ФК II–IV отмечаются изменения повседневной жизнедеятельности различной степени выраженности (от небольших ограничений физической активности до манифестации симптомов заболевания даже в состоянии покоя) [9] (рис. 1).

Представленная классификация играет важнейшую роль не только в клиническом определении функционального статуса пациентов, но и непосредственно влияет на прогноз течения заболевания и определение тактики медикаментозной терапии [10]. Так, уже давно известно, что выживаемости пациентов с ИЛАГ в течение 5 лет зависит от исходного ФК и изменения за период наблюдения [11] (рис. 2). У пациентов с ФК I–II, сохранивших функциональный статус, 5-летняя выживаемость достигает ~ 90%. Напротив, выживаемость пациентов с ФК III–IV, не изменившимися за весь период наблюдения, составляет всего 50%. Что же касается пациентов с исходной ЛГ на уровне ФК I–II, но не сумевших сохранить этот статус, то их выживаемость гораздо ниже (~ 60%), в отличие от больных с ФК III–IV, добившихся улучшения до ФК I–II (выживаемость ~ 80%) [12].

Патогенез

Патофизиология легочной гипертензии включает ряд изменений регуляции давления, которые приводят к дисбалансу между расширением и сокращением легочных артерий (ЛА) [13]. Устойчивое повышение ЛСС вследствие ремоделирования легочной артериальной сосудистой сети делает состояние гипертензии постоянным. Эти изменения в итоге

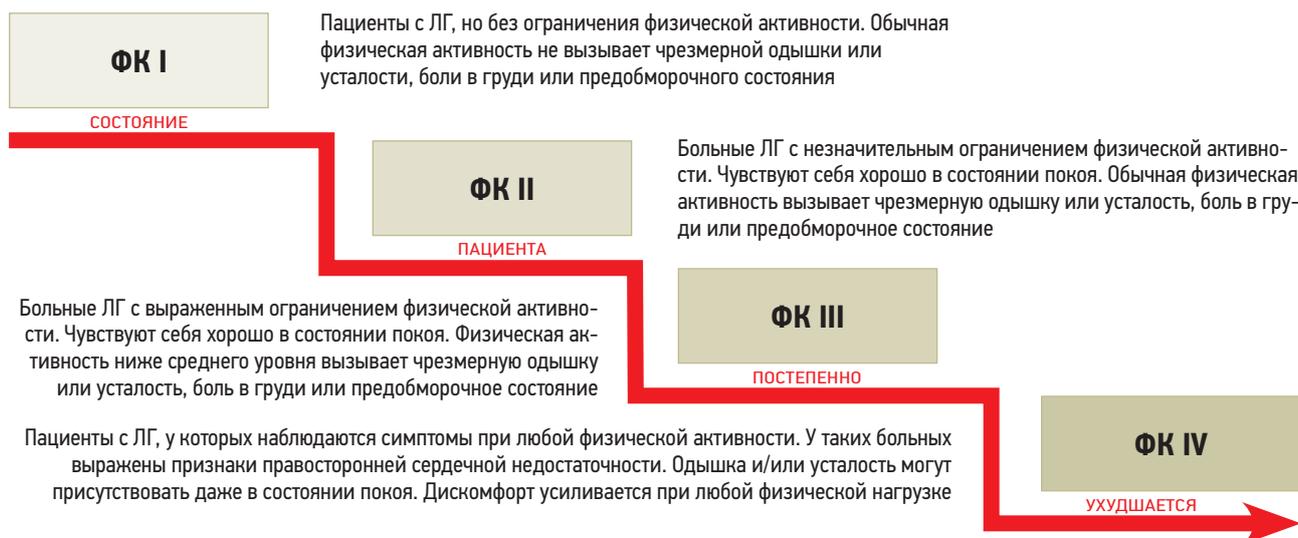


Рис. 1. Функциональная классификация легочной гипертензии по версии Всемирной организации здравоохранения
Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ФК – функциональный класс ЛГ.

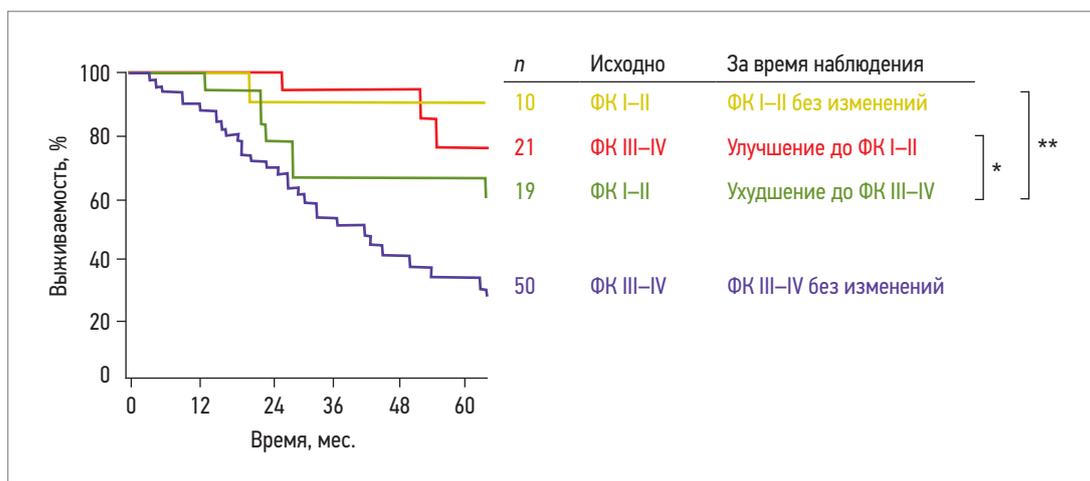


Рис. 2. Влияние функционального класса на выживаемость пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией
Примечание: * – $p = 0,01$; ** – $p = 0,02$.

приводят к тяжелой правожелудочковой недостаточности [14].

Эндотелиальные клетки являются основными регуляторами тонуса мышечного слоя ЛА. Эти клетки продуцируют множество различных медиаторов, например, оксид азота (NO) и простагландин, а также имеют рецепторы к эндотелину [15, 16]. Все вышеуказанные вещества регулируют тонус сосудов. В ряде многочисленных исследований показано, что у пациентов с ЛГ эндотелий подвергается серьезной перестройке и теряет способность к нормальной регуляции сосудистого тонуса [45]. Трансформация легочного артериального русла включает большое количество микроскопических повреждений сосудов, приводящих к пролиферации всех слоев сосудистой стенки, тем самым запуская каскад необратимых реакций со стороны многочисленных цитокинов и хемофакторов, приводящих к развитию ЛГ [8, 15, 16] (рис. 3).

Диагностика

Обследование на наличие ЛГ обязательно должно проводиться в группах риска, т. е. у лиц со склеродермией, портальной гипертензией, паренхиматозными заболеваниями легких, ВИЧ-инфицированных пациентов и др. [17]. К сожалению, не существует патогномичного признака для ЛГ. Наиболее частым симптомом является одышка, усиливающаяся при физической нагрузке. Сочетание одышки, обморочных состояний и болей в груди значительно усиливает подозрение на наличие ЛГ, а в отсутствие четкой связи с другими заболеваниями чаще всего подразумевает идиопатическую форму патологии [18]. При физикальном обследовании у таких пациентов чаще всего выявляются усиление пульсовой волны на яремной вене (положительный венный пульс), акцент и расщепление тона II над ЛА и грубый систолический шум.

При рутинном клинико-лабораторном обследовании обычно можно получить полезные данные. Ла-

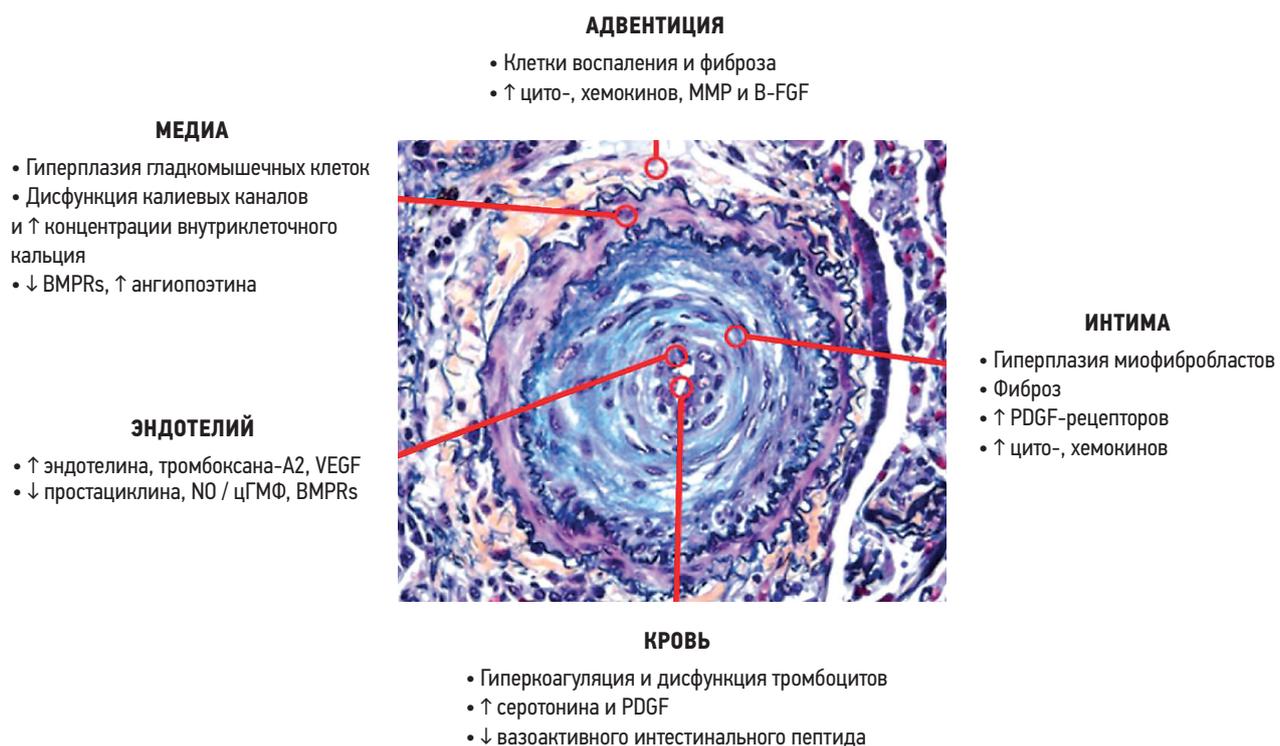


Рис. 3. Морфологические и биохимические изменения при легочной артериальной гипертензии

Примечание: MMP – матриксные металлопротеиназы; B-FGF (*Basic fibroblast growth factor*) – фактор роста фибробластов B; NO – оксид азота; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; BMPRs – рецептор костномозгового морфогенетического белка; VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) – фактор роста эндотелия сосудов; PDGF (*Platelet-derived growth factor*) – фактор роста тромбоцитов.

бораторные исследования выявляют полицитемию, гиперкоагуляцию или снижение функции тромбоцитов [50, 51]. Особая роль на современном этапе отводится мозговому натрийуретическому пептиду, показавшему в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) тесную корреляционную связь с выживаемостью пациентов с ЛАГ [19, 20].

На современном этапе возможна генетическая экспертиза наследственных и/или генетически детерминированных форм ЛАГ. Для этой цели выявляют мутации различных генов, которые отвечают за развитие ЛАГ в определенном проценте случаев [21, 22].

На рентгенограмме грудной клетки видны увеличение ЛА, дилатация ее ветвей и застойные явления в легких. При ЭКГ визуализируются признаки гипертрофии правого желудочка, однако необходимо помнить, что этот метод не является чувстви-

тельным и специфичным для данного вида патологии. Необходимо проводить тщательное исследование функционального статуса легких, с неперенным определением диффузионной способности, так как этот тест обладает высокой специфичностью при ЛГ [3]. Допплер-эхокардиография лучше коррелирует с данными катетеризации сердца и является хорошим скрининговым инструментом для выявления ЛГ [23–25]. Подробный анализ ряда ключевых показателей позволяет достаточно точно определять структуру и функцию правых отделов сердца, измерять и рассчитывать ключевые параметры сердечной гемодинамики, что позволяет судить о выраженности ЛГ (табл. 3).

Особое место в диагностике ЛГ отводится имидж-диагностике, которая в обязательном порядке включает мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких, вентиляционно-перфузионное

Таблица 3. Признаки легочной гипертензии при эхокардиографии

Желудочки сердца	Легочная артерия	НПВ и ПП
$d_{\text{ПЖ}} / d_{\text{ЛЖ}}$ (базальный отдел) > 1,0	АТ < 105 мс и/или инцизура	НПВ > 21 мм + коллабирование при вдохе < 20%
Уплощение МЖП: ИЭ _{ЛЖ} (<i>sys</i> и/или <i>dias</i>) > 1,1	$V_{\text{ЛРнд}} > 2,2$ м/с	$S_{\text{пп}} > 18$ см ²
	$d_{\text{ЛА}} > 25$ мм	

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПП – правое предсердие; ЛА – легочная артерия; НПВ – нижняя полая вена; d – диаметр; S – площадь; ИЭ (*sys* и/или *dias*) – индекс эксцентричности в систоле и/или диастоле; АТ – время ускорения кровотока в выходном тракте правого желудочка; $V_{\text{ЛРнд}}$ – скорость легочной регургитации в начале диастолы.

сканирование легких, прямую ангиопульмонографию, а в ряде случаев – КТ легких с контрастированием легочных сосудов. В последнее время все больше появляется сообщений о применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для оценки его изменений при ЛГ [26, 27]. Такой объемный диагностический алгоритм продиктован многообразием форм ЛГ и необходимостью точной верификации диагноза, особенно если речь идет о подозрении на тромбоэмболическую природу заболевания [27–30].

«Золотым стандартом» правых отделов сердца остается катетеризация для точного определения уровня СДЛА и должна обязательно выполняться перед принятием решения о тактике лечения пациентов с ЛАГ [31, 32]. Кроме определения параметров легочной гемодинамики, которые имеют высокую

степень корреляции с прогнозом пациентов при ИЛАГ [63], катетеризация сердца помогает исключить врожденные клапанные поражения, оценить состояние левых отделов и провести прямые острые фармакологические пробы [2, 3] для решения ключевых вопросов, связанных с тактикой лечения.

На сегодняшний день диагностический алгоритм при ЛГ хорошо отработан и включает в себя комплекс клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования [2, 3, 10, 16, 20, 24–29] (рис. 4).

Важно знать, что необходимо оценивать риск годичной летальности на этапе постановки диагноза, а также при динамическом наблюдении у всех пациентов с ЛГ. Для этих целей разработана специальная таблица стратификации, включающая в себя все аспекты клинических, лабораторных, функцио-

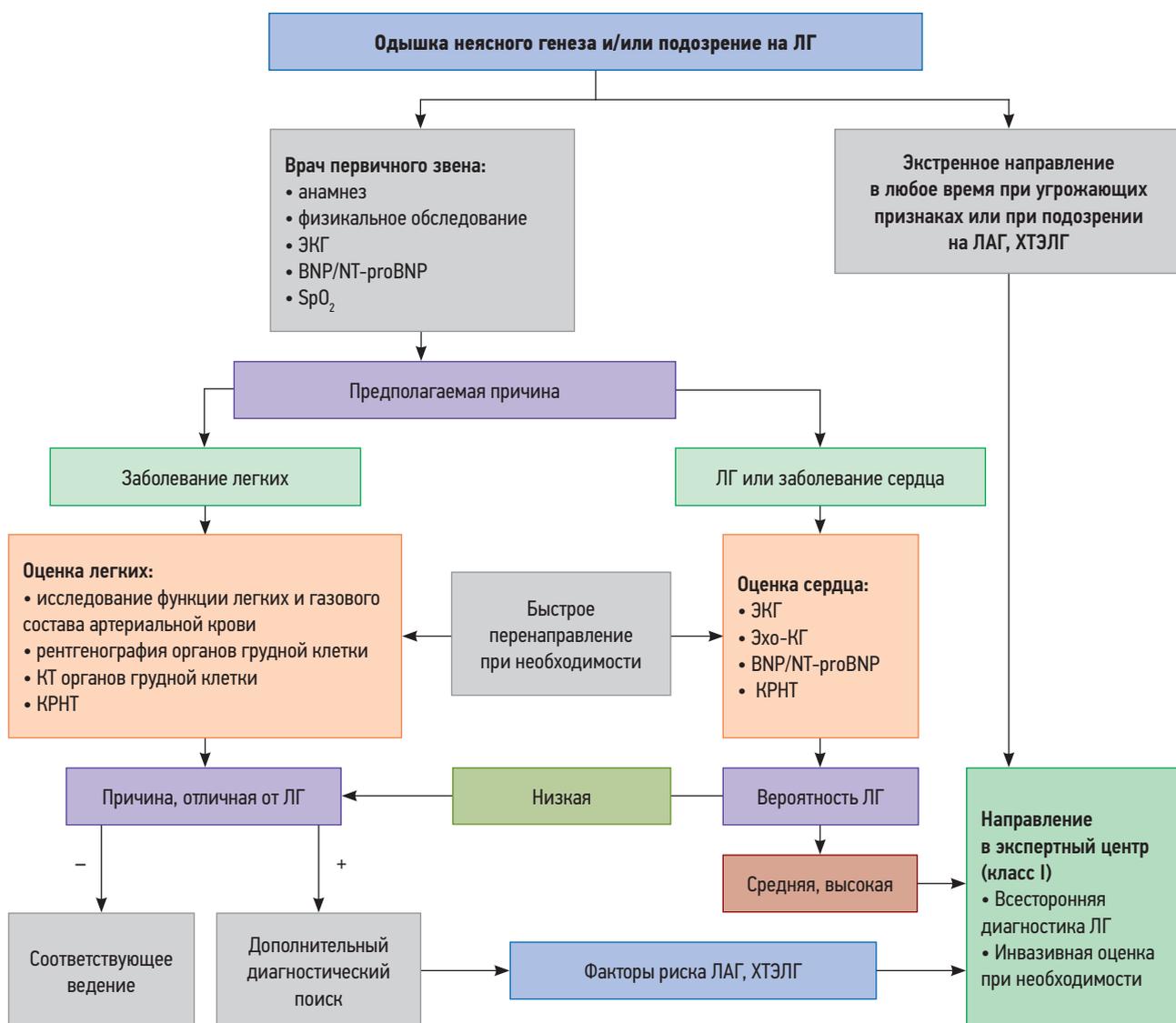


Рис. 4. Современный диагностический алгоритм легочной гипертензии в соответствии с рекомендациями Европейских кардиологического и респираторного обществ 2022 г.

Примечание: ЛГ – артериальная гипертензия; ЛАГ – артериальная ЛГ; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая ЛГ; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоЭКГ – эхокардиография; BNP/NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид/профракция мозгового натрийуретического пептида; SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом; КТ – компьютерная томография; КРПТ – кардиореспираторный нагрузочный тест.

нальных и инструментальных методов исследования пациентов. Определение риска годичной летальности крайне важно не только для выбора тактики медикаментозной терапии, но и для прогнозирования течения заболевания и своевременного выявления момента ухудшения и прогрессирования болезни [3] (табл. 4).

Следует заметить, что у приведенной выше «трехгрупповой» модели есть определенный недостаток: многих пациентов с ЛАГ (60–70%) относят к группе промежуточного риска, а это не всегда соответствует действительности. В связи с этим в последних европейских рекомендациях было предложено стратифицировать пациентов на 4 группы риска, разделяя промежуточный риск на низкий и высокий (наблю-

даемые годовые показатели смертности в 4 группах составляли 0–3, 2–7, 9–19 и > 20% соответственно). Это, по мнению европейских коллег, позволит точнее классифицировать пациентов и сделать подход к выбору тактики терапии более оправданным и индивидуализированным [3]. Тем не менее модель с 3 группами риска следует всегда учитывать при начальной комплексной оценке, так как она включает в себя важные показатели ЭхоКГ, МРТ сердца и гемодинамические параметры [3].

Лечение

Стратификация пациентов по риску годичной летальности и прогрессированию заболевания необходима для решения принципиальной задачи выбора

Таблица 4. Стратификация риска годичной летальности пациентов с легочной гипертензией

Предикторы прогноза (1-летняя летальность)	Низкий риск (< 5%)	Промежуточный риск (5–10%)	Высокий риск (> 10%)
Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Клиническое прогрессирование и нарастание симптомов	Отсутствует	Медленное	Быстрое
Обмороки	Отсутствуют	Единичные	Повторяющиеся
ФК по классификации ВОЗ	I, II	III	IV
6-МР, м	> 440	165–440	< 165
Эргоспирометрия:			
пиковое VO_2 , мл/мин/кг (% от прогнозируемого)	> 15 (> 65)	11–15 (35–65)	< 11 (< 35)
VE/VCO_2	< 36	36–44	> 44
Биомаркеры:			
BNP, нг/л	< 50	50–800	> 800
NT-proBNP, нг/л	< 300	300–1 100	> 1 100
ЭхоКГ:			
$S_{пп}$, cm^2	< 18	18–26	> 26
TAPSE/sPAP, мм рт. ст.	> 0,32	0,19–0,32	< 0,19
перикардиальный выпот	Отсутствует	Минимальный	Выраженный
МРТ сердца:			
RVEF, %	> 54	37–54	< 37
SVI, мл/м ²	> 40	26–40	< 26
RVESVI, мл/м ²	< 42	42–54	> 54
Гемодинамические показатели:			
ДПП, мм рт. ст.	< 8	8–14	> 14
СИ, л/мин/м ²	≥ 2,5	2,0–2,4	< 2,0
SVI, мл/м ²	> 38	31–38	< 31
SvO ₂ , %	> 65	60–65	< 60

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МР – расстояние, пройденное в ходе 6-минутного шагового теста; VO_2 – потребление кислорода; VE/VCO_2 – вентиляторный эквивалент по CO_2 ; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; $S_{пп}$ – площадь правого предсердия; TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца; sPAP – систолическое легочное артериальное давление; RVEF – фракция выброса правого желудочка; SVI – ударный индекс; RVESVI – индекс конечного систолического объема правого желудочка; СИ – сердечный индекс; МРТ – магнитно-резонансная томография; ДПП – давление в правом предсердии; SvO₂ – насыщение кислородом смешанной венозной крови.

лекарственной терапии. На современном этапе стратегия лечения ЛАГ достаточно «агрессивна» и уже для пациентов, находящихся в зоне низкого риска, предусматривает назначение комбинации препаратов из разных групп, влияющих на различные пути патогенеза. Двойная и тройная комбинированная терапия на сегодняшний день — стандартная методика лечения пациентов с ЛГ. Более того, все чаще рассматривается необходимость назначения комбинированной терапии уже в дебюте ЛАГ для как можно более эффективного предотвращения прогрессирования заболевания в дальнейшем [3, 9].

Поддерживающая терапия

Несмотря на появившиеся в последние годы принципиально новые подходы к терапии ЛГ, поддерживающее или базисное лечение применяется по-прежнему широко. Речь идет о пероральных антикоагулянтах, антагонистах кальция (группы дилтиазема и нифедипина), диуретиках, кислороде, дигоксине и другой вспомогательной терапии [3, 9, 16]. Общие рекомендации для пациентов с ЛАГ сводятся к постоянному и аккуратному приему фармакологических препаратов и стремлению к такому образу жизни, который бы минимизировал прогрессирование болезни и снижал смертность [3].

Поскольку чаще болеют ЛАГ женщины детородного возраста, то необходимо настоятельно рекомендовать им избегать беременностей, так как смертность при беременности у пациенток с ИЛАГ составляет 30–56% [16]. Вообще, пациенты должны быть настроены на сохранение удовлетворительной физической активности, чтобы избежать полной детренированности, однако стоит предостеречь их от чрезмерных усилий при возникновении серьезной одышки, болей в грудной клетке или синкопе.

Кислородотерапия

Терапия кислородом у пациентов с ЛАГ должна назначаться только в случае доказанной гипоксемии в покое и при нагрузке. В «острых» тестах показано, что 100% кислород снижает СДЛА и ЛСС, а также немного увеличивает сердечный индекс [3, 9, 16]. Существует немного данных относительно долгосрочного применения кислорода при этой патологии, но при экстраполировании положительного эффекта на выживание пациентов с хронической обструктивной болезнью легких кажется разумно применение этого вида лечения у пациентов с ЛАГ при наличии доказанной гипоксемии.

Антикоагулянты

Терапия антикоагулянтами (варфарином) у пациентов с ЛАГ в последнее время широко обсуждается [16]. При ИЛАГ зачастую имеется большая вероятность развития тромбозов *in situ*, и применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с варфарином кажется оправданным [33, 34]. Однако в некоторых работах демонстрируется весьма сомнительный

эффект на выживаемость у пациентов, находящихся на терапии антикоагулянтами [35]. Показано, что достоверное влияние на выживаемость отсутствует. В связи с этим четкие рекомендации по обязательному приему антикоагулянтов в настоящее время касаются только пациентов с тромбозами, перенесенной тромбоэмболией ЛА и подтвержденной хронической тромбоэмболической ЛГ. Пациенты с постоянными внутривенными катетерами и внутрисердечным шунтом справа налево являются кандидатами на пожизненный прием антикоагулянтов.

Инотропная поддержка, диуретики

Дигоксин чаще всего добавляется к терапии у пациентов с правожелудочковой недостаточностью. При проведении «острого» теста во время катетеризации сердца у 17 пациентов с ИЛАГ дигоксин достоверно повышал сердечный выброс (СВ) и снижал уровень норэпинефрина [9]. Однако долгосрочных исследований относительно эффективности дигоксина при ИЛАГ в настоящее время нет. Для уменьшения одышки и снижения преднагрузки на правый желудочек при ИЛГ широко используются диуретики.

При проведении острых тестов с вазодилататорами во время катетеризации правых отделов сердца показано, что вклад механизма вазоконстрикции в течение ЛГ не слишком велик [36]. Вазодилатирующие агенты, с которыми проводятся острые пробы на вазореактивность во время катетеризации правых отделов сердца, включают: ингаляционный NO, аденозин и простаглицлин. Тест считается положительным, если СДЛА снижается как минимум на 10 мм рт. ст., в идеале достигая цифры < 40 мм рт. ст., а СВ при этом повышается или остается неизменным. Проведение острой пробы на вазореактивность необходимо для рассмотрения вопроса о целесообразности применения антагонистов кальция у пациентов с ИЛАГ.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов относительно мало применяются у определенной группы больных ЛАГ, демонстрирующих в остром тесте нормализацию давления в ЛА при сохраненном СВ. Длительный клинический ответ при данном виде терапии сомнителен и требует постоянного наращивания доз антагонистов кальция. Таким образом, эти препараты имеют ограниченное применение и должны использоваться только у пациентов со значительным ответом при проведении острого теста. Также следует избегать назначения антагонистов кальция у пациентов с отрицательным ответом на терапию. Препараты группы верапамила, имеющие выраженный отрицательный инотропный эффект, вообще должны быть исключены из терапии ЛАГ [37]. Системная гипотензия и снижение ударной работы правого желудочка при использовании антагонистов кальция могут приводить к снижению кровенапол-

нения правого желудочка, приводя к синкопе, боли в грудной клетке или даже смерти пациентов.

Патогенетическая терапия

Следует отметить, что ИЛАГ включена в проект постановления Правительства Российской Федерации от 27.09.2012, утверждающего Перечень жизнеугрожающих и редких (орфанных) хронических заболеваний, приводящих к драматичному сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации. В связи с этим фокус медицинской науки сейчас сосредоточен на патогенетическом лечении ЛАГ – т. н. ЛАГ-специфичной терапии (рис. 5).

В настоящее время в России доступны практически все варианты лекарственной терапии ЛГ, причем все они осуществляются при помощи оригинальных лекарственных средств из всех известных классов патогенетического лечения ЛАГ: антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан,

мацитентан), ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил), аналоги простаглицина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) и прямые агонисты простаглицлиновых рецепторов (селексипаг)

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелин-1 – это пептид, который вырабатывается эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстриктором гладкой мускулатуры. Он реализует свои эффекты, связываясь со специфическими эндотелиновыми рецепторами двух типов А и В, которые экспрессируются преимущественно на гладкомышечных клетках сосудов и в меньшей степени на фибробластах. Эндотелин-1, воздействуя на рецепторы эндотелина типа А, вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. В то же время при взаимодействии эндотелина-1 с рецепторами типа В эндотелиальных клеток

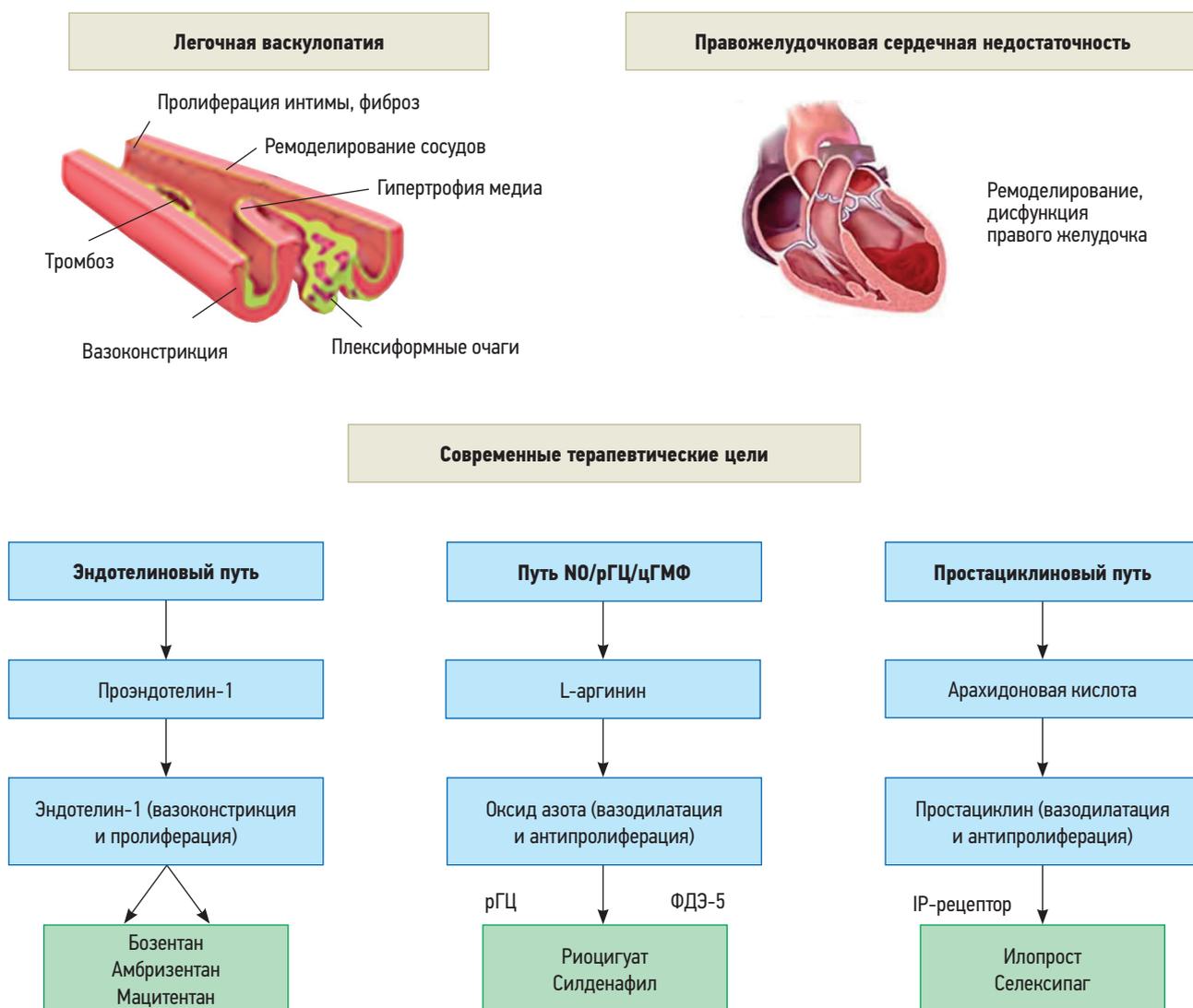


Рис. 5. Основные пути патогенеза ЛАГ и препараты патогенетической терапии

Примечание: NO – оксид азота; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза-5; IP-рецептор – простаглицлиновый рецептор.

происходит вазодилатация — опосредованно через увеличение продукции NO и простаглицина [38].

К неселективным антагонистам рецепторов эндотелина (АРЭ) двойного действия относится препарат бозентан, тогда как амбризентан является селективным антагонистом рецептора эндотелина А. Тем не менее избирательное блокирование рецепторов эндотелина А или одновременное неселективное блокирование рецепторов А и В показали аналогичную эффективность при ЛАГ. Мацитентан является, в свою очередь, неселективным двойным антагонистом обоих типов эндотелиновых рецепторов и обладает уникальными физико-химическими свойствами, что выгодно отличает его от предшествующих препаратов. Эта особенность позволяет мацитентану надежно и длительно (> 25 ч) удерживать связь с рецепторами, обеспечивая тем самым вазодилатирующее и антипролиферативное воздействие на эндотелий легочных сосудов. Все 3 препарата одобрены в России для лечения ЛАГ [3].

Бозентан, препарат изученный в достаточном количестве РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) [38, 39, 40], увеличивает время до клинического ухудшения, улучшает гемодинамические показатели и достоверно увеличивает толерантность к физической нагрузке [41]. Исследование EARLY с участием 168 пациентов с ЛАГ (ФК II) показало сходные с предыдущими результаты: увеличение пройденного расстояния в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ) и снижение ЛСС у пациентов, принимавших бозентан в качестве монотерапии, через 6 мес. исследования по сравнению с плацебо [42]. Эта работа уникальна, так как впервые был достоверно продемонстрирован яркий положительный эффект ЛАГ-специфической терапии у относительно «легких» пациентов с ФК II. В двойном слепом исследовании

COMPASS-2 изучались преимущества последовательной комбинированной терапии, а именно добавление перорального бозентана к терапии у пациентов с ЛАГ, уже получающих силденафил в качестве монотерапии. Композитной конечной точкой было выбрано время до первого клинического события — ухудшение тяжести заболевания или смерти. Интересно, что в результате такая тактика не оказалось более эффективной, чем монотерапия силденафилом [43]. Эти очень важные данные послужили мощной предпосылкой к развитию идеи о целесообразности комбинированной ЛАГ-специфической терапии, у подавляющего большинства пациентов стартовой.

РКИ с амбризентаном ARIES-1 и ARIES-2 у пациентов с умеренной и тяжелой идиопатической ЛАГ (в основном ФК II и III по классификации ВОЗ) продемонстрировали эффективность этого препарата в отношении качества жизни пациентов, толерантности к физической нагрузке, гемодинамики легочных сосудов и времени до клинического ухудшения [44].

Особое место в исследовании антагонистов рецепторов к эндотелину занимает исследование SERAPHIN — наиболее масштабный проект по изучению лекарственных средств этого класса. Прием перорального мацитентана у 250 больных ЛАГ (от умеренной до тяжелой степени заболевания), по сравнению с плацебо, способствовал снижению риска заболеваемости и смертности на 30 и 45% соответственно. Преимущества мацитентана по влиянию на прогноз заболевания были убедительно продемонстрированы как в монотерапии, так и при комбинации с другими ЛАГ-специфическими препаратами [45] (рис. 6).

Примечательно, что в настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое исследование UNISUS, в котором сравниваются 2 дозы мацитентана — 75 и 10 мг — у 900 пациентов с ЛАГ

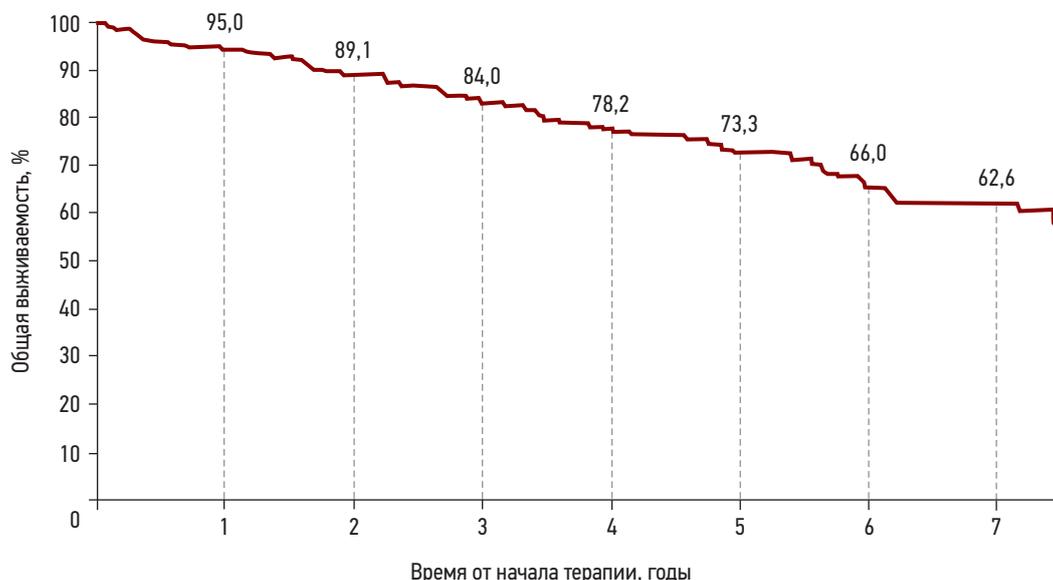


Рис. 6. Влияние мацитентана на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией

ФК I и II. В качестве первичной конечной точки выбрана «заболеваемость—смертность» [46].

Важно помнить, что наиболее частые побочные эффекты АРЭ связаны с гепатотоксичностью и периферическими отеками. Согласно данным, умеренное повышение уровня аминотрансфераз происходит у 10% пациентов, принимающих бозентан (а иногда и амбризентан). Поэтому во время лечения бозентаном целесообразно ежемесячно контролировать показатели функцию печени [47]. Наименее гепатотоксичен среди АРЭ амбризентан. Низкий уровень гепатотоксичности характерен и для мацитентана [2]. Важно, что наиболее частым побочным эффектом у пациентов, принимающих амбризентан, является периферический отек выступает. Кроме того, все препараты класса АРЭ обладает тератогенным действием и не должны применяться во время беременности [48].

Одним из первых в изучении стартовой комбинированной терапии явилось исследование AMBITION с участием 500 пациентов, где была показана эффективность комбинации амбризентана и тадалафила — ингибитора фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5). Оказалось, что назначение такой стартовой комбинации привело к значительному снижению частоты клинического ухудшения течения заболевания по сравнению с монотерапией одним из этих препаратов [49].

Другое исследование, касающееся комбинированной терапии ЛАГ, заключалось в последовательной комбинации бозентана и тадалафила. В результате присоединение тадалафила существенно увеличилось расстояние в 6-МШТ и время до достижения контрольной точки, а также значимо улучшилось качество жизни пациентов. В неконтролируемом расширенном исследовании PHIRST-2 улучшение показателей 6-МШТ сохранялось в течение дополнительных 52 нед. [24].

Принимая во внимание результаты вышеуказанных исследований, в настоящее время у пациентов с ЛАГ низкого и промежуточного риска с отрицательным вазореактивным тестом без сопутствующих сердечных и легочных заболеваний рекомендуется начинать терапию сразу же с комбинации препаратов разных классов (АРЭ + ИФДЭ-5 или АРЭ + ИФДЭ-5 + агонисты простаглицлина у пациентов из группы высокого риска). В качестве средств монотерапии АРЭ рассматриваются, только если у пациента присутствуют другие легочные и/или сердечно-сосудистые заболевания [50].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

В основе патогенеза ЛАГ лежит недостаток продукции и обмена NO. Оксид азота активирует гуанилатциклазу и увеличивает синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток стенки сосудов микрокапиллярного русла легких, регулирует проницаемость эндотелия, а также предотвращает агрегацию тромбоцитов. Фосфодиэстераза 5-го типа

(ФДЭ-5) — фермент, разрушающий цГМФ. Соответственно, ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) осуществляют свое действие, предотвращая распад цГМФ и дополнительно повышая его уровни в клетках-мишенях [51].

Несколько РКИ (SUPER-1, SUPER-2) [36, 37], включавших пациентов с ЛАГ, которые получали силденафил, подтвердили благоприятное влияние препарата на толерантность к физической нагрузке, клиническую картину заболевания и показатели гемодинамики [52, 53]. Одобренная доза силденафила при лечении ЛАГ составляет 20 мг 3 раза в сутки [3].

В настоящее время применение иФДЭ-5 при ЛАГ в монорежиме может быть показано только пациентам с легочными и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

В исследовании PHIRST еще один препарат из класса иФДЭ-5, тадалафил (не зарегистрирован для лечения ЛАГ в РФ), при использовании в дозе 40 мг позволял увеличить расстояние 6-МШТ и время до клинического ухудшения, по сравнению с плацебо [50].

Основные побочные эффекты этой группы препаратов — головная боль, приливы, диспепсия, боли в мышцах и суставах. Необходимо помнить, что совместное применение силденафила с органическими нитратами, а также с риоцигуатом противопоказано из-за высокого риска симптомной гипотензии [51].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

На сегодняшний день этот класс представлен риоцигуатом, предназначенным для перорального приема. В отличие от ИФДЭ-5 он усиливает продукцию цГМФ путем непосредственной стимуляции растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) как в присутствии, так и в отсутствие эндогенного NO.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании риоцигуата (PATENT-1) принимали участие 443 пациента с симптоматической ЛАГ (ИЛАГ, семейной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, портальной гипертензией, приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия или амфетамина) [54]. Около 50% из них до исследования не получали лечения, остальные же принимали в первую очередь АРЭ (бозентан). Через 12 нед. перорального приема риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки достоверно увеличилось расстояние в 6-МШТ, снизились ЛСС, ФК заболевания и время до клинического ухудшения, по сравнению с плацебо. В последующем долгосрочном исследовании (PATENT-2) сообщалось об устойчивых преимуществах и аналогичном профиле безопасности риоцигуата уже при приеме в течение 2 лет [55].

В последние годы, достаточно широко обсуждается тактика перехода с одного препарата на другой в рамках одного класса. Это обусловлено тем, что, к сожалению, в ряде случаев не достигается удовлет-

ворительный клинический эффект от проводимого лечения. Особенно часто это демонстрирует силденафил, поскольку он воздействует только на молекулы NO, продуцируемые при ЛАГ, не позволяя им деградировать при блокаде фосфодиэстеразы-5. Но, давно известно, что у пациентов с ЛАГ продукция собственного эндогенного NO серьезно нарушена, а соответственно точка приложения у силденафила ускользает [56]. Риоцигуат – уникальный препарат, который стимулирует рГЦ независимо от количества собственного NO. В 24-недельном открытом неконтролируемом исследовании RESPITE изучались результаты замены иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов, не имевших адекватного ответа на терапию силденафилом [56]. Было показано улучшение ФК по ВОЗ у 54% пациентов с ЛАГ.

В 24-недельном РКИ REPLACE оценивалась стратегия переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат у 226 пациентов с ЛАГ, имеющих промежуточный риск летального исхода в течение 1 года [57]. В группе риоцигуата клиническое ухудшение произошло только в 1% случаев ($n = 1$) по сравнению с 9% ($n = 10$) в группе пациентов, получавших иФДЭ-5. Результаты работы свидетельствуют, что смена иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ с промежуточным риском летальности может быть потенциальным стратегическим вариантом для улучшения прогноза в этой группе больных.

Следует отметить, что риоцигуат обладает узким терапевтическим окном, поэтому необходима медленная (с интервалом в 2 нед.) титрация его дозы до максимально переносимой при тщательном контроле клинических проявлений ЛАГ и уровня системного артериального давления. Риоцигуат также обладает тератогенным эффектом и его применение у беременных противопоказано [3].

Аналоги простациклина и агонисты простациклиновых рецепторов

Известно, что у пациентов с ЛАГ происходит нарушение синтеза и обмена простациклина [33]. В норме, эндогенный простациклин, воздействуя на специфические рецепторы, вызывает увеличение продукции внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В свою очередь, цАМФ запускает внутриклеточные метаболические процессы, приводящие к вазодилатации и ингибированию агрегации тромбоцитов [58]. Простациклин также обладает цитопротекторной и антипролиферативной активностью. Именно поэтому в клинической практике для коррекции дефицита простациклина применяются его синтетические аналоги.

Первоначально клиническое применение простациклинов начиналось с внутривенных форм (эпопростенола) и было основано на вазодилатирующих свойствах препаратов, доказанных в кратковременных исследованиях. Этот острый эффект часто используется при исследовании реактивности сосудов малого круга кровообращения. С другой сто-

роны, даже при отсутствии положительной реакции в остром тесте с эпопростенолом у больных при длительном лечении может наблюдаться клиническое и гемодинамическое улучшение [59, 60]. Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Пока в РФ зарегистрирован только один препарат этой группы – илопрост, применяемый в виде ингаляций. К его основным недостаткам можно отнести необходимость частого введения вследствие короткого периода полураспада, резкие пики и спады концентрации лекарственного средства в плазме и невозможность дозирования во время сна [2].

Эффективность монотерапии ЛАГ илопростом была убедительно показана в исследовании AIR: улучшились показатели гемодинамики пациентов, повысилась толерантность к физической нагрузке, снизился ФК заболевания [61]. Однако в настоящее время ингаляционный илопрост чаще всего используется в составе комбинированной специфической терапии ЛАГ в дополнение к пероральным препаратам у больных с высоким риском прогрессирования заболевания [3] (рис. 7).

К основным побочным эффектам ингаляционного илопроста о которых следует помнить относятся головные боли, приливы, боли в нижней челюсти, кашель.

К пероральным непростаноидным селективным агонистам простацikliновых рецепторов относится относительно новый препарат селексиаг. По механизму действия он аналогичен илопросту, но является более селективным и активным агентом [62].

В исследовании GRIPHON, на сегодняшний день наиболее масштабным по количеству включенных пациентов (1 156 человек), пациенты с ЛАГ (ФК II или III) были рандомизированы в группы плацебо или селексиага. Около 80% участников до начала исследования получали стабильную дозу APЭ, иФДЭ-5 или комбинацию этих препаратов, остальные 20% применяли только селексиаг. Эффект селексиага в значительной степени был обусловлен снижением частоты госпитализаций (14 vs 19%) и прогрессирования заболевания (7 vs 17%) и в незначительной степени – выживаемостью (смертность – 5 vs 3%) [63] (рис. 8).

Наиболее распространенными побочными эффектами этого препарата являются головная боль, диарея, тошнота и боль в нижней челюсти [3].

В одном из последних исследований по стартовой комбинированной терапии ЛАГ (TRITON) пациентам с ЛАГ, ранее не получавшим лечения, назначалась начальная двойная (мацитентан + тадалафил) или тройная (мацитентан + тадалафил + селексиаг) комбинированная терапия [64]. Данное исследование не продемонстрировало преимущества тройной терапии, по сравнению с двойной стартовой, но подтвердило, что существенные улучшения в гемодинамических показателях и толерантности к физической нагрузке может быть получено при начальном комбинированном лечении (APЭ + иФДЭ-5) [3].

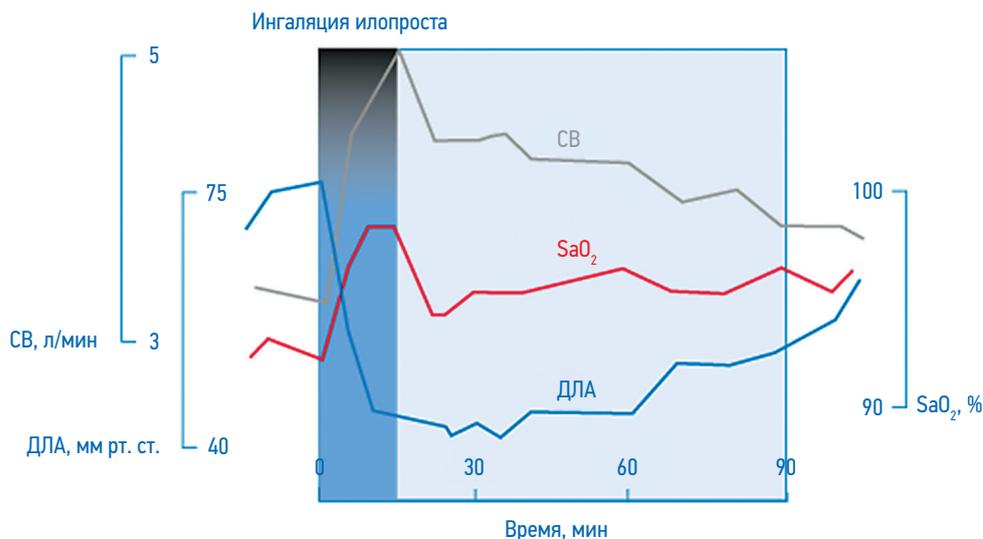


Рис. 7. Влияние ингаляционного илопроста на гемодинамику и газообмен при легочной артериальной гипертензии
Примечание: СВ – сердечный выброс; ДЛА – давление в легочной артерии; SaO₂ – сатурация гемоглобина артериальной крови кислородом.

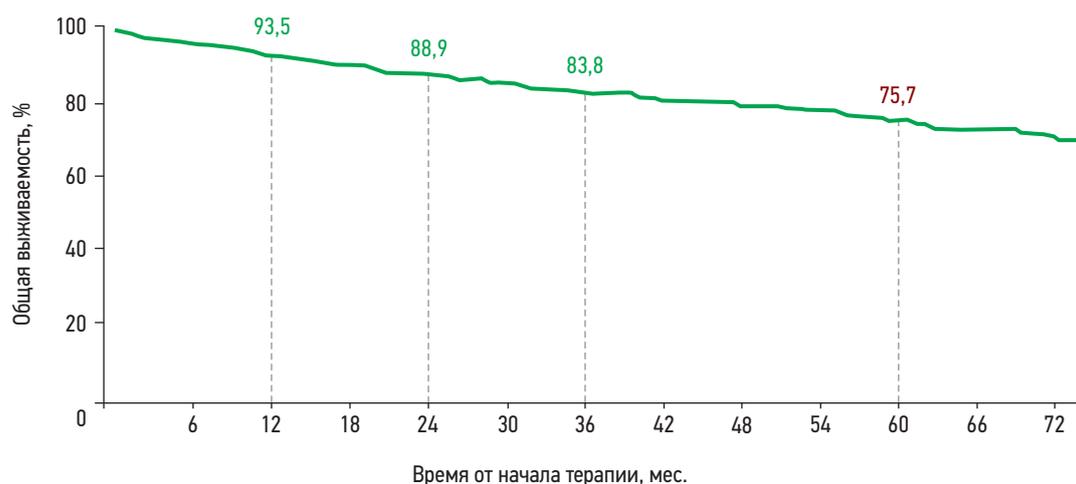


Рис. 8. Влияние селексипага на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией

Заключение

Таким образом, ЛАГ остается крайне тяжелым заболеванием с драматичным прогнозом. Несмотря на появление современных диагностических программ и инновационных методов имидж-диагностики, своевременная постановка диагноза по-прежнему весьма трудна и порой бывает запоздалой. На сегодняшний день в РФ доступны все группы лекарственных препаратов для терапии пациентов с этим заболеванием. Тактика лечения на современном этапе в обязательном порядке должна включать комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, более того, в подавляющем большинстве случаев — уже на начальном этапе. Такой подход позволяет постепенно менять прогноз и выживаемость пациентов с ЛАГ.

Литература

1. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–172.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53:1801913.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the Eu-

- ropean Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022; 43(38): 3618–3731.
4. B. Maron, E. Hess, T. Maddox et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the VA-CART Program. *Circulation* 2016; 133: 1240–1248.
5. Trulock E, Edwards L, Taylor D, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Lung and Heart-lung Transplant Report—2003. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22: 625.
6. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., и соавт. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(12): 1–70: 4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
7. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080–2086.
8. Kuhr FK, Smith KA, Song MY, Levitan I, Yuan JX. New mechanisms of pulmonary arterial hypertension: role of Ca²⁺ signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1546–1562.
9. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
10. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 328–337.
11. Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555.
12. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–109.
13. Tuber RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium*. *Clin Chest Med* 2001; 22: 405–418.
14. Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 321–327.
15. Meyrick B. The pathology of pulmonary artery hypertension. *Clin Chest Med*. 2001; 22: 393.
16. Galie N., Rubin L.J., et al. Pulmonary Arterial Hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy. *Am Coll of Cardiology J* 2004; 12: 5S–12S.
17. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–163.
18. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2001; 22: 493.
19. Wronski SL et al. The role of noninvasive endpoints in predicting long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2020; 198(1): 65–86.
20. Montani D, Girerd B, Jais X et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J*. 2020; 58: 2004229.
21. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl.): D13–D21.
22. Eyries M, Montani D, Girerd B et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.
23. López-Candales A., Dohi K., Rajagopalan N. et al. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2005; 3: 23–32.
24. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–271.
26. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(6): 605–619.
27. Ray JC, Burger C, Mergo P et al. Pulmonary arterial stiffness assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging is a predictor of mild pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(10): 1881–1892.
28. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CT in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684.
29. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q et al. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013; 36: 177–181.
30. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hyperten-

sion: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677–678.

31. Fishman AP, McGoon MD, Chazova IE et al. Diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. In: Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world 1998. Accessed March 4, 2002.

32. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Europ. Heart J.* 2004; 25: 2243–2278.

33. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129: 57–65.

34. Galie N, Delcroix M, Ghofrani A et al. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J* 2014; 35: 10.

35. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A246.

36. Guazzi M, Galie N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126) 338–346.

37. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel K et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552.

38. Denton C.P., Humbert M., Rubin L. et al. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(10): 1336–1340. doi: 10.1136/ard.2005.048967.

39. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004; 24(3): 353–359. doi: 10.1183/09031936.04.00028404.

40. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N. et al.; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol.* 2008; 127(1): 27–32. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.04.078.

41. Simonneau G., Galie N., Jansa P. et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol.* 2014; 172(2): 332–339. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.179.

42. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46(2): 405–413. doi: 10.1183/13993003.02044-2014.

43. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346(12): 896–903.

44. Galie N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117(23): 3010–3019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.

45. Simonneau G., Channick R.N., Delcroix M. et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: Insight from SERAPHIN. *Eur Respir J.* 2015; 46(6): 1711–1720. doi: 10.1183/13993003.00364-2015.

46. McLaughlin V., Hoeper M., Tamura Y. et al. UNISUS study design: a phase 3 superiority study comparing the efficacy, safety, and tolerability of macitentan 75 mg vs macitentan 10 mg in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Heart J.* 2022; 43(2): ehac544.1929. doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.1929.

47. Humbert M., Segal E.S., Kiely D.G. et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30(2): 338–344. doi: 10.1183/09031936.00138706.

48. Clozel M., Maresta A., Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2013; 218: 199–227. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_9.

49. Vachiery J.L., Galie N., Barbera J.A. et al.; AMBITION Study Group. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38(2): 194–202. doi: 10.1016/j.healun.2018.11.006.

50. Galie N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. et al.; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119(22): 2894–903.

51. Padda I.S., Tripp J. Phosphodiesterase Inhibitors. [Updated 2022 Nov 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

52. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 2148–2157. doi: 10.1056/NEJMoa050010.

53. Rubin L.J., Badesch D.B., Fleming T.R. et al.; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 study. *Chest.* 2011; 140(5): 1274–1283. doi: 10.1378/chest.10-0969.

54. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F. et al.; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 330–40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.

55. Rubin L.J., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arte-

rial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015; 45(5): 1303–1313. doi: 10.1183/09031936.00090614.

56. Hooper M.M., Simonneau G., Corris P.A. et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017; 50(3): 1602425. doi: 10.1183/13993003.02425-2016.

57. Hooper M.M., Al-Hiti H., Benza R.L. et al.; REPLACE investigators. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(6): 573–584. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4).

58. Galie N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003; 2(2): 123–137. doi: 10.1007/BF03256644.

59. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99: 1197.

60. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485–491.

61. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2009; 18(111): 29–34. doi: 10.1183/09059180.00011111.

62. Kuwano K., Hashino A., Noda K. et al. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, {4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 326(3): 691–699. doi: 10.1124/jpet.108.138305.

63. Sitbon O., Channick R., Chin K.M. et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 373(26): 2522–2533. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.

64. Chin K., Sitbon O., Doelberg M. et al. Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(14): 1393–1403. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.057.

Информация об авторе

Царева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)