

Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска

И.Н. Ляпина^{✉1,2}, Т.Н. Зверева^{1,2}, Т.В. Мартынюк^{3,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Разработки в сфере специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и новых стратегий комбинированной терапии/эскалации методов лечения за последнее десятилетие позволили значимо улучшить контроль заболевания, замедлить его прогрессирование, повысить качество жизни и выживаемость пациентов. В рамках данного обзора проводится детальное обсуждение современных стратегий ЛАГ-специфической терапии, доступной на территории Российской Федерации, у пациентов с классической и неклассической ЛАГ, не достигающих целей лечения и сохраняющих промежуточный риск прогрессирования заболевания/летальности.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, промежуточный риск летальности, ЛАГ-специфическая терапия, начальная комбинированная терапия

Для цитирования: Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Мартынюк Т.В. Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом легочной артериальной гипертензии промежуточного риска. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):688–695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201875

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension: A review

Irina N. Lyapina^{✉1,2}, Tatiana N. Zvereva^{1,2}, Tamila V. Martynyuk^{3,4}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Advancements in the specific therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH) and new combination therapy strategies and escalation treatment over the past decade have significantly improved disease control, slowed its progression, and improved quality of life and patient survival. This review provides a detailed discussion of current strategies for PAH-specific therapy available in the Russian Federation for patients with classical and non-classical PAH who fail to achieve treatment goals and remain at intermediate risk of disease progression/mortality.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, intermediate risk of mortality, PAH-specific therapy, initial combination therapy

For citation: Lyapina IN, Zvereva TN, Martynyuk TV. Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):688–695. DOI: 10.26442/20751753.2022.10.201875

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ляпина Ирина Николаевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. реабилитации отд. клин. кардиологии, врач-кардиолог Центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отд-ния ФГБНУ НИИ КПССЗ, ФГБОУ ВО КемГУ. E-mail: zaviirina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4649-5921

Зверева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц., нач. научно-образовательного отд., врач-кардиолог Центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отд-ния ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГУ. E-mail: zverev25@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2233-2095

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

✉ **Irina N. Lyapina** – Cand. Sci. (Med.), Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University. E-mail: zaviirina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4649-5921

Tatiana N. Zvereva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University. E-mail: zverev25@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2233-2095

Tamila V. Martynyuk – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся ремоделированием легочного артериального сосудистого русла и, как следствие, структурно-функциональными нарушениями правого желудочка, что обуславливает неблагоприятный прогноз пациентов при несвоевременном назначении ЛАГ-специфической терапии.

Согласно национальным и Евразийским рекомендациям ЛАГ гемодинамически представлена повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА) до 25 мм рт. ст. и выше и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) выше 3 единиц (ед.) Вуда, отражая прекапиллярное поражение легочного сосудистого русла с уровнем давления заклинивания легочной артерии 15 мм рт. ст. и ниже в покое по данным катетеризации правых отделов сердца при условии исключения других причин прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) [1, 2].

Еще на 6-м Всемирном симпозиуме по ЛГ в 2018 г. предложено пересмотреть гемодинамическое определение ЛГ, и в конце августа 2022 г. измененные критерии ЛГ были одобрены и представлены в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества. Пороговое значение срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. снижено до уровня срДЛА > 20 мм рт. ст. в целом для всех пациентов с ЛГ. Для ЛАГ уровень ЛСС > 3 ед. Вуда снижен до ЛСС > 2 ед. Вуда, уровень давления заклинивания легочной артерии 15 мм рт. ст. и меньше остался прежним [3].

Важно отметить, что при этом эффективность терапии у пациентов с заболеванием легочных сосудов и срДЛА 21–24 мм рт. ст. и/или ЛСС в пределах 2–3 ед. Вуда остается неизвестной. Все более ранние клинические исследования включали пациентов с срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда.

Разработки в сфере ЛАГ-специфической терапии и новых стратегий комбинированной терапии/эскалации методов лечения за последнее десятилетие позволили значимо улучшить контроль заболевания, замедлить его прогрессирование, повысить качество жизни и выживаемость пациентов с ЛАГ.

Еще 30 лет назад медиана выживаемости пациентов с неизвестным генезом ЛАГ (идиопатической ЛАГ – ИЛАГ) после верификации диагноза составляла 2 года 8 мес, в то время как при наличии IV функционального класса (ФК) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у данных пациентов медиана выживаемости составляла только 6 мес [4].

В эру современной ЛАГ-специфической терапии согласно данным зарубежного регистра REVEAL средняя продолжительность жизни пациентов с ЛАГ возросла до 7 лет с выживаемостью 91% спустя 1 год наблюдения, 74 и 65% – к 3 и 5-му годам наблюдения с момента верификации диагноза [5]. Данные российского регистра демонстрируют следующие уровни выживаемости для пациентов с ЛАГ к 1, 3 и 5-му годам наблюдения: 98,9, 94,1 и 86% соответственно. Различия могут быть обусловлены тем, что в российский регистр включены более 1/3 (36%) пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (в регистре REVEAL – 10% таких пациентов), которые имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани, 19,5% которых включены в национальный регистр (в регистре REVEAL – 31% таких лиц) [6].

Вместе с тем данные международных регистров свидетельствуют, что за последние 10 лет портрет пациентов с ЛАГ изменился, они стали старше на момент установления диагноза и имеют более обширный спектр сопутствующей патологии [7–10]. Так, по данным английского регистра и регистра Соединенных Штатов Америки REVEAL, европейского регистра COMPERA, сформированных за последние 10 лет, средний возраст на момент верификации диа-

гноза у пациентов с ЛАГ превышает 50 лет [9], тогда как, по данным российского регистра, средний возраст пациентов с ЛАГ – 42,7 года [6].

В более старшей возрастной группе у пациентов с ЛАГ, а также у лиц с тяжелой сопутствующей патологией выживаемость ниже. Согласно данным регистра COMPERA у пациентов с ИЛАГ старше 65 лет на момент верификации диагноза одногодичная и трехлетняя выживаемость составили 90 и 68% [7, 10]. При этом результаты шведского регистра демонстрируют более низкие уровни выживаемости у пациентов с ЛАГ с медианой возраста 67 лет на момент постановки диагноза (одногодичная – 85%, трехлетняя – 71% и пятилетняя – 59%) при наличии у данной когорты пациентов таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, нарушения углеводного обмена, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий [10].

Действительно, наличие компонентов таких коморбидных патологий, как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам, которые вызывают более тяжелые гемодинамические нарушения у пациентов с ЛАГ [11].

Вследствие более тяжелого статуса возрастных и коморбидных пациентов с ЛАГ на момент верификации диагноза подходы к выбору терапии и ее объема разнятся по сравнению с пациентами с классической ЛАГ, однако цели терапии являются едиными для всех пациентов с ЛАГ.

Цели терапии пациентов с ЛАГ

Целью терапии у данной когорты пациентов является достижение низкого риска прогрессирования ЛАГ/летального исхода (меньше 5% в течение 1 года) с учетом комплекса всех критериев: I–II ФК по ВОЗ и дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ДбМХ) более 440 м; пиковое потребление кислорода более 15 мл/мин/кг (более 65% предполагаемого) и вентиляционный эквивалент по углекиислому газу ниже 36 согласно данным спирометрии; нормальные значения натрийуретического пептида; нормализация размеров правых отделов сердца и функции правого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии сердца; среднее давление в правом предсердии (ДПП) менее 8 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) более 2,5 л/мин/м², насыщение смешанной венозной крови кислородом более 65% по данным катетеризации правых отделов сердца (табл. 1) [1, 2].

В когорте пациентов с ЛАГ и низким риском уровень смертности в течение 1 года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным риском – 9,9% и с высоким риском – 21,2% [12].

Достижение цели лечения зависит от множества факторов: времени, прошедшего от дебюта симптомов до верификации диагноза и старта лечения; тяжести состояния пациента на момент верификации диагноза; демографического и коморбидного статуса пациента; своевременного назначения ЛАГ-специфической терапии в нужном объеме; переносимости терапии и комплаентности лечению; опыта врача.

До 80% пациентов с ИЛАГ в возрасте от 18 до 45 лет достигают низкого риска летального исхода на фоне ЛАГ-специфической терапии, тогда как достижение целей лечения у пациентов старше 65 лет наблюдается лишь в 20% случаев, а у пациентов старше 75 лет – менее чем в 10% [13].

В работе российских авторов показано, что на момент верификации диагноза ИЛАГ мужчины достоверно чаще имеют высокий риск (90%) в сравнении с женщинами (61%). Продемонстрировано также и то, что пациенты с верификацией ИЛАГ в возрасте 50 лет и старше значимо реже достигают целей лечения после преодоления медианы в 26,5 мес от начала терапии, чем пациенты моложе 50 лет [14].

Таблица 1. Шкала стратификации риска летального исхода пациентов с ЛАГ

Параметры риска	Низкий риск – меньше 5%	Промежуточный риск – 5–10%	Высокий риск – больше 10%
Клинические признаки хронической сердечной недостаточности	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкое	Повторные
ФК	I, II	III	IV
Диагностика Т6МХ	Больше 440 м	165–440 м	Меньше 165 м
Кардиопульмональный тест	VO ₂ пик.>15 мл/мин/кг	VO ₂ пик. 11–15 мл/мин/кг	VO ₂ пик.<11 мл/мин/кг
	VE/VCO ₂ <36 л/мин	VE/VCO ₂ 36–44,9 л/мин	VE/VCO ₂ ≥45
BNP/NT-proBNP	BNP<50 нг/мл	BNP 50–300 нг/мл	BNP>300 нг/мл
	NT-proBNP<300 нг/мл	NT-proBNP 300–1400 нг/мл	NT-proBNP>1400 нг/мл
Эхокардиография/компьютерная томография/магнитно-резонансная томография	Площадь ПП<18 см ²	Площадь ПП 18–26 см ²	Площадь ПП>26 см ²
	Отсутствие выпота в перикарде	Отсутствие или минимальное количество перикардиального выпота	Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП<8 мм рт. ст.	ДПП 8–14 мм рт. ст.	ДПП>14 мм рт. ст.
	СИ≥2,5 л/мин/м ²	СИ 2,0–2,4 л/мин/м ²	СИ<2,0 л/мин/м ²
	SvO ₂ >65%	SvO ₂ 60–65%	SvO ₂ <60%

Примечание. ПП – правое предсердие.

В пилотном исследовании российских авторов у пациентов с ИЛАГ без коморбидной патологии достоверно реже наблюдался высокий риск летального исхода после преодоления медианы наблюдения в 13 мес на фоне ЛАГ-специфической терапии (47,83%), в то время как лица с ИЛАГ и индексом массы тела 25 кг/м² и больше, артериальной гипертензией, дислипидемией и нарушениями углеводного обмена имели высокий риск летального исхода в 88% случаев спустя 13 мес наблюдения [11].

Таким образом, высокая смертность у пожилых пациентов с ЛГ, вероятно, может быть связана как с коморбидным статусом и уникальным фенотипом заболевания, так и с рядом особенностей, обусловленных различными подходами к лечению и нестандартным ответом на специфическую терапию [15–17].

По данным российских и международных регистров, до 70% пациентов на момент постановки диагноза имеют III ФК по ВОЗ и соответствуют промежуточному риску развития летального исхода [6, 18–20]. Сроки назначения ЛАГ-специфической терапии с момента верификации диагноза и ее объем напрямую ассоциируются с характером течения ЛАГ и прогнозом пациентов [21, 22].

В условиях российской клинической практики актуальным является вопрос выбора ЛАГ-специфической терапии для пациентов промежуточного риска с позиций доказательной медицины и существующих возможностей. Приоритетными задачами в лечении ЛАГ являются минимизация симптомов, улучшение функциональных возможностей, замедление прогрессирования заболевания и продление жизни [23, 24].

Современная концепция выбора терапевтических опций у пациентов с ЛАГ промежуточного риска. Роль стартовой комбинированной терапии

Патобиологическая основа ЛАГ включает множество различных молекулярных механизмов, которые регулируют патогенное ремоделирование легочных сосудов. В настоящий момент в Российской Федерации доступны и рекомендуются к клиническому использованию у пациентов с ЛАГ 7 лекарственных средств: ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) – силденафил; антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР) – бозентан, мацитентан, амбризентан; стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – риоцигуат; препараты, влияющие на путь простаглицлина – ингаляционный илопрост и селексипаг [1, 2].

Выбор препарата может зависеть от множества факторов, включая статус одобрения, способ введения, профиль побочных эффектов, потенциальное взаимодействие с фоновой терапией, предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, опыт врача и стоимость препарата [1, 2, 25].

Современные руководства по терапии ЛАГ особо подчеркивают ценность терапии, направленной более чем на одно патогенетическое звено. С учетом того что в патогенезе ЛАГ принимают участие множественные сигнальные пути, воздействие на два и более из них является важнейшим терапевтическим подходом, а комбинация препаратов, направленных на разные пути, становится новым стандартом лечения ЛАГ [1–3].

Для оценки тяжести пациента с впервые диагностированной ЛАГ и выбора стратегии ЛАГ-специфической терапии используют многопараметрический подход стратификации риска с помощью неинвазивных и инвазивных критериев (табл. 1) для определения низкого, среднего или высокого риска летальности [1, 2]. В зависимости от статуса риска несколько препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, которые влияют на пути эндотелина, оксида азота и простаглицлина, могут использоваться в рамках различных стратегий, включающих как монотерапию у отдельной группы пациентов, так и комбинированную терапию. Дальнейшая оптимизация ЛАГ-специфической терапии требуется в случае, если статус низкого риска не будет достигнут в ходе последующей динамической оценки. Пациенты, достигшие низкого риска на фоне назначенной ЛАГ-специфической терапии, должны продолжать выбранное лечение и проходить тщательную оценку в рамках сформированного плана последующего наблюдения для своевременного выявления признаков прогрессирования заболевания.

Методика оценки с помощью 3 неинвазивных критериев низкого риска (I или II ФК, Д6МХ>440 м, NT-proBNP<300 нг/л или BNP<50 нг/л), предложенная специалистами Французского национального регистра ЛАГ на основе анализа post-hoc в исследовании GRIPHON, может быть использована для динамического наблюдения пациентов, особенно при их исходно низком риске на момент верификации диагноза [26].

М. Ноергг и соавт. также проанализировали возможность использования тех же 3 неинвазивных критериев риска (ФК, Д6МХ, NT-proBNP или BNP) у 579 пациентов с ИЛАГ из регистра COMPERA и подтвердили, что лица с 3 критериями низкого риска имеют благоприятный прогноз: выживаемость, свободная от трансплантации, в течение 5 лет составляет 95–97% [27].

В рекомендациях ЕОК и ЕРО по диагностике и лечению ЛГ 2022 г. шкалу с 3 неинвазивными критериями рекомендуется использовать для динамической оценки риска у пациентов с ЛАГ [3]. Соответственно, рутинный контроль показателей гемодинамики может не требоваться пациентам, у которых достигнуты и сохраняются все 3 неинвазивных критерия низкого риска.

Абсолютной целью лечения пациентов с ЛАГ является достижение статуса низкого риска, который обычно ассоциирован с хорошей толерантностью к физическим нагрузкам, хорошим качеством жизни, хорошей функцией правого желудочка и низким риском летальности [1–3]. При этом достижение низкого риска через 1 год терапии ассоциируется с благоприятным долгосрочным прогнозом, независимо от исходного уровня риска [28].

Если у пациентов не наблюдается адекватный ответ на лечение (например, они утрачивают или не достигают статуса низкого риска в ходе наблюдения), следует интенсифицировать терапию для поддержания или достижения статуса низкого риска.

Двойная и тройная комбинированная терапия поддерживается надежными доказательствами и рекомендуется почти всем пациентам, имеющим промежуточный/высокий риск. Именно исходная комбинированная терапия является выбором для пациентов, ранее не получавших лечения. Монотерапия у таких больных больше не считается целесообразной за исключением особых случаев. В современных реалиях ниша начальной монотерапии ограничивается отдельной когортой пациентов. Она может быть использована у пациентов с положительным ответом на острую фармакологическую пробу, у лиц, принимавших антагонисты кальция в анамнезе, со стабильным положительным ответом на терапию и низким риском (I или II ФК по ВОЗ, стойкое гемодинамическое улучшение у пациентов с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной с приемом аноректиков ЛАГ); у людей пожилого возраста (старше 75 лет), которые имеют высокий риск развития заболевания левых отделов сердца (например, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца или мерцательную аритмию); у пациентов с подозрением на легочную веноокклюзионную болезнь или легочный капиллярный гемангиоматоз; при очень легкой форме заболевания (ФК I по ВОЗ и ЛСС в пределах от 3 до 4 ед. Вуда, нормальная функция правого желудочка по данным эхокардиографии); в случаях, когда комбинированная терапия ассоциирована с непереносимыми побочными эффектами. [24, 29]. Во всех других случаях именно начальная комбинированная терапия является стратегией выбора на момент верификации диагноза у пациентов с ЛАГ.

Преимуществом комбинированной специфической терапии является синергизм действия, обусловленный влиянием препаратов на разные пути патогенеза ЛАГ. Эффективность сочетания лекарственных средств определяется с учетом межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Алгоритм терапии ЛАГ, изложенный в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 г., разработан для пациентов с классической ЛАГ, то есть для преимущественно молодых лиц без клинически значимых кардиопульмональных коморбидных состояний/заболеваний. Данный алгоритм дополнен на консенсусной конференции в Кельне с учетом различных фенотипов пациентов с ЛАГ в западных странах. Эксперты Кельнского консенсуса в 2018 г. предложили начальную двойную пероральную специфическую терапию для лечения лиц с классической формой ЛАГ без коморбидных состояний при исходно низком или промежуточном риске, а при высоком риске – стартовую тройную терапию, включающую внутривенные простаноиды [28, 30].

Под начальной подразумевается безотлагательная комбинированная терапия АЭР+ИФДЭ5 или АЭР + стимуля-

тор рГЦ. Начальная тройная комбинированная терапия представлена АЭР+ИФДЭ5 или стимуляторами рГЦ + внутривенные или подкожные дериваты простаглицлина. Однако стоит отметить, что на территории РФ существует только ингаляционная форма дериватов простаглицлина, представленная илопростом и пероральным препаратом, влияющим на путь простаглицлина, – селексипагом.

Когда первоначальный подход к лечению не приводит к статусу низкого риска, рекомендуется переход на тройную комбинированную терапию в соответствии с национальными рекомендациями или на двойную комбинацию в случае предшествующей монотерапии [1, 2]. Последовательные комбинации мацитентана и силденафила [31], риоцигуата и бозентана [32], а также селексипага и АЭР/ИФДЭ-5 [33] имеют самые высокие рекомендации и доказательства. Комбинация риоцигуата и ИФДЭ-5 противопоказана [34]. Для когорты пациентов с классической ЛАГ II–III ФК, с низким или умеренным риском, не достигших улучшения и/или имеющих побочные эффекты от ИФДЭ-5, может быть рассмотрена оптимизация терапии в виде перехода с ИФДЭ-5 на стимулятор рГЦ – риоцигуат [30, 35–38].

Следует также рассмотреть вопрос о включении пациента в лист ожидания трансплантации легких при недостижении целей лечения или на фоне исчерпания возможностей назначенной комбинированной терапии в максимально переносимых дозах.

Для пациентов с ЛАГ с заболеваниями легких, наличием 3 и больше факторов риска патологии левого желудочка (артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения с индексом массы тела больше 30 кг/м², дилатации левого предсердия, фибрилляции предсердий) в качестве 1-го выбора рассматривается специфическая монотерапия с дальнейшей эскалацией, при необходимости – под контролем переносимости.

У данного типа пациентов с неклассической ЛАГ, часто пожилых, с сердечно-сосудистыми и/или легочными коморбидными состояниями/заболеваниями эффективность и переносимость ЛАГ-специфических препаратов недостаточна изучена. Риск возможных нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, может быть повышен, в том числе до развития отека легких у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Это также справедливо для различных видов комбинированной терапии, поэтому монотерапия рекомендуется как начальный вариант лечения для данной группы больных. И для всех пациентов с ЛАГ необходима оптимизация поддерживающей терапии, включая персонифицированную программу реабилитации [25].

Обзор доказательной базы, посвященной оценке эффективности и безопасности стартовой терапии различными комбинациями препаратов, зарегистрированных в РФ

Комбинацию АЭР с ИФДЭ-5 (силденафилом) изучали в нескольких немногочисленных клинических исследованиях, различавшихся по дизайну и представивших разноречивые данные в отношении эффективности терапии и долгосрочного прогноза пациентов с ЛАГ. Во французском ретроспективном исследовании оценивали эффективность комбинации препаратов бозентана и силденафила или тадалафила и амбризентана с силденафилом или тадалафилом. Большинство пациентов перевели с силденафила на препарат тадалафил (ИФДЭ5, не зарегистрированный в РФ) в связи с лучшей переносимостью и более удобной схемой приема [39]. Учитывая ограниченность доказательной базы, для лучшего понимания возможностей терапии комбинацией бозентана и силденафила целесообразно рассмотреть ряд работ, посвященных последовательному назначению препаратов.

В исследовании COMPASS-2 статистически значимого влияния на первичные конечные точки (подтвержденное

ухудшение течения ЛАГ/смерть) при добавлении терапии бозентаном к силденафилу не зарегистрировано [40]. В исследовании NCT00323297 также не получено убедительных данных, которые бы свидетельствовали в пользу эффективности последовательной комбинации силденафила и бозентана, что может быть обусловлено лекарственным взаимодействием со снижением концентрации силденафила, опосредованным цитохромом P450 [41]. Поэтому в современных рекомендациях комбинацию препаратов силденафила и бозентана не рекомендуют к использованию для снижения риска заболеваемости/смертности пациентов с ЛАГ (III В) [3].

Продолжая освещение темы комбинации АЭР и силденафила, стоит упомянуть исследование A. Rinaldi и соавт., в котором проводили ретроспективное сравнение групп пациентов с ЛАГ, получавших комбинированную терапию бозентаном с силденафилом и мацитентаном с силденафилом, а также монотерапию данными лекарственными препаратами. Эффективность комбинированной схемы лечения достоверно превосходила монотерапию, однако значимых различий между комбинациями с различными АЭР не выявлено [42].

Научно-исследовательская информация о комбинации АЭР амбризентана и силденафила представлена единичными сообщениями, она не прошла рандомизированного клинического изучения, которое позволило бы оценить ее эффективность и безопасность [39].

Комбинация амбризентана с риоцигуатом изучена у немногочисленных групп пациентов с ЛАГ. С. Thornton и соавт. опубликовали данные исследования 12 пациентов с впервые диагностированной ЛАГ, в котором стартовая комбинированная терапия риоцигуатом и амбризентаном значимо улучшала гемодинамические и эхокардиографические показатели функции правого желудочка [43]. Исследование 20 пациентов с ЛАГ, выполненное J. Weatherald и соавт. в 2022 г., говорит в пользу улучшения показателей ЛСС при использовании комбинации амбризентана с риоцигуатом спустя 4 мес терапии [44].

Клинический и гемодинамический эффекты комбинации мацитентана с риоцигуатом в качестве стартовой терапии у пациентов с ЛАГ оценивались в открытом исследовании R. Sulica и соавт. Полученные данные подтверждают благоприятный профиль эффективности комбинированной терапии мацитентана и риоцигуата, демонстрируя клиническое, гемодинамическое и функциональное улучшение без значимого усиления побочных эффектов [45].

Важно учитывать различия между препаратами при формировании комбинаций и обращать внимание на межлекарственные взаимодействия. Так, бозентан, одобренный к использованию в 2007 г., не обладает селективностью в отношении взаимодействия с эндотелиновыми рецепторами ET A и ET B. Мацитентан, одобренный в 2013 г., несмотря на блокирующий эффект в отношении обоих типов рецепторов, имеет избирательность к рецепторам ET A, что определяет способность поддерживать потенциальные положительные эффекты, опосредованные рецепторами ET B. Амбризентан, зарегистрированный в 2007 г., обладает еще более высокой избирательностью. Соотношение селективности для рецептора ET A различается среди АЭР: 20:1 для бозентана, 50:1 для мацитентана и 200:1 для амбризентана.

Еще одна отличительная особенность амбризентана – отсутствие значительного влияния на фармакодинамику сопутствующих препаратов для пациентов с ЛАГ (например, варфарина, силденафила, тадалафила, кетоконазола) [46]. Комбинация амбризентана с тадалафилом продемонстрировала благоприятный эффект в исследовании AMBITION и в настоящее время является единственной комбинацией, одобренной Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и руководством American College of

Chest Physicians [47] в качестве начальной терапии для пациентов низкого/промежуточного риска. Проблема состоит в том, что в РФ препарат тадалафил не зарегистрирован для лечения ЛАГ, а данные исследования нельзя экстраполировать на другое доступное лекарственное средство из класса ИФДЭ5, силденафил.

Препараты, влияющие на патогенетический путь оксида азота (NO), также имеют значимые различия в механизме действия. Так, эффект ИФДЭ-5 силденафила и тадалафила зависит от эндогенной продукции NO, а при длительном течении ЛАГ имеет место ее крайне выраженное угнетение, и ингибирование деградации циклического гуанозинмонофосфата не оказывает необходимого эффекта [48]. За счет двойного механизма действия, не зависящего от исходной концентрации NO, стимулятор рГЦ риоцигуат является выбором при оптимизации терапии пациентов с ЛАГ, которые не достигают целей лечения/имеют неадекватный ответ на терапию ИФДЭ5, что продемонстрировано в открытом рандомизированном исследовании REPLACE, проведенном в 22 странах мира. Переход на риоцигуат может служить стратегическим вариантом для эскалации лечения пациентов с промежуточным риском, получающих только ИФДЭ-5 или комбинированную терапию ИФДЭ-5 в сочетании с АЭР [37, 38].

Патогенетический путь простаглицина традиционно считался резервным ввиду трудности пути введения препаратов данной группы. Существует ряд работ, отражающих синергическое взаимодействие силденафила с илопростом. Н. Wilkens и соавт. отметили положительные гемодинамические эффекты при кратковременном применении данной комбинации у пациентов с ИЛАГ III–IV ФК по ВОЗ [49]. Н. Ghofrani и соавт. описали значимую эффективность комбинации силденафила и илопроста в сравнении с суммой эффектов от монотерапии каждым препаратом. Авторы предположили, что потенцирование действия илопроста обусловлено способностью силденафила препятствовать деградации циклического аденозинмонофосфата наравне с циклическим гуанозинмонофосфатом, что увеличивает терапевтический период илопроста [50].

Появление перорального препарата, влияющего на путь простаглицина, – селексипага, вероятно, внесет изменения в сложившиеся подходы к лечению [51]. Однако исследование TRITON [52], посвященное оценке безопасности и эффективности начальной тройной пероральной терапии селексипагом, мацитентаном и тадалафилом (n=123) по сравнению с начальной двойной пероральной терапией мацитентаном и тадалафилом (n=124) у пациентов с ЛАГ, не показало существенной разницы между двумя стратегиями лечения, продемонстрировав равнозначное снижение уровня ЛСС в двух группах.

Заключение

Изменение подходов к лечению и более раннее назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии, безусловно, отразится на улучшении выживаемости пациентов с ЛАГ [53]. Так, однолетняя и трехлетняя выживаемость в регистре REVEAL [5] и во французском регистре [54] до начала широкого использования комбинированной терапии составляла 85 и 87% соответственно и 68 и 67% соответственно. Однако в современном анализе, включившем 97 пациентов с недавно диагностированной ЛАГ, которые получали начальную двойную пероральную терапию различными комбинациями (86% имели III–IV ФК по ВОЗ), продемонстрированы более высокие показатели однолетней и трехлетней выживаемости: 97 и 94% соответственно [39].

Стартовая комбинированная терапия таблетированными ЛАГ-специфическими препаратами является опцией выбора для пациентов с впервые установленным диагнозом ЛАГ промежуточного риска. В настоящий момент имеет место ограниченное количество работ, посвященных

исследованию профиля эффективности и безопасности стартовой комбинированной терапии доступными на территории РФ препаратами. Следует учитывать определенные сложности, предшествующие получению ЛАГ-специфической терапии во многих регионах нашей страны; фармакоэкономический аспект и отсутствие парентеральных простанойдов ограничивают возможности комбинированной терапии [55].

Учитывая результаты исследований, а также особенности механизмов действия препаратов, стартовая комбинация риоцигуата с амбризентаном или мацитентаном представляется целесообразной для пациентов с ЛАГ промежуточного риска, проживающих на территории РФ. Ключевыми факторами дальнейшего прогресса в терапии ЛАГ и улучшения прогноза этих пациентов является раннее назначение рациональной комбинированной терапии и создание новых лекарственных препаратов.

Раскрытие интересов. Статья подготовлена при научной поддержке компании "Байер".

Disclosure of interest. The article is published with the scientific support of Bayer.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

PP-ADE-RU-0232-1

Литература/References

1. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683 [Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4683
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;ehac237. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. DOI:10.7326/0003-4819-115-5-343
5. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448-56. DOI:10.1378/chest.11-1460
6. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):24-31 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):24-31]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000024
7. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):871-80. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.10.026
8. Dweik RA, Rounds S, Erzurum SC, et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):345-55. DOI:10.1164/rccm.201311-1954ST
9. McGoon MD, Benza RL, Escobedo-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):51-9. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.023
10. Radegran G, Kjellstrom B, Ekmeahag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(4):243-50. DOI:10.1080/14017431.2016.1185532
11. Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., и др. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020;30(4):427-36 [Taran IN, Belevskaya AA, Valieva ZS, et al. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(4):427-36 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436
12. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740. DOI:10.1183/13993003.00740-2017
13. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1702310. DOI:10.1183/13993003.02310-2017
14. Таран И.Н., Валиева З.С., Белевская А.А., и др. Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):283-9 [Taran IN, Valieva ZS, Belevskaya AA, et al. Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):283-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200655
15. Hoeper MM, Boucly A, Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1800629. DOI:10.1183/13993003.00629-2018
16. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2019;155(3):565-86. DOI:10.1016/j.chest.2018.11.030
17. Campean IA, Lang IM. Treating pulmonary hypertension in the elderly. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(10):1193-200. DOI:10.1080/14656566.2020.1739270
18. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. 2022;59:2102024. DOI:10.1183/13993003.02024-2021
19. Quan R, Zhang G, Yu Z, et al. Characteristics, goal-oriented treatments and survival of pulmonary arterial hypertension in China: Insights from a national multicentre prospective registry. *Respirology*. 2022;27(7):517-28. DOI:10.1111/resp.14247
20. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: A Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(3):356-61. DOI:10.1016/j.healun.2014.09.016
21. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. DOI:10.1183/13993003.01887-2018
22. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904. DOI:10.1183/13993003.01904-2018
23. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1009-17 [Martynuk TV, Chazova IE. Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1009-17 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201013
24. Maron BA. Pulmonary arterial hypertension: Rationale for using multiple vs. single drug therapy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020;2020(1):e202008. DOI:10.21542/gcsp.2020.8
25. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. DOI:10.1183/13993003.01889-2018
26. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. DOI:10.1183/13993003.00889-2017
27. Hoeper MM, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702606. DOI:10.1183/13993003.02606-2017
28. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehx257
29. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2361-76. DOI:10.1056/NEJMra2000348
30. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:37-45. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.082
31. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
32. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40.

33. Sitbon O, Channick R, Kelly C, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522-33.
34. Galie N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J.* 2015;45:1314-22.
35. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung.* 2018;196(6):745-53. DOI:10.1007/s00408-018-0160-4
36. Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):77-84 [Gratsianskaya SE, Valieva ZS, Martynuk TV. The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(9):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000717
37. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, 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):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4
38. Rahaghi FF, Balasubramanian VP, Bourge RC, et al. Delphi consensus recommendation for optimization of pulmonary hypertension therapy focusing on switching from a phosphodiesterase 5 inhibitor to riociguat. *Pulm Circ.* 2022;12(2):e12055. DOI:10.1002/pul2.12055
39. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1727-36. DOI:10.1183/13993003.02043-2015
40. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):405-13. DOI:10.1183/13993003.02044-2014
41. Vizza CD, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Dis.* 2017;17(1):239. DOI:10.1186/s12872-017-06743
42. Rinaldi A, Dardi F, Albini A, et al. Haemodynamic and exercise effects of different types of initial oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(Suppl. 1):1328.
43. Thornton CS, Helmersen D, Thakrar MV, et al. Early Echocardiographic Improvements with Upfront Riociguat and Ambrisentan Combination Therapy for Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(4S):S508-09.
44. Weatherald J, Thakrar MV, Varughese RA, et al. Upfront riociguat and ambrisentan combination therapy for newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: A prospective open-label trial. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(5):563-7. DOI:10.1016/j.healun.2022.01.002
45. Sulica R, Sangli S, Chakravarti A, Steiger D. Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2019;9(1):2045894019826944. DOI:10.1177/2045894019826944
46. Corrales M, Ferraretti A, Monaco I, et al. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:253-64. DOI:10.2147/VHRM.S133921
47. Gale S. The evolving treatment landscape of pulmonary arterial hypertension. *Am J Manag Care.* 2021;27(3 Suppl):S42-52. DOI:10.37765/ajmc.2021.88610
48. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(9):755-68. DOI:10.1038/nrd2038
49. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104(11):1218-22. DOI:10.1161/hc3601.096826
50. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):515-22. DOI:10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008
51. Резухина Е.А., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Легочная артериальная гипертензия: вызовы и достижения 2021. *Евразийский кардиологический журнал.* 2022;(1):80-9 [Rezukkina EA, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Pulmonary arterial hypertension: challenges and achievements 2021. *Eurasian heart journal.* 2022;(1):80-9 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2022-1-80-89
52. Chin KM, 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):1393-403. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.057
53. Dhoble S, Patravale V, Weaver E, et al. Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial Hypertension. *Int J Pharm.* 2022;621:121792. DOI:10.1016/j.ijpharm.2022.121792
54. Humbert M, Sitbon O, Yaici A; French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36(3):549-55. DOI:10.1183/09031936.00057010
55. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):80-5 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(12):80-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.000840

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU