

# Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций

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

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Существенный прогресс в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), достигнутый за последние годы, связан с внедрением в клиническую практику целого ряда лекарственных препаратов патогенетического действия, способных вызывать вазодилатацию и обратное ремоделирование легочных сосудов. Недавно арсенал ЛАГ-специфической терапии пополнился новыми препаратами. Настоящий обзор создан в результате анализа современных американских рекомендаций CHEST и рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) для того, чтобы представить всем специалистам, занимающимся ведением ЛАГ, данные об основных подходах к фармакотерапии и оптимальном выборе фармакологических методов лечения.

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

<sup>✉</sup>trukhiniv@mail.ru

**Для цитирования:** Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 46–64.

## Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations

T.V. Martyniuk<sup>✉</sup>, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Significant progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), in recent years, is associated with the introduction into clinical practice of a number of drugs pathogenetic action, can cause vasodilation and reverse remodeling of pulmonary vessels. Recently PAH-specific therapy was replenished with new drugs. This review is created as a result of the analysis of modern American recommendations CHEST and recommendations of the European society of cardiology and the European respiratory society (ESC/ERS) in order to provide all professionals involved in the maintenance of the PAH, data on the main approaches to the pharmacotherapy and the optimal choice of pharmacological treatment methods.

**Key words:** pulmonary hypertension, specific therapy, recommendations.

<sup>✉</sup>trukhiniv@mail.ru

**For citation:** Martyniuk T.V., Chazova I.E. Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 46–64.

Существенный прогресс в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), достигнутый за последние годы, связан с внедрением в клиническую практику целого ряда лекарственных препаратов патогенетического действия, способных вызывать вазодилатацию и обратное ремоделирование легочных сосудов [1]. Среди них антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), которые блокируют негативные эффекты эндотелина (ЭТ)-1; простаноиды – аналоги простаглицина (ПЦ), восполняющие дефицит этого эндогенного медиатора; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), которые воздействуют на обмен оксида азота (NO) [2–4]. Недавно арсенал ЛАГ-специфической терапии пополнился новыми препаратами, такими как риоцигуат – первый представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), который эффективно воздействует на мишень NO, повышая синтез циклического гуанизинмонофосфата (цГМФ); мацитантан – неселективный АРЭ с тканевой специфичностью; селексипаг – первый селективный агонист рецепторов ПЦ [5].

Настоящий обзор создан в результате анализа современных американских рекомендаций CHEST и рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) для того, чтобы представить всем специалистам, занимающимся ведением ЛАГ, данные об основных подходах к фармакотерапии и оптимальном выборе фармакологических методов лечения.

Практические рекомендации CHEST представляют собой итог анализа публикаций за период 1990–2013 гг. из базы данных MEDLINE и Cochrane. Документ предложен американскими экспертами в 2014 г. Из 79 рекомендаций в большинстве случаев отсутствует высокий уровень

доказательности, поэтому предлагаются консенсусные заключения [6]. В настоящее время настоятельно требуются дальнейшие исследования с целью определения концепции оптимальной фармакотерапии ЛАГ, поскольку заболевание остается неизлечимым, а современная лекарственная терапия лишь замедляет темпы прогрессирования.

В 2015 г. экспертами ESC/ERS была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению больных легочной гипертензией (ЛГ) [7]. В результате интенсивной работы по изучению и анализу исследовательской базы – данных целого ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) – в этой области были разработаны подходы, основанные на оценке влияния терапии на клинические исходы, а также соотношения риск–польза лечения. Применение ЛАГ-специфической монотерапии позволяет эффективно решать важные задачи лечения: улучшить и/или стабилизировать клиническое состояние больных, повысить переносимость физических нагрузок, улучшить гемодинамические показатели и качество жизни, замедлить темпы прогрессирования заболевания, снизить потребность в госпитализации и улучшить прогноз [1, 8]. Вместе с тем достижением последних лет явились новая стратегия лечения, предполагающая обязательную оценку исходного риска прогрессирования заболевания для определения вида стартовой терапии, и контроль динамики состояния пациентов на фоне проводимой терапии [7].

В рекомендациях ESC/ERS терапевтические мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (табл. 1) [7]. Последний устанавливается на основании числа рандомизированных контролируемых исследований, проведенных по определенному виду

лечения с учетом специфических требований к редким заболеваниям. Нерандомизированные исследования включаются в категорию С, множественные РКИ с противоречивыми данными – в категорию В.

В табл. 2 представлена рейтинговая система для оценки силы рекомендаций в соответствии с консенсусом Американского колледжа пульмонологов [9].

Пациенты с диагностическими критериями ЛАГ имеют сходные клинические характеристики, однако к развитию заболевания могут привести разные заболевания и множество факторов риска. Следует учитывать, что в РКИ включались, главным образом, больные с идиопатической ЛГ (ИЛГ) и ЛАГ вследствие системной склеродермии [6]. Это означает, что имеется очевидный дефицит доказательств в пользу эффективности различных видов ЛАГ-специфической терапии при разных формах ЛАГ. Исключением являются антагонисты кальция (АК), которые доказали прогностическую значимость для пациентов с ИЛГ и положительной острой фармакологической пробой (ОФП). Исключительно в этой подгруппе больных с ОФП является инструментом прогнозирования потенциальной эффективности определенного лекарственного препарата. В отношении других средств ЛАГ-специфической терапии подобные инструменты отсутствуют.

В рекомендациях CHEST выделяется три основных этапа в стратегии лечения ЛАГ [6]. На начальном этапе всем больным предлагаются общие мероприятия. Они включают контроль за уровнем физической активности и реабилитацию, надежное предохранение от беременности, выбор анестезии при хирургических вмешательствах, профилактику инфекций, психологическую поддержку, контроль приверженности терапии, генетическое консультирование. Поддерживающая терапия представлена оральными антикоагулянтами (ОАК), диуретиками, кислородом (O<sub>2</sub>), дигоксином. Оценка вазореактивности с помощью ОФП позволяет определить потенциальную эффективность АК [10].

Второй этап связан с назначением высоких доз АК больным с положительной ОФП или лекарственных препаратов ЛАГ-специфической терапии больным с отрицательной ОФП в соответствии с установленным риском фатального исхода, классом рекомендаций и уровнем доказательности для каждого препарата или комбинаций лекарственных средств.

Третий этап включает оценку ответа на начальную ЛАГ-специфическую терапию. В случае неадекватного ответа, при недостижении всех целей лечения и сохранении неблагоприятного статуса обсуждаются перспективы назначения комбинации препаратов и/или трансплантации легких [8].

### Алгоритм лечения

В рекомендациях ESC/ERS 2015 г. в модифицированном алгоритме лечения ЛАГ (1-я группа) прописаны общие

мероприятия и поддерживающая терапия (рис. 1) [7]. Алгоритм лечения ЛАГ неприменим к пациентам из других клинических групп, в частности 2-й группы (заболевания левых отделов сердца) или 3-й группы (заболевания легких). Кроме того, подчеркивается, что доказательная база при ЛАГ связана в основном с группами ИЛГ, ЛАГ при применении лекарственных препаратов, ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца – ВПС (после хирургической коррекции или без нее).

После установления диагноза все ранее не леченные больные ЛАГ должны направляться в экспертный центр. Начальные мероприятия включают соблюдение общих рекомендаций, поддерживающую терапию (табл. 3).

Выбор стартовой стратегии лечения определяется на основании стратификации больных в зависимости от риска летальности (табл. 4). Больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов или токсинов при положительной ОФП назначаются АК в высоких дозах. Стартовая лекарственная монотерапия или стартовая пероральная комбинированная терапия рекомендуется для лечения впервые выявленных больных при низком или умеренном (промежуточном) риске летальности – менее 5% или 5–10% в год соответственно (табл. 5, 6). Лекарственные препараты из разных классов представлены в алфавитном порядке из англоязычного варианта.

Проведение ОФП должно осуществляться больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема лекарств или токсинов. При положительной ОФП больным назначаются АК в высоких дозах. Обязательно подтверждение стабильности эффекта терапии через 3–4 мес. При неадекватном ответе больным следует назначить ЛАГ-специфические препараты в соответствии со стратегией для больных с отрицательной ОФП.

При отрицательной пробе пациентам с низким и промежуточным риском фатального исхода необходимо назначение монотерапии (см. табл. 5) или стартовой пероральной комбинированной терапии (см. табл. 6).

У больных ЛАГ с низким и промежуточным риском фатального исхода при выборе в пользу стартовой монотерапии следует учитывать отсутствие прямых сравнительных исследований по оценке эффективности различных видов ЛАГ-специфической терапии. Выбор конкретного препарата зависит от ряда факторов, включая доступность препарата, путь введения, профиль побочных эффектов, лекарственные взаимодействия, предпочтения больного, сопутствующую патологию, опыт врача, стоимость лечения.

Учитывая позитивные результаты прямого сравнительного исследования по оценке эффективности стартовой терапии амбризентаном и тадалафилом по сравнению с монотерапией амбризентаном или тадалафилом в отношении преодоления неэффективности лечения, эта стартовая терапия получила более высокий уровень рекомендаций (см. табл. 6).

**Таблица 1. Классы и уровни рекомендаций**

Класс рекомендаций	
I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/пользе лечения
IIa	Соотношение данных/мнений в пользу эффективности/пользы лечения
IIb	Соотношение данных/мнений в отношении эффективности/пользы не совсем установлены
III	Данные или единое мнение, что лечение/процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни доказательности	
A	Данные получены по результатам множества РКИ или метаанализов
B	Данные получены по результатам 1 рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые, ретроспективные исследования, регистры

У больных ЛАГ с высоким риском фатального исхода стартовая комбинированная терапия должна включать постоянную внутривенную терапию простаноидами. Внутривенный эпопростенол является средством первого ряда в связи с доказанным влиянием на выживаемость больных даже в режиме монотерапии (см. табл. 5). Могут рассматриваться альтернативные режимы стартовой комбинированной терапии (см. табл. 6).

В случае неадекватного клинического ответа на начальную комбинированную или ЛАГ-специфическую монотерапию рекомендуется последовательная двойная или тройная терапия (табл. 7). Комбинация риоцигуата и ИФДЭ-5 противопоказана. В случае неадекватного эффекта при последовательной двойной комбинированной терапии должна обсуждаться последовательная тройная комбинированная терапия (табл. 8).

Следует рассмотреть возможность проведения трансплантации легких при неадекватном клиническом эффекте начальной моно- или комбинированной терапии у больных ЛАГ. Направление больных на трансплантацию легких должно осуществляться вскоре после установления недостаточного эффекта максимальной комбинированной медикаментозной терапии. Предсердная септостомия рассматривается как паллиативная процедура для больных с ухудшением, несмотря на максимальную комбинированную терапию перед трансплантацией легких.

### Целевая стратегия лечения

Современные цели терапии включают: достижение функционального класса (ФК) I или II по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормализацию размеров и функции правого желудочка – ПЖ (эхокардиография – ЭхоКГ/магнитно-резонансная томография), снижение давления в правом предсердии (ДПП) < 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) > 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ДбМХ) > 380 м, пиковое потребление O<sub>2</sub> > 15 мл/мин/кг и вентилиционный эквивалент CO<sub>2</sub> < 45 л/мин, нормальные значения натрийуретического пептида (см. табл. 8). Таким образом, в результате терапии каждый пациент должен достигать статуса, который соответствует низкому риску летальности (менее 5% в год).

Целевая стратегия направлена на достижение различных целей терапии – достижение ФК (ВОЗ) I или II, почти нормализацию СИ в покое и/или плазменных уровней NT-proBNP. Недавнее исследование подтвердило лучший прогноз у пациентов с достижением указанных целей по сравнению с теми, у кого терапия оказалась не вполне эффективной [8].

Обоснованием для начальной или последовательной комбинированной терапии является тот факт, что смертность при ЛАГ не отличается от многих злокачественных новообразований, а также то, что злокачественные опухоли и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (сер-

Таблица 2. Рейтинговая система для оценки силы рекомендаций [6, 9]

Уровень рекомендаций	Сила рекомендаций: соотношение польза–риск, уровень 1 или 2	Статус научных доказательств: методическая сила подтверждающих доказательств, уровень А, В или С	Следствие
<b>1А.</b> Сильная рекомендация. Доказательство высокого качества	Преимущества явно превосходят риск	Согласующиеся данные рандомизированных контролируемых исследований без важных ограничений или исключительно убедительные доказательства, полученные на основе наблюдательных исследований	Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве случаев. Очень маловероятно, что дальнейшие исследования изменят качество доказательства
<b>1В.</b> Сильная рекомендация. Доказательство среднего качества	Преимущества явно превосходят риск	Доказательства из рандомизированных контролируемых исследований с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные либо неточные) или очень убедительные доказательства из наблюдательных исследований	Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве случаев. Исследование более высокого качества может оказать влияние на уровень рекомендаций
<b>1С.</b> Сильная рекомендация. Низкое или очень низкое качество доказательства	Преимущества явно превосходят риск	Доказательство по крайней мере по одному важному исходу на основе наблюдательных исследований, серии случаев или из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными недостатками либо косвенными доказательствами	Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве случаев. Исследование более высокого качества, возможно, окажет важное влияние на уровень рекомендаций
<b>2А.</b> Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Баланс преимуществ и риска	Согласующиеся данные рандомизированных контролируемых исследований без важных ограничений или убедительные доказательства, полученные в результате наблюдательных исследований	Результат может отличаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят уровень рекомендаций
<b>2В.</b> Слабая рекомендация. Среднее качество доказательства	Баланс преимуществ и риска	Доказательства из рандомизированных контролируемых исследований с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) либо очень убедительные доказательства из наблюдательных исследований	Результат может отличаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Вероятно, что дальнейшие исследования изменят уровень рекомендаций
<b>2С.</b> Слабая рекомендация. Низкое или очень низкое качество доказательства	Неопределенность в оценках преимуществ и риска. Преимущества и риски могут быть сбалансированы	Доказательство по крайней мере по одному важному исходу на основе наблюдательных исследований, серии случаев или из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными недостатками либо косвенными доказательствами	Другие альтернативы могут быть в равной степени обоснованы. Исследования более высокого качества, возможно, окажут важное влияние на уровень рекомендаций
<b>Консенсусные предложения не на основе уровней рекомендаций</b>			
<b>СВ.</b> Предложения на основе единого (консенсусного) мнения	Неопределенность из-за отсутствия доказательства, но эксперты считают, что преимущества превосходят риск	Недостаточные доказательства для уровненых рекомендаций	Будущие исследования могут иметь важное влияние на уровень рекомендаций

дечная недостаточность, злокачественная гипертония) требуют преимущественного назначения комбинированной терапии. Первый опыт стартовой комбинированной терапии в РКИ связан с небольшим исследованием BREATHE-2, в котором не удалось выявить существенных различий между пациентами, получавшими комбинацию эпопростенола и бозентана, по сравнению с группой эпопростенола [10]. В группе стартовой комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), однако без достоверного улучшения выживаемости или снижения потребности в трансплантации легких. В пилотном исследовании с применением начальной тройной комбинации у 19 пациентов с ЛАГ ФК III и IV показаны преимущества тройной комбинированной терапии у больных тяжелой ЛАГ [11].

В недавнем многоцентровом международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивались результаты лечения в группах стартовой терапии амбризентаном и тадалафилом и монотерапии тадалафилом или амбризентаном у больных ЛАГ de novo с ФК II и III [12].

Первичной конечной точкой была комбинация таких клинических событий, как смерть, госпитализация, прогрессирование ЛАГ, а также неудовлетворительный клинический статус пациентов в результате лечения. Исследование завершилось с положительным результатом со снижением событий в группе комбинированной терапии на 50%. К тому же наблюдались улучшение переносимо-

сти физических нагрузок, темпов достижения клинического улучшения, снижение уровня NT-proBNP в плазме крови [13].

В рекомендациях ESC/ERS выделяются два раздела медикаментозной терапии: **поддерживающая** (ОАК, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и **специфическая терапия** (АК, простаноиды, АРЭ, ИФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ) [7].

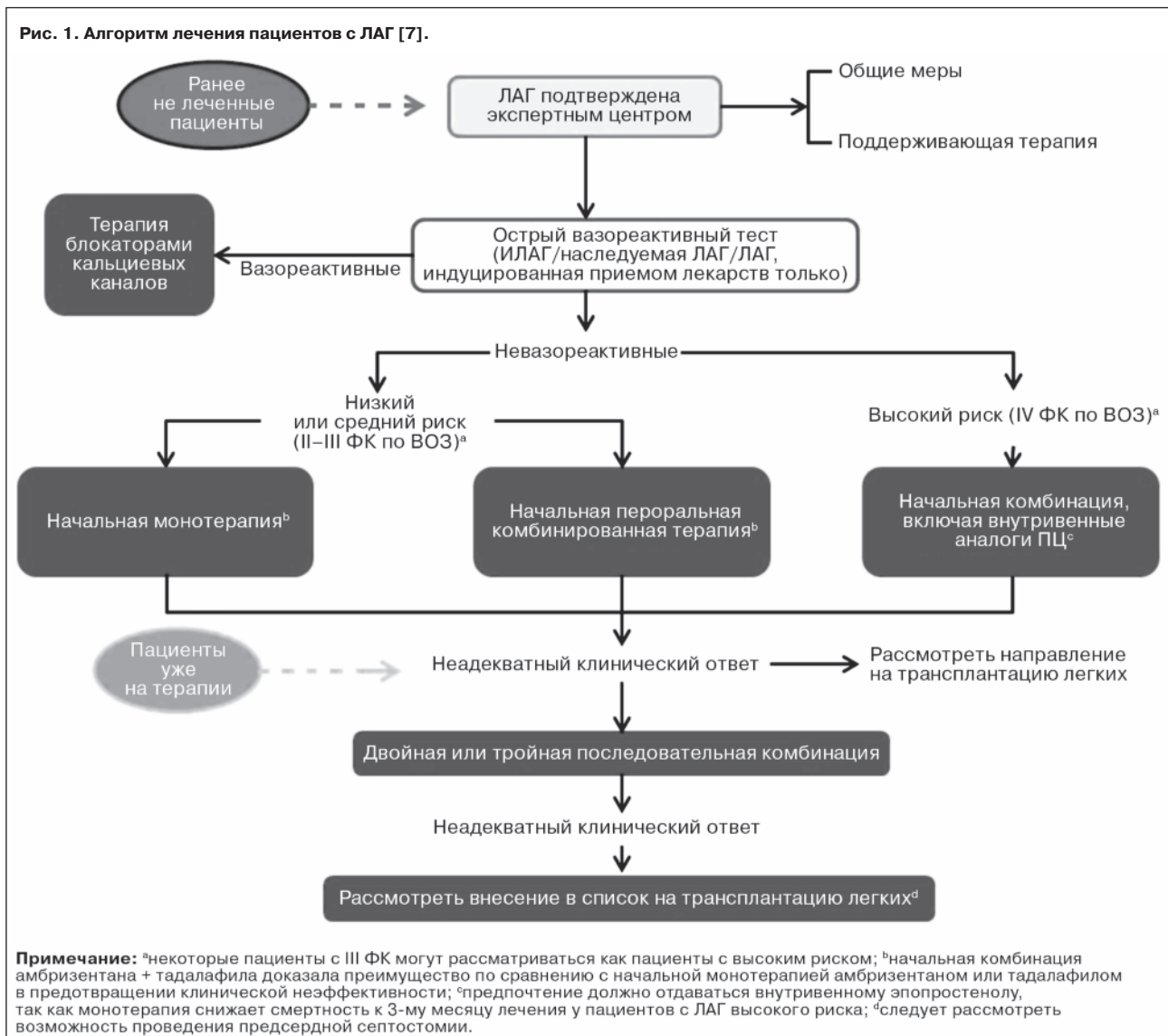
#### Поддерживающая терапия

Основные положения о поддерживающей терапии ЛГ (ОАК, диуретики, оксигенотерапия, дигоксин) представлены в табл. 3.

#### Оральные антикоагулянты

Тромботические изменения в легочных сосудах – микроциркуляторном русле и эластических легочных артериях являются частой морфологической находкой у больных ИЛГ на аутопсии [14]. Описаны нарушения в свертывающей системе крови и системе фибринолиза [15, 16]. Назначение ОАК больным ЛГ связано с традиционными факторами риска венозных тромбозов, такими как сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни. Назначение ОАК показано больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков, у которых показана эффективность в одноцентровых исследованиях [14]. Вместе с тем данные регистров и РКИ дали противоречивые и неубедительные результаты [7]. При ассоциированных формах ЛАГ роль

Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ [7].



ОАК изучена недостаточно. Так, если пациенты находятся на постоянной внутривенной терапии простаноидами, ОАК обычно применяются при отсутствии противопоказаний в связи с риском катетериндуцированных тромбозов. Роль новых ОАК при ЛАГ не изучена.

### Диуретики

Декомпенсация правожелудочковой сердечной недостаточности приводит к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, застойным явлениям в печени, развитию асцита и периферических отеков. Несмотря на отсутствие РКИ по применению мочегонных препаратов при ЛАГ, клинический опыт показывает, что их назначение при декомпенсации ПЖ приводит к улучшению клинического состояния больных. За клиницистами остается право выбора конкретного препарата и дозы [1, 7]. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови и состояние функции почек.

### Оксигенотерапия

Нерандомизированные исследования показали, что оксигенотерапия при ЛАГ способна привести к снижению ЛСС. Большинство пациентов с ЛАГ имеют лишь незначительную артериальную гипоксемию в покое, за исключением случаев ВПС (системно-легочных шунтов) или при наличии открытого овального окна. Дополнительная оксигенотерапия в ночные часы не оказывает влияния на клиническое течение синдрома Эйзенменгера [17]. Низкая сатурация  $O_2$  венозной крови связана с низким сердечным выбросом (СВ) при значительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения.

Оксигенотерапия рекомендуется больным ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких, у которых необходимо достижение парциального давления  $O_2$  в артериальной крови более 8 кПа (60 мм рт. ст.;  $СаO_2$  91%) [7]. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Таблица 3. Поддерживающая терапия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости показано назначение диуретиков	I	C
Длительная постоянная терапия $O_2$ рекомендуется больным ЛАГ при поддержании парциального давления $O_2$ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.)	I	C
ОАК могут быть рекомендованы больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков	IIb	C
Лечение анемии/дефицита железа может рассматриваться у больных ЛАГ	IIb	C
Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, $\beta$ -адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии (АГ, ишемической болезни сердца, левожелудочковой хронической сердечной недостаточности)	III	C

Таблица 4. Оценка риска при ЛАГ [7]

Факторы, определяющие прогноз <sup>a</sup> (предполагаемая однолетняя смертность)	Низкий риск (менее 5%)	Средний риск (5–10%)	Высокий риск (более 10%)
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование клинических симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие <sup>b</sup>	Повторные <sup>c</sup>
ФК по ВОЗ	I, II	III	IV
Д6МХ, м	>440	165–440	<165
Кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой	Пиковое потребление $O_2$ (Peak $VO_2$ ) >15 мл/мин/кг (>65% прогнозир.) Вентиляционный эквивалент (VE/ $VCO_2$ slope) <36 л/мин	Пиковое потребление $O_2$ (Peak $VO_2$ ) 11–15 мл/мин/кг (35–65% прогнозир.) Вентиляционный эквивалент (VE/ $VCO_2$ slope) 36–44,9 л/мин	Пиковое потребление $O_2$ (Peak $VO_2$ ) <11 мл/мин/кг (<35% прогнозир.) Вентиляционный эквивалент (VE/ $VCO_2$ slope) $\geq$ 45 л/мин
Уровни NT-proBNP в плазме, нг/л	BNP <50 NT-proBNP <300	BNP 50–300 NT-proBNP 300–1400	BNP >300 NT-proBNP >1400
Визуализация (ЭхоКГ, сердечный магнитный резонанс), см <sup>2</sup>	Площадь правого предсердия – менее 18 Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь правого предсердия – 18–26 Перикардиальный выпот отсутствует или минимальный	Площадь правого предсердия – более 26 Перикардиальный выпот
Гемодинамические характеристики	ДПП <8 мм рт. ст. СИ $\geq$ 2,5 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	ДПП – 8–14 мм рт. ст. СИ – 2,0–2,4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

**Примечание.** SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, BNP – мозговой натрийуретический пептид; <sup>a</sup>большинство предложенных параметров и пороговых значений основаны на экспертном мнении и могут обеспечить прогностическую информацию в качестве руководства при выборе терапии. Валидация большинства параметров проводилась главным образом в группе ИЛГ. Предложенные пороговые значения могут использоваться с определенными ограничениями при других формах ЛАГ. При оценке риска следует рассматривать влияние терапии на указанные параметры; <sup>b</sup>наличие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе; <sup>c</sup>повторные эпизоды синкопе, даже при небольшой или обычной физической активности. Необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности пациента при оценке риска [7].

**Таблица 5. Современные ЛАГ-специфические препараты: рекомендации по эффективности лекарственной монотерапии при ЛАГ (1-я группа)**

Группы препаратов		Класс/уровень доказательности							
		ФК II		ФК III		ФК IV			
Блокаторы кальциевых каналов		I	C	I	C	-	-		
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	Амбризентан	I	A	I	A	IIb	C		
	Бозентан	I	A	I	A	IIb	C		
	Мацитентан	I	B	I	B	IIb	C		
ИФДЭ-5	Силденафил	I	A	I	A	IIb	C		
	Тадалафил	I	B	I	B	IIb	C		
	Варденафил	IIb	B	IIb	B	IIb	C		
Стимуляторы ГЦ		Риоцигуат		I	B	I	B	IIb	C
Аналоги ПЦ	Эпопростенол	Внутривенно	-	-	I	A	I	A	
		Илопрост	Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C
	Трепростинил	Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C	
		Подкожно	-	-	I	B	IIb	C	
		Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C	
		Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C	
	Перорально	-	-	IIb	B	-	-		
Берапрост		-	-	IIb	B	-	-		
Селективный агонист рецепторов ПЦ	Селексипаг (перорально)		I	B	I	B	-	-	

**Таблица 6. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности начальной комбинированной терапии при ЛАГ (1-я группа)**

Группы препаратов		Класс/уровень доказательности					
		ФК II		ФК III		ФК IV	
Амбризентан + тадалафил		I	B	I	B	IIb	C
Другие АРЭ + ИФДЭ-5		IIa	C	IIa	C	IIb	C
Бозентан + силденафил + внутривенный эпопростенол		-	-	IIa	C	IIa	C
Бозентан + внутривенный эпопростенол		-	-	IIa	C	IIa	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + трепростинил подкожно				IIb	C	IIb	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + другие внутривенные аналоги ПЦ				IIb	C	IIb	C

**Таблица 7. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности последовательной комбинированной терапии при ЛАГ (1-я группа)**

Группы препаратов		Класс/уровень доказательности					
		ФК II		ФК III		ФК IV	
Мацитентан → + силденафил		I	B	I	B	IIa	C
Риоцигуат → + бозентан		I	B	I	B	IIa	C
Селексипаг → + АРЭ и/или ИФДЭ-5		I	B	I	B	IIa	C
Силденафил → + эпопростенол		-	-	I	B	IIa	B
Трепростинил ингаляционно → + силденафил или бозентан		IIa	B	IIa	B	IIa	C
Илопрост ингаляционно → + бозентан		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Тадалафил → + бозентан		IIa	C	IIa	C	IIa	C
Амбризентан → + силденафил		IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + эпопростенол		-	-	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил		IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан		IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации		IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации		IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат → + силденафил/другой ИФДЭ-5		III	B	III	B	III	B

Таблица 8. Цели терапии у больных ЛАГ [8]

ФК (ВОЗ)	I–II
ЭхоКГ/магнитно-резонансная томография	Нормальные или почти нормальные размеры и функция ПЖ
Гемодинамика	Нормализация функции ПЖ (ДПП < 8 мм рт. ст. и СИ > 2,5–3,0 л/мин/м <sup>2</sup> )
Тест 6-минутной ходьбы	Более 380–440 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	Пиковое потребление O <sub>2</sub> > 15 мл/мин/кг Вентиляционный эквивалент CO <sub>2</sub> < 45 л/мин/л/мин
BNP	В норме

### Сердечные гликозиды

У больных ИЛГ показано, что при кратковременном внутривенном назначении дигоксин улучшает СВ, хотя данные о результатах длительного лечения пока отсутствуют [7]. Назначение дигоксина может быть рекомендовано больным ЛАГ для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях.

### Другие сердечно-сосудистые средства

В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу эффективности и безопасности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов, β-адреноблокаторов и ивабрадина у больных ЛАГ. Назначение этих препаратов рекомендуется при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая сердечная недостаточность.

### Анемия и обмен железа

Дефицит железа определяется у 43% больных ИЛГ, 46% пациентов с ЛАГ вследствие системной склеродермии и 56% больных с синдромом Эйзенменгера [7]. У этих категорий больных показано, что дефицит железа может привести к ухудшению переносимости физических нагрузок и, вероятно, повышению смертности независимо от тяжести анемии. Требуется регулярный мониторинг состояния обмена железа у всех больных ЛАГ для своевременного определения дефицита железа и назначения терапии железосодержащими препаратами. В ряде исследований показано, что при ЛАГ нарушается абсорбция железа, поэтому внутривенное назначение может считаться предпочтительным, хотя контролируемые исследования в этой области не проводились [7].

### Специфическая терапия

#### Антагонисты кальция

За последние годы стало очевидным, что только у небольшой части больных ИЛГ при назначении короткодействующих вазодилататоров выявляются критерии положительной ОФП, указывающие на потенциальный позитивный ответ на АК [18].

Особое место в рекомендациях отводится трем препаратам: нифедипину, дилтиазему и амлодипину [7]. Выбор в пользу нифедипина или дилтиазема определяется в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений. Пациентам с относительной брадикардией следует рекомендовать нифедипин, при относительной тахикардии – дилтиазем. Больным ИЛГ рекомендуются высокие суточные дозы препаратов: для нифедипина – 120–240 мг, дилтиазема – 240–720 мг, амлодипина – до 20 мг. Необходимо осуществлять постепенную титрацию дозы препаратов. Начальная доза составляет для нифедипина с медленным высвобождением 30 мг 2 раза в сутки, дилтиазема – 60 мг 3 раза в сутки, амлодипина – 2,5 мг 1 раз в сутки. Затем постепенно в течение нескольких недель дозы препаратов увеличивают до максимально переносимых. Уве-

личению дозы иногда препятствуют системная гипотония, отеки голеней и стоп.

Необходимо контролировать стабильность клинического эффекта АК. У больных ИЛГ с положительной ОФП спустя 3–4 мес постоянной терапии АК рекомендуется оценка эффективности терапии с обязательным проведением контрольной катетеризации правых отделов сердца через 3–4 мес. При неадекватном ответе – недостижении I или II ФК (ВОЗ), отсутствии существенного улучшения/почти нормализации гемодинамических показателей – требуется коррекция терапии. В ряде случаев необходимо сочетание АК с другими ЛАГ-специфическими препаратами, поскольку отмена первых приводит к клиническому ухудшению.

Назначение АК без проведения ОФП или отрицательной ОФП чревато развитием тяжелых побочных эффектов – гипотонии, синкопе, правожелудочковой сердечной недостаточности [18]. Результат ОФП не является предиктором долгосрочной эффективности АК у больных ЛАГ-СЗСТ, при ВИЧ (ЛАГ-ВИЧ), портолегочной гипертензии, легочной веноокклюзионной болезни [7]. Рекомендации по применению АК у больных ЛАГ представлены в табл. 9.

#### Антагонисты рецепторов эндотелина

Активация системы ЭТ у больных ЛАГ показана при оценке плазменных и тканевых концентраций ЭТ-1, что является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих рецепторы типа А (ЭТА) или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [1, 2].

ЭТ-1 – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и ПЦ. Однако при ЛАГ имеется очевидный дефицит ЭТВ-рецепторов в эндотелии. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, является ли его повышенная продукция причиной или следствием заболевания.

С АРЭ проведено три крупных РКИ. В настоящее время показано, что, несмотря на различия в активности по отношению к различным рецепторам, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сравнима.

**Амбризентан** – несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. Препарат исследовался в пилотном и двух плацебо-контролируемых РКИ ARIES-1 и ARIES-2, в которых доказано позитивное влияние терапии на клиническую симптоматику и переносимость физических нагрузок, гемодинамику и способность увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ [19].

Такие побочные эффекты, как периферические отеки и головная боль, отмечались несколько чаще при приеме амбризентана в сравнении с плацебо. Ни у одного больного в группе амбризентана не наблюдалось повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза по отношению к верхней границе нормы.

В рекомендациях CHEST описываются важнейшие результаты РКИ. В двух 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) изучались эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах – 2,5 или 5 мг в ARIES-1; 5 или 10 мг в ARIES-2 [6, 19]. Первичной конечной точкой явилась динамика ДбМХ к 12-й неделе лечения. В качестве вторичных точек в исследованиях оценивались: ФК, развитие клинического ухудшения, качество жизни, динамика NT-proBNP. Клиническое ухудшение ЛАГ определялось при смертельном исходе, трансплантации легких, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, атриосептосто-

мии, отмене лечения вследствие потребности в дополнительной ЛАГ-специфической терапии или досрочного прекращения участия в исследовании к 4-й неделе лечения в случае более чем 20% снижения ДбМХ по сравнению с исходной, увеличения ФК на  $\geq 1$ , декомпенсации сердечной недостаточности (повышение центрального венозного давления, гепатомегалия, асцит, периферические отеки), прогрессирующей почечной или печеночной недостаточности, при систолическом артериальном давлении (АД)  $< 85$  мм рт. ст. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ-СЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК. Однако большинство больных имели ФК II (ARIES-1 – 32%; ARIES-2 – 45%) или III (ARIES-1 – 58%; ARIES-2 – 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1 – 2,5%; ARIES-2 – 1,5%) и IV (ARIES-1 – 7%; ARIES-2 – 2%). Средний плацебо-корректированный эффект терапии в ARIES-1 составил +31 м ( $p=0,008$ ) и +51 м ( $p=0,001$ ) в группах лечения 5 и 10 мг соответственно; в ARIES-2 – +32 м ( $p=0,02$ ) и +59 м ( $p=0,001$ ) в группах лечения 2,5 и 5 мг амбризентана соответственно.

У 280 больных, завершивших 48 нед монотерапии амбризентаном, улучшение ДбМХ составило +39 м по сравнению с исходной. В трех группах различных дозовых режимов терапии прирост ДбМХ варьировал от +31 до +59 м.

Динамика ДбМХ с учетом результатов в группе плацебо достоверно не различалась у больных с различным ФК: 36–55 м при ФК II и 39–45 м при ФК III [19].

В сравнении с плацебо амбризентан не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации. В ARIES-1 частота фатальных исходов и потребности в госпитализации по причине прогрессирования ЛАГ существенно не различалась в группах амбризентана и плацебо: 2 (3%) случая смерти в группе плацебо и 2 (1,5%) – в группах амбризентана 5 и 10 мг к 12-й неделе лечения (относительный риск – ОР 0,49; 95% доверительный интервал – ДИ 0,07–3,55); 2 (3%) госпитализации в группе плацебо и 4 (3%) – в группах амбризентана (ОР 1,00; 95% ДИ 0,18–5,60) [19].

В ARIES-2 частота фатальных исходов также существенно не различалась в группах лечения: 3 (5%) случая смерти в группе плацебо и 2 (1,6%) в группах амбризентана 2,5 и 5 мг к 12-й неделе лечения (ОР 0,14; 95% ДИ 0,01–2,78). Однако госпитализация по причине прогрессирования ЛАГ потребовалась 9 (14%) пациентам в группе плацебо и 5 (4%) в группах амбризентана (ОР 0,26; 95% ДИ 0,08–0,80).

Частота нарушений функции печени составляет 0,8 до 3%. Ежемесячный контроль трансаминаз не требуется [6]. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

**Бозентан** – первая молекула из класса АРЭ, воздействующая на систему ЭТ-1. Препарат, блокирующий оба типа рецепторов, оценивался при ЛАГ (ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, синдром Эйзенменгера) в 6 РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2). Он проде-

монстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ в сравнении с плацебо [1, 2, 11, 20, 21].

Побочные эффекты бозентана, выявленные в РКИ, включают нарушение функции печени с повышением уровня трансаминаз, периферические отеки, сердцебиение, боли в груди. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови у больных, получающих бозентан. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом воздействия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке в гепатоцитах.

В рекомендациях CHEST дается подробное описание результатов ключевых РКИ с препаратом. Так, в пилотном 12-недельном исследовании с участием 351 больного у 32 пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ с ФК III–IV плацебо-корректированный прирост ДбМХ в группе бозентана составил +76 м (95% ДИ 12–139;  $p=0,021$ ) [2]. Плацебо-корректированный прирост величины СИ в группе бозентана составил +1,0 л/мин/м<sup>2</sup> (95% ДИ 0,6–1,4;  $p=0,0001$ ), а снижение величины ЛСС по отношению к группе плацебо составило -415 дин $\times$ см<sup>-5</sup> ( $p=0,0002$ ).

В РКИ BREATHE-1 213 пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в день в течение 4 нед, затем соответственно 125 или 250 мг дважды в день в течение 12 нед. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал прирост ДбМХ на 44 м (95% ДИ 21–67 м;  $p=0,001$ ). В качестве вторичной конечной точки оценивалось влияние терапии на заболеваемость и смертность пациентов. Комбинированная конечная точка включала все случаи фатальных исходов, потребность в проведении трансплантации легких или атриосептостомии, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, отсутствие клинического улучшения или прогрессирование заболевания, приводящее к отмене бозентана, потребность в назначении эпипростенола [11]. К 28-й неделе наблюдения в группе плацебо наблюдались 2 (3%) случая смерти, что достоверно не отличалось от групп бозентана (1%; ОР 0,23; 95% ДИ, 0,02–2,63). Девять случаев ухудшения ЛАГ, в том числе с потребностью в госпитализации (13% пациентов), отмечалось в группе плацебо, что существенно не отличалось от 6 (4%) случаев в группах бозентана (ОР 0,29; 95% ДИ, 0,10–0,85).

В РКИ BREATHE-5 54 пациента с синдромом Эйзенменгера ФК III были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения бозентана ( $n=37$ ) или плацебо ( $n=17$ ) в течение 16 нед. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал снижение индекса ЛСС на -472,0 дин $\times$ см<sup>-5</sup> ( $p=0,04$ ), среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) – на -5,5 мм рт. ст. ( $p=0,04$ ) и повышал ДбМХ на +53,1 м ( $p=0,008$ ) [20].

В РКИ EARLY с применением бозентана были включены 185 пациентов с ЛАГ II ФК по ВОЗ (ИЛГ, наследуемая ЛАГ,

**Таблица 9. Рекомендации по назначению АК у больных ЛАГ с положительной ОФП**

Рекомендации	Класс	Уровень
АК в высоких дозах рекомендуются для лечения больных ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП	I	C
Больным ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств, получающим АК в высоких дозах, требуется тщательный динамический контроль с проведением повторного визита через 3–4 мес после инициации терапии	I	C
Продолжение лечения АК в высоких дозах рекомендуется у больных ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при ФК I–II и значительном улучшении гемодинамики, близком к нормализации	I	C
Присоединение ЛАГ-специфической терапии показано больным ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при ФК III–IV без значительного улучшения в результате лечения АК в высоких дозах	I	C
Назначение АК в высоких дозах не рекомендуется больным ЛАГ без проведения или в случае отрицательной ОФП, за исключением клинических ситуаций, когда назначение стандартных доз препаратов обусловлено другими показаниями	III	C



ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, прием аноректиков, ЛАГ-ВПС) [21]. Плацебо-корригированный прирост ДбМХ в группе бозентана составил +7,6 м (95% ДИ 12–139;  $p=0,021$ ). В группу лечения бозентаном были рандомизированы 93 пациента и 92 – в группу плацебо, при этом 14 (15%) и 15 (16%) человек в каждой из групп соответственно получали силденафил. К 6 мес лечения ДбМХ в среднем возросла на +11,2 м в группе бозентана (95% ДИ 4,6–27,0 м) и снизилась на -7,9 м в группе плацебо (95% ДИ 24,3–8,5), однако достоверной разницы между группами выявлено не было (+19,1 м, 95% ДИ 3,6–41,8;  $p=0,08$ ).

При оценке гемодинамических параметров к 6 мес лечения снижение ЛСС в среднем составило 83,2% (95% ДИ 73,8–93,7) в группе бозентана и 107,5% по сравнению с исходным (95% ДИ 97,6–118,4) в группе плацебо (эффект лечения – -22,6%; 95% ДИ 33,5–10,0;  $p=0,0001$ ).

Число случаев клинического ухудшения ЛАГ (фатальный исход по любой причине, побочные явления, приводящие к постоянной отмене препарата исследования, потребность в госпитализации по причине ухудшения ЛАГ или прогрессирование симптомов ЛАГ) достоверно не различалось в группах бозентана и плацебо. За 6 мес наблюдения умерли 2 больных: 1 (1%) – в группе бозентана, 1 (1%) – в группе плацебо (ОР 0,32; 95% ДИ 0,03–3,16).

**Мацитентан** – двойной АРЭ, который изучался в длительном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SERAPHIN (фаза III) для оценки влияния терапии на заболеваемость и смертность больных ЛАГ [22]. В наиболее крупное за последние годы РКИ больных ЛАГ включались пациенты старше 12 лет, имеющие ИЛГ или наследуемую ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС – системно-легочных шунтов, ЛАГ-ВИЧ или вследствие приема лекарственных препаратов/токсиков; 742 больных были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения мацитентана 3 мг ( $n=250$ ) и 10 мг ( $n=242$ ) или плацебо ( $n=250$ ) 1 раз в сутки в течение примерно 100 нед.

Комбинированной первичной конечной точкой явился период времени до развития первого клинического события, связанного с ухудшением течения ЛАГ (прогрессирование заболевания, инициация терапии парентеральными простаноидами, трансплантация легких, предсердная септостомия) или наступления фатального исхода. Клинические события были выбраны в качестве конечных точек в соответствии с рекомендациями IV Мирового симпозиума по ЛГ (Дана-Пойнт, США, 2008). Прогрессирование ЛАГ устанавливалось при достижении совокупности трех критериев – снижение ДбМХ на 15% и более по сравнению с исходной величиной (результат подтверждался в двух тестах, проведенных в различные дни в течение 2-недельного периода), ухудшение клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК, появление признаков декомпенсации ПЖ без существенной динамики при применении пероральных диуретиков), потребность в дополнительной терапии. Терапия характеризовалась благоприятным профилем переносимости. Частота более чем 3-кратного повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. При назначении мацитентана достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина на 8 г/дл и менее наблюдалось у 4,3% больных, принимающих мацитентан 10 мг/сут.

В рекомендациях CHEST подчеркивается, что наиболее часто первичная конечная точка достигалась при развитии клинического ухудшения. Применение мацитентана в дозах 3 мг (ОР 0,70; 97,5% ДИ 0,52–0,96;  $p=0,01$ ) и 10 мг (ОР 0,55; 97,5% ДИ 0,39–0,76;  $p=0,001$ ) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30 и 45% соответственно [6]. При этом эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию ИФДЭ-5, пероральными или ингаляционными

простаноидами. К 6-му месяцу наблюдения в группе плацебо ДбМХ уменьшилась на 9,4 м, в группах лечения мацитентаном прирост дистанции составил +7,4 м при назначении дозы 3 мг [эффект терапии +16,8 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 2,7–3,4;  $p=0,01$ )] и +12,5 м при назначении 10 мг [эффект терапии +22,0 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 3,2–40,8;  $p=0,008$ )]. ФК улучшился по сравнению с исходным к 6-му месяцу лечения у 13% больных в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана 3 мг ( $p=0,04$ ) и 22% – в группе 10 мг ( $p=0,006$ ). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение ЛСС и повышение СИ.

### Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Ингибиторы цГМФ-зависимой ФДЭ-5 предотвращают деградацию цГМФ, что приводит к вазодилатации за счет влияния на систему NO–цГМФ. Поскольку в легочных сосудах содержится значительное количество ФДЭ-5, ингибиторы этого изофермента (ИФДЭ-5) изучались при ЛАГ. Три одобренных для лечения эректильной дисфункции препарата – силденафил, тадалафил, варденафил – вызывают выраженную дилатацию легочных сосудов, снижение ЛСС и перегрузки ПЖ. Максимум действия при применении силденафила, тадалафила, варденафила достигается через 60, 75–90 и 40–45 мин соответственно [7]. ИФДЭ-5 обладают антипролиферативным эффектом [4].

**Силденафил** – мощный селективный ИФДЭ-5 для перорального назначения. В 4 РКИ у больных ЛАГ доказаны позитивные эффекты силденафила в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, клинической симптоматики и/или гемодинамики [7].

В исследовании PACES силденафил при присоединении к внутривенному эпипростенолу к 12-й неделе лечения улучшал ДбМХ и увеличивал время до развития клинического ухудшения.

Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Побочные эффекты выражены незначительно и вызваны вазодилатацией (головная боль, приливы, кровохарканье). На основании данных фармакокинетических исследований была одобрена внутривенная форма силденафила для больных ЛАГ, временно неспособных продолжить пероральную терапию [7].

**Тадалафил** – селективный ИФДЭ-5 для однократного приема перорально. В исследовании PHIRST 406 больным ЛАГ (53% из них получали предшествующую ЛАГ-специфическую терапию) назначался тадалафил в дозах 5, 10, 20, 40 мг 1 раз в сутки. Препарат в максимальной дозе против плацебо продемонстрировал благоприятные эффекты на симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, время до развития клинического ухудшения [24]. Профиль побочных эффектов соответствует таковому у силденафила (головная боль, приливы).

**Варденафил** – ИФДЭ-5 для двукратного приема перорально. В РКИ 66 больных ЛАГ, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, принимали варденафил в дозах 5 мг 2 раза в сутки, что привело к улучшению толерантности к нагрузкам, гемодинамическим параметрам и времени до развития клинического ухудшения [7]. Побочные эффекты варденафила подобны таковым у силденафила.

В рекомендациях CHEST обсуждаются результаты 2 РКИ с ИФДЭ-5 – SUPER-1 и PHIRST [6]. В РКИ SUPER-1 силденафил назначался в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки в течение 12 нед 278 больным ЛАГ, ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, в сравнении с плацебо. Больные главным образом относились к ФК II или III [4]. Первичной конечной точкой была динамика ДбМХ. Поскольку во всех группах силденафила достигался достоверный эффект прироста в сравнении с плацебо, это послужило основанием для одобрения Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) дозы 20 мг 3 раза в сутки. Тем более что разницы в результатах лечения при сравнительной оценке раз-

нодозовых групп лечения от 20 до 80 мг 3 раза в сутки не отмечалось. При гемодинамическом исследовании исходно и на 12-й неделе терапии в группах силденафила по сравнению с плацебо отмечалось достоверное снижение ДЛАСр и ЛСС. Доля больных с улучшением ФК как минимум на 1 была выше в каждой группе лечения силденафилом против плацебо [4]. Только 7% пациентов в группе плацебо улучшили ФК, в то время как в группах силденафила 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки – 28, 36, 42% соответственно. Не было различий между группами силденафила и по числу клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ЛАГ (смерть, легочная трансплантация, госпитализация по причине ЛАГ, инициация дополнительной ЛАГ-специфической терапии).

В РКИ RHIRST 405 пациентов с ЛАГ были рандомизированы для получения плацебо или тадалафила в дозах 2,5, 10, 20, 40 мг 1 раз в сутки в течение 16 нед [24]. Почти 1/2 больных получали предшествующую ЛАГ-специфическую терапию, чаще всего бозентан. Тадалафил в максимальной дозе в сравнении с плацебо к 16-й неделе обеспечивал прирост ДбМХ (первичная конечная точка) на 33 м ( $p=0,01$ ). Прирост ДбМХ на фоне терапии тадалафилом не различался в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей терапии. Средний прирост ДбМХ при назначении тадалафила 40 мг/сут составил +24 м по сравнению с исходным у больных ФК I или II, +36 м – при ФК III или IV. В группах тадалафила и плацебо не различался процент больных с ухудшением или улучшением ФК.

При оценке влияния терапии на клиническое течение ЛАГ (случаи фатальных исходов, потребность в проведении трансплантации легких или комплекса сердце–легкие, атриосептостомии, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, назначении дополнительной ЛАГ-специфической терапии или ухудшения ФК) наблюдалось снижение процента больных с ухудшением ФК к 16-й неделе лечения [24].

#### Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Если ИФДЭ-5, такие как силденафил, тадалафил, варденафил, оказывают влияние на путь NO–цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, то стимуляторы рГЦ повышают продукцию цГМФ [5, 7]. Доклинические исследования на разных животных моделях доказали антипролиферативные и антиремоделирующие эффекты стимуляторов рГЦ.

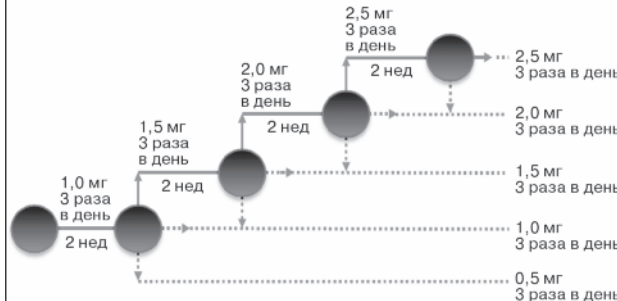
**Риоцигуат.** В 12-недельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PATENT-1 были показаны эффективность и безопасность риоцигуата у 443 больных ЛАГ, 44 и 6% из них получали предшествующую терапию АРЭ или простаноидами соответственно. Препарат исследования назначался в разовой дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки, что позволило улучшить клиническую симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, ФК (ВОЗ), продлить время до развития клинического ухудшения. Улучшение ДбМХ к 12-й неделе лечения достигалось также у больных, получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию [6, 7, 32]. Наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группах плацебо и риоцигуата 2,5 мг были синкопе (4 и 1% соответственно). Комбинация риоцигуата и ИФДЭ-5 противопоказана вследствие гипотонии и других побочных эффектов, установленных в открытой фазе РКИ.

В рекомендациях CHEST дана подробная характеристика 12-недельного РКИ PATENT-1. Всего были включены 443 пациента с ЛАГ в возрасте 18–80 лет (ИЛГ, семейная ЛАГ или ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, ВПС, портальной гипертензией и циррозом печени или с приемом аноректиков или амфетаминов), при ДбМХ 150–450 м, ЛСС > 300 дин·с·см<sup>-5</sup>, ДЛАСр > 25 мм рт. ст. [7]. Допускалось включение как пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую те-

**Рис. 2. Схема индивидуальной титрации дозы риоцигуата\* в рандомизированном контролируемом исследовании PATENT-1.**

Титрация дозы проводилась каждые 2 нед в соответствии с периферическим систолическим давлением до принятия утренней дозы:

- ≥95 мм рт. ст. – увеличение дозы (+0,5 мг 3 раза в день)
- 90–94 мм рт. ст. – поддерживающая доза
- <90 мм рт. ст. – без симптомов гипотензии: уменьшение дозы (-0,5 мг 3 раза в день)
- <90 мм рт. ст. с симптомами гипотензии – прекратить лечение на 24 ч и начать с уменьшенной на 0,5 мг 3 раза в день дозы.



\*Оптимальная доза подбирается индивидуально для каждого пациента на основе разработанной схемы титрования [32].

рапию, так и постоянно принимавших АРЭ или простаноиды перорально, ингаляционно или подкожно на протяжении не менее 90 дней до начала исследования в стабильных дозах. Предшествующая терапия включала ОАК, диуретики, оксигенотерапию в стабильных дозах. Прием ИФДЭ-5 являлся противопоказанием для включения. Больные рандомизировались в соотношении 2:4:1 в группы плацебо, приема риоцигуата с индивидуальным подбором дозы для каждого больного до максимальной 2,5 мг 3 раза в сутки или группу риоцигуата с индивидуальным подбором дозы для каждого больного до максимальной 1,5 мг 3 раза в сутки. Лечение риоцигуатом начиналось в дозе 1 мг 3 раза в сутки. Титрация дозы осуществлялась индивидуально для каждого больного под контролем систолического АД и появления симптомов гипотонии (рис. 2). Доза, достигнутая к 8-й неделе лечения, расценивалась как оптимальная для пациента и не увеличивалась на протяжении последующих 4 нед [6, 32].

Первичной конечной точкой была динамика ДбМХ к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками была динамика к 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем следующих показателей: ЛСС, NT-proBNP, ФК (ВОЗ), время до развития клинического ухудшения (определяемое как смерть, предсердная септостомия, трансплантация сердца/легких, госпитализация вследствие прогрессирования ЛАГ, инициация новой ЛАГ-специфической терапии, или изменения терапии простаноидами, или ухудшение ДбМХ или ФК по ВОЗ, индекса одышки по Боргу, оценка качества жизни – опросник EQ-5D и LPH), а также безопасность терапии.

К 12-й неделе ДбМХ увеличилась в среднем на 30 м от исходной в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг и снизилась в среднем на 6 м в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Величина ЛСС в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг снизилась на 223 дин·с·см<sup>-5</sup>, а в группе плацебо – на 9 дин·с·см<sup>-5</sup> ( $p<0,001$ ). Статистически значимыми при назначении риоцигуата в сравнении с плацебо были изменения гемодинамических показателей – ДЛАСр и СВ, а также NT-proBNP, ФК (ВОЗ), степени одышки по Боргу. Достоверно реже в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг в сравнении с плацебо наступали события, указывающие на клиническое ухудшение ЛАГ.

Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были синкопе (1 и 4% соответственно в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг и плацебо), ухудшение ЛАГ (менее 1 и 2% в группах риоцигуата с макси-

мальной дозой 2,5 мг и плацебо соответственно), боли в груди (по 1% больных в обеих группах), правожелудочковая сердечная недостаточность (по 1% больных в обеих группах). Среди серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом риоцигата в максимальной дозе 2,5 мг, были отмечены 3 (1%) случая синкопе, 1 случай повышения печеночных ферментов, головокружение, пре-синкопе, острая почечная недостаточность, гипотония (всего 0,4% больных) [6].

### Простаноиды

ПЦ, продуцируемый преимущественно эндотелиальными клетками, оказывает мощное вазодилатирующее действие во всех сосудистых бассейнах. Этот мощный эндогенный ингибитор агрегации тромбоцитов также оказывает цитопротективный и антипролиферативный эффекты [3]. Роль нарушенной продукции ПЦ при ЛАГ доказывается как снижением экспрессии простаглицлиносинтазы в легочных артериях, так и уменьшением экскреции его метаболитов с мочой [1]. Это является обоснованием для использования аналогов ПЦ для лечения больных ЛАГ. Препараты обладают различными фармакокинетическими характеристиками, но подобными фармакодинамическими эффектами.

**Берапрост** – первый химически стабильный аналог ПЦ для назначения перорально. В РКИ ALPHAVET, проведенном в Европе, и РКИ (США) берапрост при назначении более чем 100 больным ЛАГ улучшал переносимость нагрузок при назначении препарата в течение периода до 3–6 мес [25]. При этом не наблюдалось улучшения гемодинамики или влияния на прогноз больных. Наиболее частыми побочными эффектами были головные боли, приливы, боли в челюсти, диарея.

**Эпопростенол** (синтетический ПЦ) – препарат с коротким периодом полужизни (3–5 мин), стабильный при комнатной температуре в течение около 8 ч, что требует охлаждения и постоянного внутривенного введения с помощью помпы и постоянных катетеров (Nickman). Эффективность инфузии эпопростенола изучалась в 3 неконтролируемых исследованиях у больных ИЛГ с ФК III и IV, а также при ЛАГ на фоне системной склеродермии [3, 7]. Препарат улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры как при ИЛГ, так и при ЛАГ-СЗСТ. У больных ИЛГ эпопростенол является единственным препаратом, доказавшим способность улучшать выживаемость [1]. Долгосрочная эффективность терапии эпопростенолом показана у больных ИЛГ и ассоциированными формами ЛАГ, а также неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) III и IV ФК [7]. Препарат увеличивает СВ и уменьшает ЛСС, при длительном применении улучшает качество жизни больных ЛГ разной этиологии, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам [6].

Терапия начинается со стартовой дозы 2 нг/кг/мин и постепенно титруется на 2 нг/кг/мин каждые 15 мин под контролем состояния (появление побочных эффектов – приливы, головная боль, диарея, боль в ногах, снижение системного давления). Оптимальная для большинства пациентов доза составляет 20–40 нг/кг/мин [7].

Серьезные нежелательные явления эпопростенола связаны с необходимостью использования инфузионной системы (тромбозы катетера, инфекционные осложнения, парадоксальные эмболии, нарушение работы помпы). Следует избегать внезапного прекращения инфузии препарата из-за риска феномена отмены с ухудшением симптоматики и даже фатальных исходов. При применении термостабильной формы эпопростенола не требуется охлаждения. Препарат остается стабильным в течение 8–12 ч [7].

**Илопрост** – химически стабильный аналог ПЦ для внутривенного применения, назначения перорально и в аэрозольной форме для проведения ингаляций. Эффек-

тивность ингаляционного илопроста оценивалась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. Повторные ингаляции илопроста/плацебо проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию в течение дня (в среднем 30 мкг/сут). В данном исследовании были доказаны эффективность и безопасность ингаляционного илопроста в лечении больных первичной (идиопатической) ЛГ и некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ [7, 26]. Во втором исследовании STEP у 60 больных, ранее получавших бозентан, присоединение к терапии ингаляционного илопроста приводило к увеличению ДБМХ ( $p < 0,051$ ) по сравнению с плацебо [27]. Другое подобное РКИ оказалось безуспешным и было прекращено досрочно [7].

Ингаляционный илопрост хорошо переносился. Наиболее частыми побочными эффектами стали приливы и боли в челюсти. Постоянное внутривенное применение илопроста в небольших сериях пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ оказалось столь же эффективным, как при использовании эпопростенола [7]. Эффективность пероральной формы илопроста при ЛАГ не изучалась.

**Трепростинил** – трициклический бензидиновый аналог эпопростенола, обладающий термостабильностью в физиологическом растворе, что позволяет использовать его внутривенно и подкожно. Постоянная подкожная инфузия трепростинила осуществляется с помощью микроинфузионной помпы и небольшого подкожного катетера. Эффективность трепростинила при подкожном назначении изучалась в РКИ, доказавшем способность препарата улучшать толерантность к физической нагрузке, гемодинамические показатели, клиническую симптоматику [28]. Наибольшее улучшение ДБМХ отмечалось у исходно наиболее тяжелых больных, а также при хорошей переносимости высоких доз (более 13,8 нг/кг/мин). Наиболее частым побочным эффектом, приводящим к отмене лечения, являются локальные боли в месте пункции (8%) [7]. Начальная доза обычно составляет 1–2 нг/кг/мин. Увеличение дозы осуществляется под контролем переносимости (локальные боли в месте пункции, приливы, головная боль) до оптимальной – 20–80 нг/кг/мин. В РКИ с внутривенным трепростинилом включались больные ЛАГ, однако набор пациентов был приостановлен из соображений безопасности после включения 45 (36%) из запланированных 126 больных [7]. Доза внутривенного трепростинила в 2–3 раза превышает дозу эпопростенола для внутривенного применения [6].

РКИ TRIUMPH с ингаляционным трепростинилом у больных ЛАГ, находящихся на базовой терапии бозентаном или силденафилом, показало позитивные результаты: улучшение переносимости физических нагрузок с приростом ДБМХ на 20 м при максимальной, +12 м – при базовой дозах [7]. Кроме того, назначение трепростинила ингаляционно по сравнению с плацебо приводило к снижению NT-proBNP и улучшению качества жизни.

Пероральная форма трепростинила изучалась в 2 РКИ у больных ЛАГ, получавших базовую терапию бозентаном и/или силденафилом. В обоих исследованиях не удалось достичь первичной конечной точки (ДБМХ) [7]. Однако в дополнительном РКИ у ранее не леченных больных ЛАГ улучшение ДБМХ оказалось достоверным – +26 м при максимальной и +17 м при базовой дозах.

В рекомендациях CHEST отмечено, что терапия берапростом не приводила к улучшению гемодинамики и не оказывала влияния на долгосрочный прогноз больных ЛАГ. Наиболее частыми побочными эффектами были головные боли, приливы, боли в челюсти, диарея.

Число РКИ с применением эпопростенола ограничено. В дизайне двойного слепого исследования у больных ЛАГ IV ФК не проведено ни одного исследования. Однако проспективные контролируемые открытые исследования показали эффективность терапии у пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ [6]. В частности, в 12-недельном проспектив-

ном многоцентровом открытом РКИ результаты комбинированной терапии с присоединением постоянной внутривенной инфузии эпопростенола к традиционной терапии (АК, антикоагулянты, диуретики, дигоксин,  $O_2$ ) сравнивались с результатами традиционной терапии у 81 пациента с тяжелой ИЛГ (ФК III или IV) [3]. Толерантность к нагрузкам улучшилась у 41 пациента, получавшего эпопростенол (ДбМХ 362 м к 12-й неделе против 315 м в группе базовой терапии), и снизилась у 40 пациентов на традиционной терапии (204 м к 12-й неделе против исходной 270 м;  $p=0,002$ ). Улучшение ФК наблюдалось у 16 (40%) из 40 пациентов, ухудшение – у 5 (13%), без динамики – у 19 (48%) по сравнению с группой, получавшей традиционное лечение, в которой только 1 (3%) пациент улучшил ФК, у 3 (10%) пациентов произошло ухудшение ФК, у 27 (87%) – без динамики по сравнению с исходным. Кроме того, отмечалось улучшение при оценке показателей качества жизни, гемодинамики и прогноза. У умерших пациентов в исследовании исходно отмечалась крайне низкая ДбМХ (192 м против 305 м).

В многоцентровом контролируемом открытом РКИ у больных ЛАГ вследствие системной склеродермии ФК IV при длительном лечении эпопростенолом наблюдалось улучшение переносимости нагрузок и гемодинамики [29]. ДбМХ на фоне терапии эпопростенолом улучшилась до 316 м к 12-й неделе лечения по сравнению с исходной 270 м, на базовой терапии – ДбМХ снизилась до 192 м к 12-й неделе по сравнению с исходной 240 м. Разница средней ДбМХ между группами лечения составила 108 м (95% ДИ 55,2–180,0 м;  $p=0,001$ ). К 12-й неделе у 21 (38%) пациента улучшился ФК в группе эпопростенола, в то время как ни у одного из 55 пациентов, получавших традиционную терапию, данный показатель не улучшился [29]. При достоверном улучшении гемодинамических параметров в группе эпопростенола результаты выживаемости больных ЛАГ-СЗСТ не различались.

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с ингаляционным илопростом 6–9 раз в сутки изучалась комбинированная первичная конечная точка (улучшение ДбМХ на более чем 10%, улучшение ФК + отсутствие клинического ухудшения) [26]. У 146 пациентов с ЛАГ и 57 с ХТЭЛГ первичная конечная точка была достигнута у 17% по сравнению с 5% у больных, получавших плацебо ( $p=0,007$ ). Средний прирост ДбМХ составил +36 м в пользу илопроста ( $p=0,004$ ) и +59 м в подгруппе 102 пациентов с ИЛГ.

Трепростинил изучался в плацебо-контролируемых двойных слепых РКИ в виде внутривенной, подкожной формы в открытом плацебо-контролируемом РКИ по изучению ингаляционной формы, причем во всех исследованиях у пациентов с ЛАГ были достигнуты положительные результаты [6, 28].

В плацебо-контролируемом РКИ с внутривенным трепростинилом 39 больных ЛАГ III и IV ФК (ИЛГ или семейная ЛАГ) были рандомизированы 2:1 для лечения трепростинилом (внутривенно;  $n=30$ ) или плацебо ( $n=14$ ). Плацебо-корректированная ДбМХ увеличилась в группе лечения внутривенным трепростинилом на 83 м ( $p=0,008$ ) ( $326,4 \pm 23$  м по сравнению с исходной  $259,2 \pm 11,9$  м в группе трепростинила против  $205,5 \pm 36$  м по сравнению с исходной  $231,4 \pm 19,7$  м в группе плацебо).

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по изучению подкожной формы трепростинила включались 5470 пациентов с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВПС ФК II, III, IV. В результате активной терапии достигалось улучшение толерантности к физической нагрузке – ДбМХ (средняя разница между группами – 16 м;  $p=0,006$ ) [28]. Наблюдалась достоверное дозозависимое улучшение всех ключевых показателей гемодинамики (ДПП, ДЛАСр, СИ, индекс ЛСС).

Важно сопоставить частоту нежелательных явлений при назначении различных простаноидов. Чаще они на-

блюдаются при назначении эпопростенола или трепростинила в сравнении с плацебо. Это головная боль, боль в челюсти, диарея, боль в животе, анорексия, рвота, светочувствительность, кожные высыпания, артралгии [6]. Другие неблагоприятные явления при использовании внутривенных простаноидов включают инфекционные осложнения, связанные с применением катетера, сепсис, нарушение работы помпы.

Боль в месте пункции часто возникает при подкожной инфузии трепростинила. Ингаляционные простагландины приводят к возникновению кашля, головной боли, приливов, тошноте и обморокам (при применении илопроста чаще, чем в группе плацебо) [26]. Кашель, головная боль, приливы возникают чаще при назначении трепростинила, чем плацебо [28].

**Селексипаг** – селективный агонист рецепторов ПЦ (IP) для перорального назначения. Хотя селексипаг и его метаболиты воздействуют на IP-рецепторы подобно эндогенному ПЦ (агонизм отношению IP-рецепторам), по химическому строению и фармакологическому действию они отличаются от ПЦ [7]. В пилотном РКИ у пациентов с ЛАГ, получавших стабильную терапию АРЭ и/или ИФДЭ-5, селексипаг способствовал снижению ЛСС к 17-й неделе лечения.

В РКИ фазы III по оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ селексипаг в виде монотерапии или в комбинации с АРЭ и/или ИФДЭ-5 снижал заболеваемость и смертность пациентов (комбинированная первичная конечная точка) на 39% (ОР 0,61;  $p=0,0001$ ; смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная  $O_2$ -терапия вследствие прогрессирования заболевания).

#### **Комбинированная терапия**

Комбинированная терапия – последовательное применение двух или более классов лекарственных препаратов – успешно используется в лечении системной АГ и сердечной недостаточности. Этот подход является привлекательным для контроля ЛАГ, поскольку в клиническую практику внедрены разные классы лекарственных препаратов, воздействующих на три отдельных сигнальных пути патогенеза: простагландины/простаноиды (ПЦ), АРЭ (ЭТ-1), ИФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ (НО).

В последние годы опыт применения комбинированной терапии значительно возрастает, и недавний метаанализ 6 РКИ по применению комбинированной терапии у 858 пациентов показал, что в группе комбинации препаратов по сравнению с контролем отмечаются значительное снижение риска клинического ухудшения (ОР 0,48; 95% ДИ 0,26–0,91;  $p=0,023$ ), достоверный прирост ДбМХ на 22 м и уменьшение ДЛАСр, ЛСС, ДПП. Частота серьезных нежелательных явлений между группами не различалась (ОР 1,17; 95% ДИ 0,40–3,42;  $p=0,77$ ) [7, 30]. Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым. Тем не менее уровень смертности больных ЛАГ, участвующих в РКИ, является относительно низким, что не позволяет выявить статистическую достоверность, ведь размер выборки должен достигать нескольких тысяч пациентов [7].

Последовательная лекарственная комбинированная терапия рекомендуется для лечения больных с недостаточным ответом на начальную или стартовую пероральную комбинированную терапию. Начальная комбинированная терапия, включающая парентеральные простаноиды, рекомендуется при высоком риске летальности (более 10% в год); см. табл. 6.

#### **Тактика комбинированной терапии: последовательная или стартовая**

Последовательная комбинированная терапия является наиболее широко применяемой стратегией как в РКИ, так и в клинической практике: к первому препара-

ту добавляется второй, а затем третий в случае неадекватной терапии или клинического ухудшения. Для адекватной оценки клинических результатов применяется система стратификации риска для оценки прогноза заболевания.

Стратегия терапии, направленная на достижение целей лечения, основана на применении установленных прогностических показателей в качестве мишеней лечения. Терапия считается адекватной при выполнении всех задач.

Основное отличие этого подхода заключается в том, что пациенты, которые стабилизируются, или даже те, кто достигает некоторого улучшения, могут получить дополнительную терапию при недостижении всех целей лечения.

Американские эксперты при изложении подходов к фармакотерапии ЛАГ в рекомендациях CHEST выделяют категории бессимптомных пациентов и больных, испытывающих симптомы ЛАГ различной выраженности в зависимости от ФК.

### **Лечение ранее не леченных пациентов с ЛАГ без клинических симптомов (ФК I) и пациентов с риском развития данного вида ЛАГ**

ЛАГ редко диагностируется у пациентов без симптомов заболевания (ФК I). Такие больные могут быть выявлены при проведении процедур скрининга у лиц из группы риска развития ЛАГ. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства того, что инициация ЛАГ-специфической терапии может принести пользу пациентам с ФК I [6].

Считается, что первостепенное значение для подтверждения отсутствия клинических симптомов имеет тщательный сбор анамнеза. Часто пациенты адаптируют свою физическую активность с учетом собственного уровня переносимости нагрузок.

Бессимптомных пациентов следует повторного обследовать через определенные интервалы времени для исключения ЛАГ. Потребность в частоте скрининга не изучена, впрочем, как и оптимальная длительность интервалов между визитами. Желательно осуществлять частый контроль (например, каждые 3–6 мес), пока не установлен оптимальный график визитов для таких больных. Точно не установлен пока и характер тестирования (например, физической нагрузки или ЭхоКГ).

### **Пациенты с симптомами ЛАГ ФК II (ВОЗ)**

У пациентов с симптомами ЛАГ АК рекомендованы только определенной подгруппе больных ЛАГ после оценки вазореактивности. Достижение критериев положительной ОФП при применении короткодействующих вазодилаторов является единственным предиктором долгосрочного эффекта АК [6, 18].

ОФП должны проводиться специалистами, обладающими достаточным опытом с точки зрения методологии и интерпретации результатов. Противопоказаниями к ОФП являются: низкое АД, низкий СВ, ФК IV. ОФП может осложниться развитием гипотонии, поэтому следует проанализировать возможную пользу ОФП для определения тактики лечения и риска осложнений.

Ингаляционный NO, внутривенный ацетилхолин, толазоллин, эпопростенол или аденозин в ОФП позволяют выявить пациентов с выраженным снижением ДЛА. Критерием сохранной вазореактивности является снижение ДЛАСр более чем на 10 мм рт. ст. при достижении абсолютной величины менее 40 мм рт. ст. с повышением или при стабильной величине СВ [6].

Данные о долгосрочной эффективности АК с выживаемостью до 5–18 лет получены в 2 крупных неконтролируемых исследованиях. Примерно 10% больных ИЛГ имеют положительную ОФП и достигают успеха при применении высоких доз АК со значительным снижением ДЛА и ЛСС. При ассоциированных формах ЛАГ редко

встречаются пациенты со стабильным долгосрочным эффектом АК даже при исходно положительной ОФП [31].

Оптимальные режимы назначения АК не изучены. Американские эксперты предлагают применять амлодипин в дозе 20–30 мг/сут, нифедипин 180–240 мг/сут, дилтиазем 720–960 мг. Такие высокие дозы АК хорошо переносятся больными с «классической» положительной ОФП. Наиболее частым побочным эффектом являются отеки голеней, которые возможно нивелировать с помощью диуретиков.

АК не имеют специфического одобрения FDA или Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agencies) для лечения больных ЛАГ.

Пациенты с положительной ОФП часто демонстрируют значительное улучшение уже в первые месяцы от начала лечения. Пока не установлено, выделяет ли результат ОФП две различные категории больных ИЛГ или заболевание имеет разные стадии течения. Возможно, речь идет о комбинации этих двух факторов [6]. При отсутствии резерва вазореактивности маловероятно, что больные могут достигнуть клинического улучшения при длительном назначении АК.

Таким образом, больным ЛАГ при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение ОФП в условиях экспертного центра (СВ).

Больные ЛАГ с положительной ОФП во время катетеризации правых отделов сердца при отсутствии признаков правожелудочковой сердечной недостаточности или противопоказаний к назначению АК являются кандидатами для назначения АК (СВ).

У больных ЛАГ АК могут вызвать системную гипотонию, рефлекторную тахикардию, активацию симпатoadреналовой системы, ишемию ПЖ. Описаны серьезные нежелательные явления при применении АК у больных ЛАГ, что требует осторожного отношения и обязательного проведения ОФП с короткодействующими вазодилаторами [31].

АК не должны назначаться больным ЛАГ эмпирически при отсутствии резерва вазореактивности (СВ).

Прямые сравнительные исследования пероральных препаратов для лечения ЛАГ в виде монотерапии у пациентов, ранее не получавших лечения, не проводились. В США для лечения ЛАГ в настоящее время одобрены три пероральных АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), два пероральных ИФДЭ-5 (силденафил, тадалафил), единственный из класса стимуляторов рГЦ (риоцигуат); табл. 10. Все шесть препаратов рекомендуются для лечения больных ЛАГ ФК II. Однако большинство пациентов, которые включались в РКИ, что способствовало утверждению этих лекарств для лечения данной категории больных во время исследования, имели ФК III. Лишь около 1/3 пациентов, включенных в любой из этих РКИ, имели исходно ФК II, а общее число больных с ФК II во всех этих исследованиях было достаточно мало. За исключением одного РКИ с бозентаном, ни одно другое РКИ не было спланировано так, чтобы изучить эффективность лечения при ЛАГ ФК II [21].

В результате не вполне ясно, возможно ли экстраполировать результаты исследований, полученные преимущественно при ФК III, на пациентов с ФК II. Несмотря на то что эксперты отмечают эти ограничения в плане сравнения РКИ, имеющиеся данные позволяют предположить, что пациенты с ЛАГ ФК II могут получить успех от лечения АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом.

ИФДЭ-5 и АРЭ должны назначаться в рекомендованных дозах. Хотя FDA для лечения ЛАГ утвердила дозу силденафила 20 мг 3 раза в сутки, в одном РКИ осуществлялась титрация дозы препарата до 80 мг 3 раза в день, что привело к дозозависимому улучшению гемодинамики. Для пациентов, которые не достигают адекватного клинического ответа или неспособны его поддерживать на назначении силденафила 20 мг 3 раза в сутки, рекомендуется рассмотреть увеличение дозы до максимальной 80 мг 3 раза в сутки или добавить еще один препарат.

Бозентан 125 мг 2 раза в сутки ассоциируется с большей частотой повышения уровня трансаминаз, превышающей дозы не рекомендуется.

Назначение амбризентана в дозе 10 мг привело к большему приросту ДбМХ, чем при дозе 5 мг, без значимого увеличения неблагоприятных эффектов. Поэтому пациенты должны начинать лечение с 5 мг/сут, при хорошей переносимости и недостижении целей лечения доза должна быть увеличена до 10 мг.

Требуется титрация дозы риоцигуата. Получены данные о риске развития системной гипотонии при назначении данного препарата больным, получавшим ИФДЭ-5. Поэтому пациентам мужского пола, которые используют ИФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции, противопоказано назначение риоцигуата.

Таким образом, пациентам с ЛАГ ФК II (ВОЗ), ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, эксперты предлагают монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом.

- Амбризентан рекомендуется для улучшения ДбМХ (1С).
- Бозентан предлагается использовать для увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Мацитентан предлагается использовать для увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Силденафил рекомендуется для улучшения ДбМХ (1С).
- Тадалафил предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ).
- Риоцигуат предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ), улучшения ФК по ВОЗ (СВ), увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и гемодинамических показателей.
- Треспостинил для подкожной инфузии в отличие от других парентеральных и ингаляционных протаноидов является единственным протаноидом, который применяется для лечения пациентов с ЛАГ ФК II. Учитывая значительно более высокую стоимость, риски и сложности при назначении препаратов, связанных с ингаляционным введением или потребностью непрерывной инфузии производных ПЦ, протаноиды не рекомендуются в качестве начальной терапии для пациентов с ФК II.

Отсутствуют данные, подтверждающие, что может быть полезным добавление ингаляционного или парентерального протаноида в качестве 2-й линии терапии у пациентов с сохраняющимся ФК II. Парентеральные или ингаляционные протаноиды не могут быть выбраны в качестве начальной терапии для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ и симптомами ФК II или в качестве 2-й линии для пациентов с ЛАГ и ФК II, которые не достигли целей лечения (СВ). Протаноиды могут рассматриваться для лечения больных, неспособных получать пероральные препараты, или при непереносимости либо противопоказаниях к назначению ИФДЭ-5, АРЭ или их комбинации.

- Предлагается не выбирать парентеральные либо ингаляционные протаноиды в качестве начальной терапии для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК II (ВОЗ) или как препараты 2-й линии для пациентов с симптомами ЛАГ ФК II (ВОЗ), которые не достигли целей лечения (СВ) [6].

### Пациенты с симптомами ЛАГ ФК III

Прямые сравнительные РКИ пероральной монотерапии у ранее не леченных пациентов с ЛАГ не проводились, поэтому невозможно предложить рекомендации, которые бы показали приоритет одного препарата или класса лекарственных средств над другим. ИФДЭ-5, АРЭ должны назначаться в рекомендованных дозах (см. табл. 10).

FDA утвердило дозу силденафила 20 мг 3 раза в сутки для лечения ЛАГ. Однако в одном РКИ осуществлялась титрация дозы препарата до 80 мг 3 раза в день, что привело к дозозависимому улучшению гемодинамики [6].

У пациентов, которые не демонстрируют и не поддерживают адекватный клинический ответ при назначении дозы 20 мг 3 раза в сутки, рекомендуется рассмотреть увеличение дозы на 20 мг до максимум 80 мг 3 раза в сутки или добавления второго препарата.

Тадалафил в дозе более 40 мг/сут не назначался в РКИ, поэтому более высокие дозы не рекомендуются пациентам с ЛАГ.

Бозентан 125 мг 2 раза в сутки ассоциируется с большей частотой повышения уровня трансаминаз, превышающей дозы не рекомендуется.

Назначение амбризентана в дозе 10 мг привело к большему приросту ДбМХ, чем при дозе 5 мг без значимого увеличения неблагоприятных эффектов.

Поэтому пациенты должны начинать лечение 5 мг/сут, при хорошей переносимости и недостижении целей лечения, доза должна быть увеличена до 10 мг.

Требуется титрация дозы риоцигуата. Получены данные о риске развития системной гипотонии при назначении риоцигуата больным, получавшим ИФДЭ-5. Поэтому пациентам мужского пола, которые используют ИФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции, противопоказано назначение риоцигуата.

Таким образом, пациентам с симптомами ЛАГ ФК III (ВОЗ), ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, предлагается инициировать монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом.

- Бозентан рекомендуется для улучшения ДбМХ (1В).
- Бозентан предлагается использовать для снижения потребности в госпитализациях, связанных с прогрессированием ЛАГ в краткосрочной перспективе (2С) и улучшения гемодинамических показателей.
- Амбризентан рекомендуется для улучшения ДбМХ (1С).
- Мацитентан предлагается использовать для улучшения ФК по ВОЗ (СВ) и увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Рекомендуется использовать силденафил для улучшения ДбМХ (1С) и улучшения ФК по ВОЗ (СВ). Предлагается использовать силденафил для улучшения гемодинамических показателей.
- Тадалафил предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ), улучшения ФК по ВОЗ (СВ), увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Риоцигуат предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ), улучшения ФК по ВОЗ (СВ), увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Ингаляционные протаноиды (илопрост, треспостинил) показали менее надежные эффекты, чем внутривенная терапия. Вместе с тем у ряда пациентов может быть целесообразной начальная терапия при наличии противопоказаний к пероральным препаратам и/или при невозможности назначения постоянной внутривенной терапии. Из-за простоты назначения пероральные препараты, как правило, являются предпочтительными в качестве начальной терапии, если пациент не имеет тяжелой симптоматики или имеется медленный темп прогрессирования симптомов. Большинство клинических данных получены у больных ИЛГ. Следует учитывать, что при ЛАГ, связанной с системной склеродермией, ответ на протаноиды оказался менее впечатляющим, чем у пациентов с ИЛГ. Проведение внутривенной терапии протаноидами требует специального обучения, мотивации и поддержки пациента с круглосуточной помощью экспертного центра в случае неисправности прибора.

Каждый из парентеральных протаноидов был изучен и одобрен для использования у пациентов с ЛАГ ФК III.

Таким образом, для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК III (ВОЗ), которые имеют признаки быстро-

**Таблица 10. Тактика лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК II–III (ВОЗ), ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной [6]**

Рекомендуется или предлагается использовать для	Риоцигуат	Амбризентан	Бозентан	Мацитентан	Силденафил	Тадалафил
<b>Для лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК II (ВОЗ), ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, предлагается начать монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом</b>						
Улучшение ДбМХ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень 1С			✓ Уровень 1С	✓ Уровень СВ
Улучшения ФК (ВОЗ)	✓ Уровень СВ					
Увеличение времени до развития клинического ухудшения	✓ Уровень СВ		✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ		
Улучшение гемодинамических показателей	✓		✓			
<b>Для лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК III (ВОЗ), ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, предлагается начать монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом</b>						
Улучшение ДбМХ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень 1С	✓ Уровень 1В		✓ Уровень 1С	✓ Уровень СВ
Улучшения ФК (ВОЗ)	✓ Уровень СВ			✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Увеличение времени до развития клинического ухудшения	✓ Уровень СВ			✓ Уровень СВ		✓ Уровень СВ
Улучшение гемодинамических показателей	✓		✓		✓	✓
Другое			Для уменьшения потребности в госпитализациях, связанных с прогрессированием ЛАГ в краткосрочной перспективе (уровень 2С)			

го прогрессирования заболевания или другие предикторы неблагоприятного прогноза, предлагается назначение парентеральных протаноидов.

- Предлагается использовать непрерывную внутривенную терапию эпопростенолом для улучшения ФК (СВ), ДбМХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Предлагается использовать трепростинил в виде непрерывной внутривенной инфузии для улучшения ДбМХ (СВ).
- Предлагается использовать непрерывную подкожную терапию трепростинилом для улучшения ДбМХ (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Все парентеральные протаноиды изучались и одобрены для назначения пациентам с ЛАГ ФК III (ВОЗ). Учитывая сложности при проведении инфузии, риск тяжелых осложнений, высокую стоимость парентеральных протаноидов, эти препараты, как правило, должны использоваться в качестве начальной терапии для пациентов с ФК III, у которых наблюдаются быстрое прогрессирование заболевания или другие маркеры неблагоприятного клинического исхода. В полной мере они не изучены для применения в виде начальной комбинированной терапии в сочетании с пероральными АРЭ или ИФДЭ-5, но их возможно рассматривать в качестве препаратов для последовательной комбинированной терапии у пациентов, получавших один или два пероральных препарата, которые не достигли целей лечения, или в случае клинического ухудшения.

Таким образом, для пациентов с ЛАГ ФК III (ВОЗ) с признаками прогрессирования заболевания и/или при наличии предикторов неблагоприятного прогноза, несмотря на лечение одним или двумя ЛАГ-специфическими пероральными препаратами, предлагается присоединить парентеральные или ингаляционные протаноиды.

- Предлагается назначение внутривенного эпопростенола для улучшения ФК по ВОЗ (СВ), улучшения ДбМХ (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Предлагается назначение внутривенного трепростинила для улучшения ДбМХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Пациентам с ЛАГ с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных рекомендованных дозах, предлагается добавление ингаляционного трепростинила для улучшения ДбМХ (2С). Обычная начальная доза ингаляционного трепростинила составляет 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч, однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться титрация до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.
- Пациентам с ЛАГ с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных рекомендованных дозах, предлагается добавление ингаляционного илопроста для улучшения ФК по ВОЗ (СВ) и увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) [6].

**Таблица 11. Тактика лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую монотерапию [6]**

*Пациентам с ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую монотерапию, предлагается добавление второго препарата для терапии ЛАГ с целью улучшения толерантности к физической нагрузке. Таких пациентов необходимо наблюдать в экспертных центрах для больных ЛАГ*

	У пациентов с ЛАГ с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием стабильных доз:				
	АРЭ или ИФДЭ-5	АРЭ или ИФДЭ-5	Внутривенный эпопростенол	ИФДЭ-5 или ингаляционные протаноиды	Бозентан, амбризентан или ингаляционные протаноиды
<b>Рекомендуется или предлагается использовать</b>	+ ингаляционный илопрост	+ ингаляционный трепростинил*	+ силденафил или дальнейшая титрация дозы эпопростенола	+ мацитентан	+ риоцигуат
Для улучшения ДбМХ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень 1С	✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Для улучшения ФК (ВОЗ)				✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Для увеличения времени до развития клинического ухудшения				✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Для улучшения гемодинамических показателей					✓

\*Обычная начальная доза ингаляционного трепростинила составляет 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч. Однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться повышение дозы ингаляционного трепростинила до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.

#### Пациенты с симптомами ЛАГ ФК IV (ВОЗ)

Большинство экспертов рассматривают эпопростенол в качестве терапии выбора для пациентов с ФК IV на основании значительного клинического опыта и улучшения выживаемости больных ИЛГ в одном исследовании [3]. Быстрое начало действия при внутривенном назначении и возможность быстрой титрации препарата определяют преимущества этой терапии по сравнению с пероральной у пациентов ФК IV.

Данные РКИ ограничены, но имеется значительный клинический опыт по применению внутривенного трепростинила. Считается, что по сравнению с эпопростенолом эта терапия может быть сопряжена с большим риском катергерассоциированных инфекций. При назначении трепростинила требуются более высокие дозы для достижения сравнимого эффекта [28].

Пациенты с ЛАГ ФК IV должны своевременно консультироваться трансплантологами для постановки в лист ожидания трансплантации легких.

Таким образом, для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК IV (ВОЗ) предлагается начальная монотерапия парентеральным протаноидом.

- Предлагается использовать непрерывную внутривенную терапию эпопростенолом для улучшения ФК по ВОЗ (СВ), ДбМХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Предлагается использовать непрерывную терапию внутривенным трепростинилом для улучшения ДбМХ (СВ).
- Предлагается использовать непрерывную терапию подкожным трепростинилом для улучшения ДбМХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК IV (ВОЗ), которые отказываются от терапии парентеральными протаноидами или неспособны ее использовать, предлагается лечение ингаляционными протаноидами в комбинации с АРЭ. В этих клинических ситуациях:
  - предлагается использовать бозентан для улучшения ДбМХ (2В) и гемодинамических показателей;
  - предлагается использовать ингаляционный илопрост для улучшения ДбМХ (СВ) и ФК по ВОЗ (СВ);
  - предлагается использовать ингаляционный трепростинил (только в комбинации) для улучшения ДбМХ (СВ).

#### Пациенты с ЛАГ, получающие специфическую терапию

При неэффективности ЛАГ-специфической монотерапии рассматривается присоединение препарата из другого класса. В РКИ второй препарат ЛАГ-специфической терапии обычно добавлялся к базовому первому препарату. В настоящее время отсутствуют данные о том, возможно ли рассматривать замену первого неэффективного препарата на другой, если стартовая монотерапия была неэффективной. Отсутствие клинического улучшения или ухудшение статуса больных на фоне терапии может указывать на возможную неэффективность данного препарата или прогрессирование ЛАГ либо сочетание этих двух факторов. Учитывая вероятность побочных реакций и высокую стоимость лекарственных препаратов, следует подчеркнуть, что сохраняются неизученные аспекты, требующие дальнейшего изучения.

#### Стартовая комбинированная терапия у пациентов с ЛАГ ФК III–IV

В небольшом РКИ 33 пациента с ЛАГ ФК III, получавшие стабильную терапию внутривенным эпопростенолом, рандомизировались в группы бозентана или плацебо [11]. Большинство из них имели ИЛГ (n=27) или ЛАГ-СЗСТ (n=6). Независимо от этиологии ЛАГ пациенты достигли улучшения ДбМХ, ФК и ЛСС. Однако различий между группами по первичной конечной точке – динамика общего ЛСС к 16-й неделе по сравнению с исходным в группах эпопростенол/бозентан или эпопростенол/плацебо – не наблюдалось (-36,3% против 22,6%; p=0,08). Чаше серьезные нежелательные явления возникали в группе комбинированной терапии.

#### Добавление ингаляционного протаноида к пероральной монотерапии

Проведено два контролируемых проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с добавлением ингаляционного протаноида/плацебо у пациентов с ЛАГ, находящихся на стабильной монотерапии АРЭ или ИФДЭ-5. Большинство пациентов имели ИЛГ или ЛАГ-СЗСТ. В РКИ были включены 235 (98%) пациентов с ЛАГ



ФК III или IV с ДбМХ 200–450 м, получавших бозентан (70%) в течение по крайней мере 3 мес или силденафил (30%). Ингаляционный трепростинил/плацебо до 54 мкг/сут назначались 4 раза в день [6].

Ингаляционный трепростинил улучшал переносимость физической нагрузки (плацебо-корректированная разница +20 м по сравнению с исходной к 12-й неделе лечения;  $p=0,001$ ), качество жизни, хорошо переносился больными. Начальная доза ингаляционного трепростинила – 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч. Однако оптимальный эффект ингаляционного трепростинила часто достигается при титрации дозы препарата до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.

В РКИ 67 (94%) пациентов с ЛАГ, которые, несмотря на прием бозентана, сохраняли ФК III, были рандомизированы в группы ингаляционного илопроста или плацебо [27]. При сравнении с плацебо к 12-й неделе илопрост показал тенденцию к улучшению толерантности к физической нагрузке по сравнению с плацебо ( $p=0,051$ ), улучшение ФК по ВОЗ ( $p=0,002$ ), хорошую переносимость.

### Добавление силденафила к стабильной терапии эпопростенолом

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ сравнивалась эффективность силденафила или плацебо у пациентов с ЛАГ на фоне применения стабильных доз внутривенного эпопростенола (от 10 до 50 нг/кг/мин) в течение 16 нед [23]. 267 пациентов с ЛАГ (большинство с ИЛГ) имели ФК II (25%) или III (65%), ДбМХ от 100 до 450 м. Начальная доза силденафила составила 20 мг 3 раза в сутки. Однако для оптимального эффекта часто требовалась титрация дозы до 80 мг каждые 8 ч в течение 8 нед. Плацебо-корректированный прирост ДбМХ в группе силденафила составил +28,8 м (95% ДИ 13,9–43,8 м). Отмечалось улучшение гемодинамических параметров и времени до клинического ухудшения. При совместном назначении силденафила и внутривенного эпопростенола чаще возникали головные боли и диспепсия.

### Присоединение ИФДЭ-5 к стабильной терапии АРЭ

В 16-недельном РКИ тадалафил/плацебо в дозах 2,5, 10, 20 или 40 мг/сут добавлялись к стабильной терапии бозентаном у 405 пациентов с ЛАГ [24]. Плацебо-корректированный прирост ДбМХ у больных в группе плацебо составил +44 м ( $p=0,01$ ). Прирост ДбМХ в группе тадалафила +23 м на фоне терапии бозентаном оказался недостоверным. Несмотря на то что тадалафил 40 мг в виде монотерапии оказался эффективным у больных ЛАГ, его эффективность в комбинации с бозентаном оказалась сомнительной.

Таким образом, пациентам с ЛАГ, у которых начинается лечение внутривенным эпопростенолом, предлагается одновременно не назначать терапию бозентаном (СВ).

Пациентам с ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую монотерапию, предлагается добавление второго препарата для терапии ЛАГ с целью

улучшения толерантности к физической нагрузке. Таких пациентов лучше всего наблюдать в экспертных центрах для больных ЛАГ.

- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных дозах, предлагается добавление ингаляционного илопроста с целью улучшения ДбМХ (СВ).
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных дозах, рекомендуется добавление ингаляционного трепростинила с целью улучшения ДбМХ (1С). Обычная начальная доза ингаляционного трепростинила составляет 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч, однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться титрация дозы до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ на фоне внутривенного эпопростенола предлагается добавление силденафила или повышение дозы эпопростенола с целью улучшения ДбМХ (СВ).
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием бозентана, амбризентана или ингаляционного простагноида, предлагается добавление стимулятора рГЦ риоцигуата для улучшения ДбМХ (СВ), ФК по ВОЗ (СВ) и гемодинамических показателей, а также увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием ИФДЭ-5 или ингаляционного простагноида, предлагается добавление мацитентана для улучшения ДбМХ (СВ), ФК по ВОЗ (СВ) и увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Для пациентов с ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным или ухудшающимся клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую терапию двумя ЛАГ-специфическими препаратами, предлагается добавление третьего препарата для лечения ЛАГ (СВ).
- Таких пациентов лучше всего наблюдать в экспертных центрах для пациентов с ЛАГ [6].

Итак, в современных зарубежных рекомендациях обозначены пути для оптимизации лечения ЛАГ, направленные на достижение целей терапии. Такая стратегия позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз больных. Особое место занимают новые лекарственные препараты: риоцигуат, мацитентан, селексипаг, – которые в последние годы изучались в крупных рандомизированных исследованиях и получили надежную доказательную базу. В нашей стране в клиническую практику успешно внедрены 6 препаратов (бозентан, амбризентан, мацитентан, илопрост, силденафил, риоцигуат) из четырех классов ЛАГ-специфической терапии, что позволяет реализовать стратегию комбинированной терапии. Представляет интерес и возможность улучшения результатов монотерапии с помощью замены ранее неэффективного препарата, например ИФДЭ-5 на риоцигуат. При пересмотре Национальных рекомендаций 2013 г. российские эксперты смогут дать ответы на сложные, дискуссионные вопросы.

### Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. архив.* 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii.* *Terapevt. arkhiv.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]
2. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358 (9288): 1119–23.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334 (5): 296–301.
4. Galie N, Ghofrani HA, 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): 2148–57.
5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 319–29.
6. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2014; 146 (2): 449–75.
7. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46 (4): 903–75.
8. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): D73–D81.
9. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest* 2014; 146 (1): 182–92.

10. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111 (23): 3105–11.
11. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353–9.
12. Sitbon O, Jaxhys X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–7.
13. Galie N, Barbera JA, Frost A et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015; 379 (9): 834–44.
14. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–7.
15. Herve P, Humbert M, Sitbon O et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451–8.
16. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446–9.
17. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–7.
18. Rich S. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary. Evian, France: World Health Organization, 1998.
19. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ 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): 3010–9.
20. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114 (1): 48–54.
21. Galie N, Rubin Lj, Hoepfer M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9630): 2093–100.
22. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 809–18.
23. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149 (8): 521–30.
24. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119 (22): 2894–903.
25. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–502.
26. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
27. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–63.
28. Lang I, Gomes-Sanches M, Kneussi M et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636–43.
29. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132 (6): 425–34.
30. 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: 2080–6.
31. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18 (5): 1323–7.
32. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655 (+ supplementary materials; study protocol).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com