

Оригинальная статья

# Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT

Т.В. Мартынюк<sup>✉</sup> от имени команды исследователей

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

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>trukhiniv@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценить приверженность пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) лечению ингаляционным илопростом. Вторичные цели: изучить характеристику популяции пациентов; выявить причину низкой приверженности терапии илопростом; описать динамику параметров теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и степени одышки; параметров легочной гемодинамики; функции легких; показателей качества жизни в зависимости от приверженности терапии илопростом; оценить частоту, тяжесть и другие характеристики нежелательных явлений (НЯ).

**Материалы и методы.** Проспективное многоцентровое несравнительное неинтервенционное исследование IV фазы IVENT (NCT01971450). Исследование продолжалось 12 мес. Оценка состояния больных проводилась исходно (визит включения), через 6 (1-й визит наблюдения) и 12 мес (2-й визит наблюдения, заключительный). Происходила оценка демографических, функциональных показателей, в том числе с применением инструментальных методов обследования; оценивалось качество жизни больных. Уровень комплаенса анализировался на 1-м (6 мес) и заключительном (12 мес) визитах (ITT-популяция).

**Результаты.** В IVENT были включены 82 (ITT) пациента в возрасте 47,6±14,2 года с ЛГ длительностью 3,2±5,7 года. У 35,4% пациентов в анамнезе отмечалась перенесенная тромбоэмболия легочной артерии, у 14,6% – порок сердца, у 36,6% – артериальная гипертензия, у 70,7% – сердечная недостаточность. Основными методами верификации ЛГ у 30,5% больных была эхокардиография (ЭхоКГ), у 45,1% – катетеризация правых отделов сердца (КПОС). На визите включения ЭхоКГ проводилась у всех пациентов, на 2-м визите – у 82,9%; КПОС – у 62,2 и 7,3% соответственно. Дистанция Т6МХ на визите включения составила 257,7±109,6 м при индексе одышки по Боргу 6,4±4,2 балла. На визите включения 82 пациентам назначался ингаляционный илопрост (Вентавис) в суточной дозе 8,0±7,9 мкг (95% доверительный интервал 6,2–9,7). Группы с достаточной комплаентностью и низкой комплаентностью составили 53 и 29 пациентов соответственно.

Приверженность лечению илопростом в общей группе на 1-м визите составила 82,3±27,7%, на заключительном визите – 81,8±28,4%; в группе достаточной комплаентности – 96,9±5,4 и 96,6±5,8%, в группе низкой – 49,1±29,1 и 46,4±29,9% соответственно. Основными причинами прекращения лечения в обеих группах были: НЯ, отсутствие или неэффективность препарата, отсутствие желания у пациента принимать препарат. К 6 мес средняя суточная доза илопроста составила 7,7±5,5 мкг, на 2-м визите наблюдения – 7,2±4,9 мкг. 6-кратные ингаляции на визите включения проводились 63,4% пациентов, к 6 и 12 мес – 58,5 и 48,8% пациентов. Среднее число ингаляций в сутки на визите включения составило 5,9±1,3, на 1 и 2-м визитах наблюдения – 6,1±1,3 и 6,1±1,3. К окончанию наблюдения перерывы в приеме препарата были зарегистрированы у 37,8% пациентов: у 22,6% пациентов в группе с достаточной комплаентностью и 65,5% – в группе с низкой. Преждевременное прекращение приема препарата отмечалось у 8,5% пациентов к 1-му визиту наблюдения и 20,7% – ко 2-му. Коррекция дозы проводилась у 4,9 и 1,2% пациентов к 1 и 2-му визиту наблюдения. Дистанция Т6МХ исходно в группе с достаточной комплаентностью составила 266,9±114,23 м против 240,5±100,2 м в группе с низкой. К 1 году лечения в группе с достаточной комплаентностью отмечался прирост Д6МХ до 307,1±115,4 м против 263,5±107,4 м в группе с низкой. Исходная степень одышки в группе с достаточной комплаентностью составила 6,1±3,8, в группе с низкой – 6,9±4,9 балла. К заключительному визиту степень выраженности одышки в группах с достаточной и с низкой комплаентностью составила 6,3±3,6 и 7,7±5,7 балла. Таким образом, в группе с достаточной комплаентностью достигался прирост дистанции Т6МХ при стабильной выраженности одышки, а в группе с низкой степень одышки увеличивалась. К заключительному визиту в общей группе отмечалось снижение систолического давления в легочной артерии при ЭхоКГ с 83,2±27,9 до 76,6±29,7 мм рт. ст.; в группе комплаентных пациентов – с 82,5±24,1 до 76,5±26,7 мм рт. ст.; в группе с низкой комплаентностью – с 84,5±34,5 до 76,8±35,7 мм рт. ст. В связи с единичными данными КПОС оценить динамику показателей не представлялось возможным. При оценке качества жизни (SF-12) в группе с достаточной комплаентностью средний балл 30,8±7,7 увеличился к заключительному визиту до 35,1±9,3; в группе с низкой комплаентностью – существенно не изменился. Сходная динамика выявлена при оценке психического компонента: в группе пациентов с достаточной комплаентностью 41,7±10,6 и 46,3±10,9 балла; в группе с низкой – 40,6±11,4 и 40,2±11,7 балла.

За время исследования зарегистрировано 64 НЯ у 24,4% пациентов, из них 37 НЯ у 17,1% пациентов были связаны с приемом препарата. У 13,4% пациентов доза илопроста не менялась, у 2,4% – снижалась, у 8,5% – препарат был отменен. К окончанию наблюдения 35 НЯ у 15,9% пациентов разрешились. Наиболее частыми НЯ были: кашель (9,8%), дисфония (3,7%), головная боль (6,1%), головокружения (4,9%), синкопе (3,7%), астения (2,4%), отеки (2,4%). Из 24 серьезных НЯ (СНЯ) у 20,7% пациентов 17 СНЯ у 11 (37,9%) пациентов возникли в группе пациентов с низким комплаенсом. Все СНЯ не были связаны с исследуемым препаратом, доза илопроста оставалась прежней в 8 случаях СНЯ у 6,1% пациентов, лечение было приостановлено у 1,2% пациентов; в 1 случае препарат был отменен. 13 СНЯ у 11 (13,4%) пациентов закончились летальным исходом, 4 СНЯ у 4 (4,9%) пациентов разрешились, 3 СНЯ у 2 (2,4%) пациентов находились на стадии разрешения и 4 СНЯ у 2 (2,4%) на момент окончания наблюдения продолжались. В 8 случаях у 6 (7,3%) пациентов меры по коррекции дозы не применялись, в 6 СНЯ у 5 (6,1%) пациентов информация отсутствовала.

**Выводы.** В общей популяции исследования, в условиях реальной клинической практики была показана достаточная приверженность терапии препаратом Вентавис.

**Ключевые слова:** клиническое исследование IVENT, илопрост, ингаляция, небулайзер, легочная гипертензия.

**Для цитирования:** Мартынюк Т.В. от имени команды исследователей. Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT. Системные гипертензии. 2019; 16 (2): 12–27. DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.190352

# Evaluation of compliance of pulmonary hypertension patients to the treatment with inhaled iloprost (Ventavis): results of prospective, multicenter, non-interventional IVENT study

[Original Article]

Tamila V. Martynyuk<sup>✉</sup>  
on behalf of the researcher's team

A.L. Myasnikov Institute of Clinical  
Cardiology, National Medical Research  
Center for Cardiology, Moscow, Russia;

Pirogov Russian National Research  
Medical University, Moscow, Russia

✉trukhiniv@mail.ru

**For citation:** Martynyuk T.V. on behalf  
of the researcher's team. Evaluation  
of compliance of pulmonary  
hypertension patients to the treatment  
with inhaled iloprost (Ventavis): results  
of prospective, multicenter,  
non-interventional study IVENT.  
Systemic Hypertension. 2019; 16 (2):  
12–27.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.190352

## Abstract

**Aim.** To evaluate patients' (pts.) compliance with Ventavis inhaled treatment. Secondary aim: to study pts. characteristics; reason for low compliance; changes in 6-minute walking distance (6MWD) test and dyspnea score; changes in the parameters of pulmonary hemodynamics; pulmonary function changes; quality of life (QOL) according to compliance with Ventavis use; to assess frequency, severity and other characteristics of AE.

**Materials and methods.** Prospective, multicenter, single cohort non-interventional IV phase study IVENT (NCT01971450). The study lasted 12 month. Pts. evaluation was scheduled as follows: initial visit done at baseline (pts. inclusion) – iV, 6 (follow-up visit 1) – V1, and 12 (follow-up visit 2, final) month – V2 thereafter. Evaluation of basic demographic and functional characteristics using needed armamentarium was planned at these time points. Treatment compliance was analyzed at 1 (6 month) and 2 (12 month) follow-up visits (ITT population).

**Results.** As many as 82 pts. averages (mean±SD) 47.6±14.2 years with mean PH syndrome duration 3.2±5.7 years were included. Substantial number of pts. presented with severe disorders in anamnesis, i.e. pulmonary embolism, heart defect, arterial hypertension, heart failure in 35.4; 14.6; 36.6 and 70.7% of pts., respectively. PH syndrome verification methods varied with right heart catheterization (RHC) being the most prevalent one in 45.1% of pts., following by echocardiography (EchoCG) in 30.5%. At the iV EchoCG was performed in all the pts; and at the final visit in 82.9%; RHC – in 62.2% and 7.3%, respectively. Study population mean 6MWD estimated to be 257.7±109.6 m at the time of inclusion with Borg index score 6.4±4.2. All 82 pts. were being treated with iloprost inhaled [average daily dose 8.0±7.9 (95% CI 6.2–9.7) mcg] at the iV. 53 and 29 pts. of ITT population formed 'sufficient-compliant' (SC) and 'low-compliant' (LC) subgroups (sbgr.), respectively. Patients' compliance of inhaled treatment with Ventavis in the overall population was shown to be 82.3±27.7% at the V1 and 81.8±28.4% at the V2; in SC sbgr. – 96.9±5.4 and 96.6±5.8%, respectively; in LC sbgr. – 49.1±29.1 and 46.4±29.9%, respectively. AE, lack of the drug or drug ineffectiveness, patient preferences not to receive the drug were demonstrated to be the main reasons for treatment discontinuation in both sbgr. At 6 month mean daily dose of iloprost was 7.7±5.5 mcg; at 12 month 7.2±4.9 mcg. At the iV 63.4% of pts. was receiving inhalations 6 times in a days at month 6 and 12 – 58.5% and 48.8%, respectively. Mean number of inhalations per day was estimated to be 5.9±1.3 at the iV and 6.1±1.3 at V1 and V2. Ventavis treatment interruptions were registered in 37.8% of pts. at the end of observation period (22.6% SC sbgr.; 65.5% LC sbgr.). Premature discontinuation of the drug treatment was noted in 8.5% of pts. at V1 and 20.7% at the V2. Dose correction took place in 4.9% and 1.2% of pts. at V1 and final visit, accordingly. SC sbgr. of pts. at baseline was characterized by 6MWD of 266.9±114.23 vs. 240.5±100.2 m in LC one. At 12 month 6MWD had increased up to 307.1±115.4 vs. 263.5±107.4 m in SC and LC sbgr., respectively. Baseline Borg dyspnea score in SC sbgr. was 6.1±3.8 vs. 6.9±4.9 in LC pts. At the end of the study, Borg dyspnea score for SC and LC pts. estimated to be 6.3±3.6 and 7.7±5.7, respectively. Thus, in SC sbgr. was achieved positive changes in 6MWD with persistent dyspnea, but in LC sbgr. dyspnea severity had increased. In ITT population systolic PAP (SPAP) measured by EchoCG was slightly decreased from 83.2±27.9 to 76.6±29.7 mmHg at the final visit; in SC sbgr. – from 82.5±24.1 to 76.5±26.7 mmHg; in LC sbgr. – from 84.5±34.5 to 76.8±35.7 mmHg. Due to the fact RHC data is available only for several pts., it is impossible to analyze changes in hemodynamic variables. Patients' QoL according to SF-12 questioner showed positive changes from mean score 30.8±7.7 to 35.1±9.3 in SC pts. at the end of observation. QoL in LC sbgr. did not change substantially. Same trend could be revealed when evaluating psychological component: 41.7±10.6 and 46.3±10.9 in SC sbgr.; 40.6±11.4 and 40.2±11.7 in LC sbgr. During the study 64 AE in 24.4% of pts. were registered, 37 AE in 17.1% of pts. judged to be drug-related. Iloprost dose was remaining unchanged in 13.4% of pts., whereas in 2.4% of pts. dose decreased; in 8.5% of pts. drug intake was discontinued. At the end of the study, 35 AE in 15.9% of pts. successfully resolved. The most frequent AE became cough (9.8%), dysphonia (3.7%), headache (6.1%), dizziness (4.9%), syncope (3.7%), asthenia (2.4%), edema (2.4%). Overall 24 serious AE (SAE) had occurred in 20.7% of pts. 17 (out of 24) SAE in 11 (37.9%) pts. emerged in LC sbgr. None of the SAE were considered to be drug-related. Iloprost dose remained unchanged in 6.1% of pts. (8 SAE cases), treatment paused in 1.2% of pts., and treatment was discontinued in a single case. 13 SAE in 11 (13.4%) pts. were fatal, 4 SAE in 4 (4.9%) pts. had resolved, 3 SAE in 2 (2.4%) pts. was resolving, 4 SAE in 2 (2.4%) pts. were continuing at the end of observation. In 8 cases in 6 (7.3%) pts. dose correction measures were not undertaken; in 6 SAE cases in 5 (6.1%) pts. there is no information available.

**Conclusion.** In general population studied, it's been demonstrated sufficient PH patients' compliance of Ventavis inhaled treatment.

**Key words:** clinical study IVENT, iloprost, inhalation, nebulizer, pulmonary hypertension.

В соответствии с современными рекомендациями легочная гипертензия (ЛГ) определяется как гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА) 25 мм рт. ст. и более в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2]. На основании сходства патогенеза, клинической картины, подходов к диагностике и лечению в клинической классификации выделяется 5 групп ЛГ:

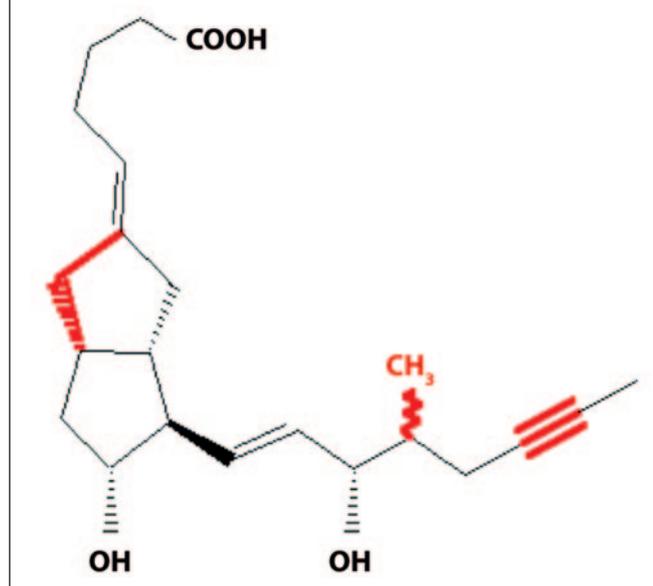
- 1) легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- 2) ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- 3) ЛГ вследствие патологии легких и/или хронической гипоксемии;

4) хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ);

5) ЛГ неизвестного или смешанного генеза [1, 2].

Клинические симптомы при ЛГ включают одышку при выполнении физических нагрузок, утомляемость, сердцебиение, боли в области сердца, обмороки и кашель [3]. Неспецифичность симптоматики затрудняет своевременную диагностику: часто к моменту установления диагноза и начала лечения заболевание существенно прогрессирует [4]. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и ДЛА приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности, которая является ведущей причиной смерти пациентов [1, 2].

Рис. 1. Структура илоprostа.  
Fig. 1. Structure of iloprost.



Современная лекарственная терапия у больных ЛГ представлена поддерживающими средствами (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическими препаратами. При ЛАГ помимо вазоконстрикции наблюдаются пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток, развитие локальных тромбозов, что приводит к значительной обструкции прекапиллярного сосудистого русла легких [5]. Легочные вазодилататоры, воздействующие на патогенетические механизмы развития ЛАГ, доказали эффективность и безопасность в значительном числе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1, 2]. Арсенал современной специфической терапии включает аналоги простаглицлина – ПЦ (простаноиды), антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы [5]. Антагонисты кальция показаны больным с идиопатической ЛГ, наследуемой формы и ЛАГ вследствие приема аноректиков только при наличии положительного теста на вазореактивность [1, 2].

История специфической терапии ЛАГ начиналась в середине 1990-х годов XX в. с применения аналогов ПЦ, или простаноидов, для лечения пациентов с ИЛГ [5]. В настоящее время эпопростенол остается препаратом 1-го выбора для лечения самых тяжелых больных ЛАГ с функциональным классом (ФК) IV (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) [2]. Однако потребность в проведении постоянной внутривенной инфузии приводит к повышенному риску инфицирования и тромбозов, что потребовало разработки новых лекарственных средств этого класса.

**Илоprost** – химически стабильный аналог ПЦ, обладающий высокой аффинностью к его рецепторам, первый простаноид в виде аэрозоля, рекомендованный для лечения пациентов с ЛГ различной этиологии. Ингаляционная форма обеспечивает высокую селективность препарата в отношении к легочным сосудам [6].

В молекулярной структуре илоprostа в отличие от эндогенного ПЦ имеется метильная группа в С16 и атом углерода в С18 и С19, соединенные тройной связью, что обеспечивает большую физико-химическую стабильность *in vivo* и более длительный период полувыведения препарата (рис. 1) [7]. Несмотря на различия в структуре, илоprost имеет аналогичную эндогенному ПЦ фармакологическую активность.

Механизм действия илоprostа, как и других простаноидов, связан с активацией рецепторов простаглицлина I<sub>2</sub>, экспрес-

сия которых обнаруживается в клетках эндотелия, лейкоцитах и тромбоцитах [6, 7]. Активация рецепторов простаглицлина I<sub>2</sub>, связанных с рецепторами протеина G на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, приводит к активации аденилатциклазного механизма, что, в конечном итоге, через повышение уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата в клетках-мишенях реализует комплекс биологических эффектов ПЦ. Фармакологическое действие выражается в вазодилатации, снижении агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, профибринолитической активности, илоprost обладает антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектами [7].

Преимущества ингаляционного пути назначения, по-видимому, определяют высокую эффективность илоprostа. Так, внутривенное или пероральное назначение вазодилататоров часто приводит к выраженным системным эффектам и нарушениям газообмена вследствие повышения перфузии недоадекватно вентилируемых участков легких (внутрилегочное шунтирование). Концепция селективной вазодилатации легочных сосудов означает предпочтительное гемодинамическое воздействие на легочное кровообращение без клинически значимого снижения артериального давления. Анатомические особенности легких создают возможность для непосредственного попадания в них препарата, назначенного путем ингаляции. Илоprost воздействует на прекапиллярные резистивные легочные сосуды, поскольку они со всех сторон окружены поверхностью альвеол. Это обеспечивает высоко-селективное действие препарата, который достигает хорошо вентилируемых участков легких [8]. Внутрилегочная селективность заключается в вазодилатации в зоне хорошо вентилируемых альвеол, что в результате приводит к стабилизации уровня оксигенации.

Надежная доказательная база в пользу благоприятного профиля эффективности и безопасности ингаляционного илоprostа основывается главным образом на результатах РКИ AIR (Aerosolized Iloprost Randomized), AIR-2 и STEP (A Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for evaluation in Pulmonary arterial hypertension) [7–9]. В исследовании AIR-1 показаны эффективность и хорошая переносимость ингаляционного илоprostа у 203 пациентов в течение 12 нед применения [8]. Первичная конечная точка была комбинированной и включала прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) более чем на 10% от исходных значений, улучшение ФК по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) при отсутствии клинического ухудшения или смертельного исхода. Через 12 нед терапии был показан статистически значимый результат по данной «строгой» первичной переменной интереса ( $p=0,007$ ). При изучении вторичных конечных точек отмечалась достоверная положительная динамика степени одышки по шкале Малера, а также улучшение качества жизни, связанное со здоровьем, по шкале оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire – Euro-QoL). Долгосрочные эффекты ингаляционного илоprostа изучались в открытом многоцентровом исследовании AIR-2. Через 24 мес длительной терапии наблюдались значительное улучшение клинической симптоматики, прирост Д6МХ, уменьшение выраженности одышки, улучшение параметров легочной гемодинамики и показателей качества жизни [7, 9].

В исследовании STEP у 67 пациентов с ЛАГ изучалась эффективность и безопасность 12-недельной комбинированной терапии илоprostом и бозентаном в сравнении с монотерапией бозентаном. На фоне комбинированной терапии было продемонстрировано значительное улучшение физической активности у пациентов, достоверное улучшение ФК (NYHA) и увеличение времени до развития клинического ухудшения [10].

Ингаляционный илоprost был одобрен с 2003 г. в европейских странах, с 2004 г. – Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой ЛГ при ФК III–IV (ВОЗ). В настоящее время препарат одобрен во мно-

гих странах мира, включая страны Азии. Накоплен позитивный клинический опыт применения препарата, подтверждающий его хорошую переносимость [7].

В нашей стране с 2010 г. и до настоящего времени ингаляционный илопрост (Вентавис, компания «Байер», Германия) остается единственным препаратом из класса простаноидов, одобренным для лечения больных с идиопатической и семейной ЛАГ, ассоциированной с ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани или приема лекарственных средств или токсинов, а также ЛГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения при наличии ФК III–IV (ВОЗ) [1, 6, 11, 12].

Исход ЛГ как жизнеугрожающего заболевания зависит от выбора лечения и тщательного соблюдения пациентом рекомендаций врача. Несмотря на тяжесть заболевания, низкий процент приверженности терапии остается весьма актуальной проблемой. Ингаляции илопроста – это не инвазивное лечение, что позволяет избежать возможных осложнений, связанных с парентеральным способом введения препарата. Использование небулайзера и потребность в проведении многократных ингаляций не всегда удобны для пациентов и, как следствие, могут влиять на эффективность лечения. На приверженность пациентов лечению влияют и затраты времени, требующиеся на одну ингаляцию препарата, и общее количество ингаляций в день. В то же время тяжесть ЛГ может мотивировать пациента аккуратно следовать рекомендациям врача.

Поэтому **первичной целью** исследования IVENT явилась оценка приверженности пациентов лечению ингаляционным илопростом (Вентавис).

Были определены следующие **вторичные цели**:

- изучить характеристику популяции пациентов (демографические данные, этиологию ЛГ, клинические аспекты заболевания, факторы риска, прогностические маркеры);
- выявить причину низкой приверженности терапии илопростом;
- описать параметры теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и степени одышки в зависимости от приверженности терапии илопростом;
- описать изменение параметров легочной гемодинамики;
- изучить динамику функциональных легочных тестов;
- описать показатели качества жизни в зависимости от приверженности лечению илопростом;
- оценить частоту и степень тяжести нежелательных явлений – НЯ (частота, степень тяжести, наличие связи с приемом илопроста, лечение и исходы).

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Исследование IVENT фазы IV было локальным проспективным многоцентровым не сравнительным наблюдательным (NCT01971450). В единственной когорте пациентов с верифицированным диагнозом ЛГ осуществлялся сбор данных о приверженности лечению ингаляционным илопростом (Вентавис, «Байер», Германия) с использованием небулайзера в условиях обычной клинической практики и в рамках одобренного показания. Решение о включении пациентов в клиническое исследование принималось российскими врачами-исследователями, которые назначали препарат пациентам с ЛГ.

Всего в исследовании приняли участие 89 пациентов с ЛГ, которые на момент включения в исследование получали лечение илопростом на протяжении не более 6 мес или которым планировалось назначение препарата. 82 пациента составили популяцию для оценки безопасности и основную популяцию для анализа. Всего в исследовании приняли участие 17 врачей в 16 центрах из 14 городов Российской Федерации (координатор исследования – доктор медицинских наук Т.В. Мартынюк).

Пациенты наблюдались в течение 1 года, в ходе исследования было запланировано 3 визита в клинический центр: визит

включения – начало наблюдения; 1-й визит – визит наблюдения (приблизительно через 6 мес после предыдущего); 2-й визит – заключительный (примерно через 12 мес после 1-го визита). Поскольку исследование было неинтервенционным, отклонения от приведенных временных точек согласно графику визитов не считались отклонением от протокола (табл. 1).

Обследование пациентов проводилось согласно принятой в конкретном лечебном учреждении практике. Время завершения исследования было определено через 12 мес после включения последнего пациента. Первый визит для первого пациента был проведен в ноябре 2013 г., заключительный визит для последнего пациента – в июне 2017 г.

### Первичные конечные точки

Приверженность лечению ингаляционным илопростом в течение наблюдательного периода исследования определялась на уровне 80–120% соблюдения рекомендаций врача и описывалась следующими показателями:

- число дней с отсутствием приема лекарственной терапии;
- число полных ингаляционных доз по отношению к общему числу ингаляций в день;
- число пропущенных доз в день от рекомендованного количества;
- количество реально вдыхаемых доз в день по сравнению с количеством, рекомендованным лечащим врачом или рекомендованным в инструкции к препарату.

### Вторичные конечные точки

Вторичными конечными точками явились следующие показатели:

- ДБМХ;
- выраженность одышки по Боргу;
- качество жизни (SF-12);
- оценка структурных изменений легких по результатам рентгенологического исследования легких и функциональных легочных тестов (спирография);
- оценка легочной гемодинамики по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) и КПОС;
- причины пропуска ингаляций;
- сопутствующая лекарственная терапия;
- характеристики НЯ (частота, степень тяжести, связь с приемом лекарственного препарата, лечение, исход).

### Организация исследования

Всего в исследование планировалось набрать 100 пациентов в 20 исследовательских центрах в различных регионах РФ с участием около 20 врачей-исследователей в рамках рутинной клинической практики. Набор участников исследования планировалось осуществить в течение 18 мес. В каждом центре планировалось включение 5 пациентов. В реальных условиях потребовалось увеличить этот срок до 30 мес для соблюдения плана статистического анализа. Поэтому в протокол двукратно вносились поправки с переносом сроков визита включения последнего пациента на 6 мес (Поправка VE-01/версия 1.0/2015-04-23) и еще на 6 мес (Поправка VE-02/версия 1.0/2015-11-13).

Центры, в которых проводилось исследование, должны были отвечать следующим критериям:

- наличие пациентов с ЛГ, которые уже получают (в течение не более 6 мес) или у которых запланирована терапия ингаляционным илопростом;
- научная активность в области ЛГ;
- по возможности точное отражение тенденций лечения, принятых в данном регионе.

Источником данных являлась первичная документация по каждому пациенту согласно индивидуальной регистрационной карте (ИРК). Как только было определено, что пациент может принять участие в исследовании в соответствии с критериями включения, исследователь (лечащий врач) представлял пациентам информационный листок. После обсуждения всех

Таблица 1. Процедуры на визитах исследования  
Table 1. Study visits procedures

Расписание процедуры	Визит включения	1-й визит наблюдения (6 мес)	2-й визит наблюдения (заключительный – 12 мес)
Информированное согласие	X		
Демографические данные	X		
Анамнез	X		
Сопутствующие заболевания	X		
Сопутствующие лекарственные препараты	X	X	X
Физикальное обследование/жизненные показатели	X	X	X
ФК сердечной недостаточности по NYHA	X	X	X
ДбМХ	X	X	X
Степень одышки по шкале Борг С3 10	X	X	X
ЭКГ	X	X	X
Рентгенография органов грудной клетки	X		X
Исследование легочной гемодинамики (ультразвук/катетеризация)	X	X	X
Спиromетрия	X	X	X
Оценка качества жизни (SF-12)	X	X	X
Оценка приверженности лечению		X	X
Вентавис, проверка дозы/режима приема	X	X	X
Регистрация НЯ		X	X

вопросов пациенты подписывали заявление о согласии на участие в исследовании. Все данные пациентов, необходимые для целей исследования, собирались во время визита включения и 2 визитов наблюдения. На визите включения собирались анамнестические сведения (демографические и клинические характеристики) на основании доступных медицинских записей или опроса пациентов. Для всех инструментальных методов допускалось использование данных, полученных в течение последних 6 мес до визита включения. Во время всех визитов собирались данные о проводимой терапии.

#### Популяция исследования

В исследовании участвовали пациенты с ЛГ, которые на момент включения в исследование получали (на протяжении не более 6 мес) или которым было запланировано лечение ингаляционным илопростом.

#### Критерии включения:

1. Пациенты, мужчины и женщины старше 18 лет.
2. Установленный диагноз ЛГ.
3. Планирующееся или проводимое в настоящее время лечение ингаляционным илопростом (на протяжении не более 6 мес).
4. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

1. Противопоказание к назначению препарата Вентавис в соответствии с инструкцией по применению.

Появление НЯ должно быть задокументировано в ИРК. При наличии клинических признаков ухудшения ЛГ (уменьшение ДбМХ на 15% по сравнению с исходным значением и на 30% по сравнению с последними данными, проведенными в ходе исследования; появление симптомов дисфункции правого желудочка; ухудшение одышки; устойчивое ухудшение ФК) могли назначаться дополнительные обследования в рамках обычной практики.

#### Выведение пациентов из исследования

По желанию пациент мог быть выведен из исследования в любое время, при этом отказ от дальнейшего участия в исследовании не влиял на характер проводимой терапии. Пациенты, преждевременно прекратившие участие в исследовании, не заменялись новыми, а их данные учитывались при проведении заключительного анализа.

#### Смена препарата

Замена илопроста на другой лекарственный препарат для лечения ЛГ означала клиническую ситуацию, при которой прием препарата был прекращен, но назначен другой специфический препарат в соответствии с рекомендациями в инструкции по применению препарата. Причина смены препарата должна была быть описана в ИРК.

*Прекращение лечения* илопростом означает, что в период исследования прием препарата был прекращен без назначения другого специфического препарата. Причинами прекращения участия пациентов в исследовании могли быть:

- желание самого пациента;
- потеря для наблюдения в процессе проведения исследования;
- смерть пациента;
- нарушение критериев включения/исключения пациентов (по решению исследователя или спонсора исследования, если выявленное нарушение вступает в противоречие с целями исследования);
- особый запрос спонсора.

Если пациент был потерян для наблюдения в процессе проведения исследования и не завершил заключительный визит, участники исследовательской команды должны были приложить максимум усилий, чтобы связаться с пациентом с целью уточнения его состояния, а также причины, по которой произошла потеря контакта. В любом случае причина, по которой пациент был выведен из исследования, должна была быть указана в ИРК и в медицинской карте пациента.

*Перерыв в лечении* обозначался как перерыв в приеме илопроста более чем на 7 дней.

#### Источники данных

Первоначальным источником данных в исследовании являлась первичная документация. Все данные, занесенные в первичную документацию, переносились в ИРК (версия 1.0 от 19 июня 2013 г.) в бумажном виде. Сбор данных производился после подписания пациентом формы информированного согласия. Также заполнялся опросник – шкала качества жизни SF-12 для пациентов с ЛГ и календарь, фиксирующий отклонения в приеме суточной дозы илопроста в течение всех 12 мес наблюдения, которые служили первичной документацией. Информация о датах документированных визитов включала день, месяц, год. Для оценки демографических факторов в ИРК вносились следующие данные: дата рождения,

пол, раса/этническая принадлежность (европеоидная, монголоидная и др.), рост (см), масса тела (кг). В анамнезе отражались: дата установления диагноза ЛГ; метод верификации диагноза ЛГ; табакокурение; употребление алкоголя; лекарственная переносимость; для женщин: наличие беременностей, родов, используемый метод контрацепции. В ходе исследования регистрировались данные медицинского анамнеза (ранее установленные диагнозы, любые другие клинически значимые медицинские состояния, перенесенные и сопутствующие заболевания, операции), которые не относились к основному заболеванию, присутствовали до подписания формы информированного согласия, имели отношение к целям и задачам исследования. Информация о применении сопутствующих препаратов включала: торговое название или международное непатентованное наименование препарата, или вид терапии, дату начала лечения (как минимум, 1 год начала), дату прекращения лечения, суточную дозу препарата, если применимо. Предшествующая терапия включала лекарственные препараты, назначенные до подписания формы информированного согласия.

При описании лечения илопростом указывались: доза за одну ингаляцию (2,5 или 5,0 мкг), количество ингаляций в день (6–9 раз), приверженность лечению илопростом в течение наблюдательного периода исследования, определяемая на уровне 80–120% следования предписаниям врача (число дней с отсутствием приема лекарственного препарата; число полных ингаляционных доз по отношению к общему числу ингаляций в день; число пропущенных от рекомендованного количества доз в день; количество реально вдыхаемых доз в день по сравнению с количеством, рекомендованным лечащим врачом или рекомендованным в инструкции к препарату).

#### Оценка результатов проводимой терапии

Клиническая оценка эффективности лечения проводилась на основании анализа следующих показателей: динамика жизненных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, насыщение крови кислородом), оценка ФК (NYHA), Т6МХ, индекс одышки по 10-балльной шкале Борга, оценка легочной гемодинамики (ЭхоКГ или КПОС), спирометрия, рентгенография органов грудной клетки. На всех визитах исследования оценивались параметры опросника SF-12.

#### Методы исключения субъективности

Исследование было открытым, процедур рандомизации не было предусмотрено. Для исключения субъективности было предусмотрено, что исследование пройдет в специализированных центрах на всей территории РФ, включение пациентов в исследование проводят врачи-исследователи, которые назначают илопрост в обычной клинической практике. Исследуемый препарат пациентам не предоставлялся компанией «Байер».

Все данные, необходимые для исследования, собирались в ходе рутинных визитов. При отборе пациентов исследователи проверяли всех пациентов, приходящих на прием к исследователю, на соответствие критериям включения и исключения, а характер настоящего исследования (проспективное, неинтервенционное, многоцентровое) позволял исключить влияние большинства факторов субъективности в период наблюдения.

#### Размер исследования

Первичная цель исследования состояла в том, чтобы оценить приверженность пациентов лечению ингаляционным илопростом в течение 12-месячного наблюдения. Приверженность считалась высокой, если среднесуточное количество ингаляций и среднесуточная доза находились в пределах 80–120% от количества назначенных ингаляций. Если этот показатель выходил за пределы 80–120%, пациент считался не соблюдающим назначения (низкая приверженность). Учитываемые особенности исследования (наблюдательное, несравни-

тельное), размер выборки был рассчитан на основе точности погрешности результата оценки для бинарных конечных точек. В соответствии с формулой расчета погрешности (margin of error, ME) для конечной совокупности:

$$ME = z \times \sqrt{p \times (1-p) / (n-1)} \times \sqrt{1 - n/N},$$

где  $z$  – это критическое значение для нормального приближения,  $p$  – частота выбранных конечных точек,  $n$  – размер выборки,  $N$  – размер конечной совокупности (размер популяции).

С оценкой  $n=1200$  и погрешностью на уровне 10,0% (1/2 ширины приемлемого доверительного интервала – ДИ – в 20%) размер выборки должен был превышать 90 пациентов, с учетом частоты для различных категорий отдельных исходов не менее 50% (подход «развития худшего сценария»).

С учетом предположения, что около 10% пациентов будут потеряны для дальнейшего наблюдения к моменту окончания исследования (невозможность связаться с пациентом для выполнения заключительного визита – через 12 мес), в исследование планировалось включить 100 пациентов.

#### Преобразование данных

В ходе исследования источником данных являлись ИРК, заполняемые исследователями на основании первичной документации. Для последующей статистической обработки все ИРК вносились в созданную для проекта электронную базу данных с проведением проверки данных (валидация) на предмет исключения ошибок разного рода, совершаемых при заполнении ИРК: незаполненные поля, наличие неправдоподобных и противоречивых данных. Причину несоответствия в таких случаях уточняли с помощью запросов в адрес исследователей. После разрешения всех запросов и внесения исправлений была произведена выгрузка базы данных для преобразования в формат, пригодный для статистической обработки с использованием SAS версии 9.3.

#### Анализ данных безопасности

Переменные, описывающие безопасность, представляют собой оценку общей переносимости и отчеты о НЯ с анализом взаимосвязи с применением препарата, серьезности принятых мер и разрешения НЯ. Частота встречаемости каждого НЯ рассчитывалась на основании общего числа пациентов с документированными данными. НЯ разделены на категории в соответствии с наличием взаимосвязи с приемом препарата, серьезностью, прерыванием терапии и результатом лечения.

Для обозначения НЯ с использованием систем кодирования использовался медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности (MedDRA). НЯ, возникшими на фоне лечения, считались все явления, возникшие после приема первой дозы исследуемого препарата и в течение 30 дней после его отмены. Сведения обо всех НЯ вносились в форму отчета о НЯ – приложение к ИРК.

Особое внимание уделялось серьезным НЯ (СНЯ), которые анализировались с учетом профиля сопутствующих заболеваний, применения других препаратов, способных вызвать развитие НЯ, времени после последнего приема илопроста, информации о дозах препарата.

#### Контроль качества

Для обеспечения качества исследования до его начала в исследовательских центрах проводилось обучение всех врачей на тему предпосылок и целей данного исследования, предполагаемых процедур, а также этических и регуляторных обязательств. Исследователям была предоставлена возможность обсудить и выработать общее понимание протокола исследования и ИРК.

В течение исследования регулярно проводились мониторинговые визиты в центры с их отбором случайным образом и проверкой не менее 3% от общего числа ИРК.

Все изучаемые в ходе исследования параметры отражались в бумажных ИРК. Данные из ИРК заносились в общую базу данных уполномоченными сотрудниками отдела качества в соответствии с внутренними стандартными операционными процедурами. Все данные систематически анализировались для выявления возможных ошибок и погрешностей. По всем случаям выявления в ИРК неполных и/или неправдоподобных данных составлялись запросы и отсылались в исследовательские центры.

Для обозначения сопутствующей терапии при занесении в базу данных использовался словарь лекарственных препаратов ВОЗ с анатомической, терапевтической и химической

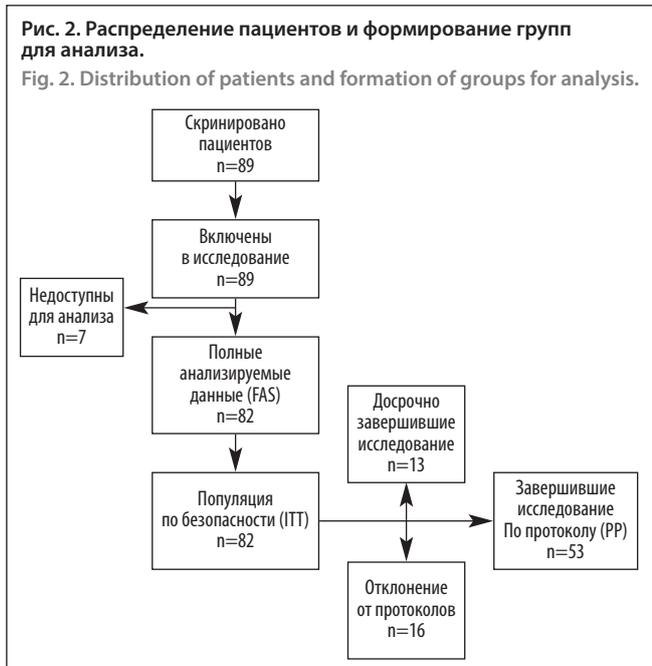
классификационной системой. Все подробности упомянутой проверки качества описаны в плане контроля качества, плане по управлению данными и плане статистического анализа. База данных была закрыта после того, как в нее были полностью внесены все данные и была завершена их валидация.

**Статистические методы**

Статистический анализ имел разведочный и описательный характер. Для анализа переменных представлены описательные статистические данные: интервальные переменные представлены в виде медианы, среднего, стандартного отклонения, минимального и максимального значений, а также 25 и 75-го перцентилей. Для категориальных переменных рассчитаны частоты, проценты и 95% ДИ. Номинальные переменные, включая категории интервальных переменных, отражались в частотных таблицах. Для малых подгрупп использовался t-тест для оценки разности средними для двух переменных, оцениваемых в одной популяции. Аналогично, 95% ДИ для нормальной случайной величины с неизвестной дисперсией использовался для интервальной оценки малых подгрупп. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

Первичный анализ данных проведен для значения первичной переменной в первичной конечной точке исследования с номинальной шкалой, заявленной как «высокая приверженность» и «низкая приверженность». Учитывая цели исследования, первичная переменная рассматривалась как бинарная конечная точка и описывалась при помощи частот, процентов и 95% ДИ. Влияние независимых факторов на первичную переменную оценивалась при помощи бинарной логистической регрессии. Результаты описательной статистики представлены для среднего числа ежедневных ингаляций средней дозы илопроста на 2 и 3-м визитах.

Результаты суммированы для общей группы и групп с высокой и низкой приверженностью. Значения  $p$  и ДИ были двусторонними, уровень статистической значимости принимался при значении двухстороннего  $p < 0,05$ .



**Таблица 2. Исходная характеристика пациентов (популяция ITT)**  
 Table 2. Baseline patient characteristics (ITT population)

Показатель	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)	Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)	Все больные (n=82)
Возраст, среднее (±CO), лет	45,0±13,1	52,4±15,2	47,6±14,2
Пол, n (%), мужчины/женщины	10 (18,9)/43 (81,1)	9 (31,0)/20 (69,0)	19 (23,2)/63 (76,8)
Раса европеоидная, n (%)	44 (83,0)	22 (75,9)	66 (80,5)
Раса азиатская, n (%)	9 (17,0)	7 (24,1)	16 (19,5)
Длительность ЛГ, годы, медиана (P25; P75)	2,0 (0,5; 4,9)	1,7 (0,5; 2,4)	1,7 (0,5; 4,0)
Рост, см, среднее (±CO)	167,2±10,0	165,6±8,5	166,6±9,5
Масса тела, кг, среднее (±CO)	70,3±19,2	75,8±20,9	72,3±19,9

**Примечание.** CO – стандартное отклонение.  
 Note. SD – standard deviation.

**Таблица 3. Факторы риска**  
 Table 3. Risk factors

Показатель	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)		Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)		Все больные (n=82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Табакокурение</b>						
Не курит	44	83,0	23	79,3	67	81,7
Курил (а) в прошлом	7	13,2	5	17,2	12	14,6
Курит	2	3,8	1	3,4	3	3,7
<b>Употребление алкоголя</b>						
Нет	50	94,3	24	82,8	74	90,2
Менее 10 единиц в неделю	3	5,7	5	17,2	8	9,8

Данные соответствующих визитов включены в факторный анализ вариантов повторных измерений с оценкой эффекта факторов (динамика) и эффектов в подгруппе с высокой приверженностью лечению (влияние соблюдения лечения пациентом на лечение). Post-hoc тестирование выполнено с учетом поправки на множественность сравнений.

Характеристики НЯ (частота, тяжесть, связь с терапией, лечение, исход) представлены с помощью методов описательной статистики как для исследуемой популяции в целом, так и для групп с высокой и низкой приверженностью лечению. Частота и другие характеристики НЯ сравнивались при помощи точного теста Фишера (для бинарных характеристик НЯ) или при помощи теста Манна–Уитни (для характеристик НЯ с порядковой шкалой).

Для оценки приверженности после курса терапии илопростом рассчитывались средние значения, стандартные отклонения и 95% ДИ для среднего, а также срединное значение и нижний и верхний перцентили. Частота встречаемости каждого НЯ рассчитывается на основании общего числа пациентов с документированными данными.

Анализ чувствительности не проводился. Поправки в план статистического анализа в ходе исследования не вносились.

## Результаты

В исследовании приняли участие 82 пациента, из них 67 (81,7%) прошли заключительный визит. Основными причинами выбывания из исследования, а также недостаточной комплаентности на 2 и 3-м визитах стали НЯ, смерть пациен-

**Таблица 4. Методы верификации ЛГ у пациентов в исследовании**  
Table 4. Methods of verification of PH in patients included in the study

Исследование	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)		Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)		Все больные (n=82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
КТ	1	1,9	0	0,0	1	1,2
КТ, ЭхоКГ	1	1,9	1	3,4	2	2,4
Катетеризация полостей сердца	0	0,0	1	3,4	1	1,2
ЭхоКГ	14	26,4	11	37,9	25	30,5
ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки	2	3,8	3	10,3	5	6,1
Ангиопульмонография, КТ, ЭхоКГ	1	1,9	0	0,0	1	1,2
КПОС	27	50,9	10	34,5	37	45,1
КПОС, КТ	0	0,0	1	3,4	1	1,2
КПОС, КТ, ЭхоКГ	1	1,9	0	0,0	1	1,2
КПОС, ЭхоКГ	5	9,4	1	3,4	6	7,3
КПОС, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки	1	1,9	0	0,0	1	1,2
Нет данных	0		1		1	

**Примечание.** КТ – компьютерная томография.

Note. CT – computer tomography.

**Таблица 5. Перенесенные/сопутствующие заболевания и вмешательства**

Table 5. Previous/comorbid conditions and interventions

Заболевание	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)		Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)		Все больные (n=82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Порок сердца	8	15,1	4	13,8	12	14,6
Анемия	3	5,7	3	10,3	6	7,3
ТЭЛА	13	24,5	16	55,2	29	35,4
Тромбэндартерэктомия	2	3,8	3	10,3	5	6,1
Системное заболевание соединительной ткани	6	11,3	1	3,4	7	8,5
Портальная гипертензия	1	1,9	1	3,4	2	2,4
Гепатит	4	7,5	2	6,9	6	7,3
ХОБЛ	2	3,8	6	20,7	8	9,8
Сахарный диабет	2	3,8	2	6,9	4	4,9
Опухоль	1	1,9	0	0,0	1	1,2
Почечная недостаточность	1	1,9	1	3,4	2	2,4
Печеночная недостаточность	0	0,0	1	3,4	1	1,2
Инфаркт миокарда	1	1,9	2	6,9	3	3,7
Артериальная гипертензия	16	30,2	14	48,3	30	36,6
Сердечная недостаточность	38	71,7	20	69,0	58	70,7

**Примечание.** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 6. Сопутствующая терапия  
Table 6. Concomitant treatment

Препарат	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)		Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)		Все больные (n=82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Сердечно-сосудистые препараты</b>						
Антагонисты альдостерона	31	58,5	7	24,1	38	46,3
Сульфонамиды	27	50,9	8	27,6	35	42,7
Ингибиторы АПФ	7	13,2	4	13,8	11	13,4
Селективные β-адреноблокаторы	8	15,1	2	6,9	10	12,2
Сердечные гликозиды	4	7,6	2	6,9	6	7,3
Блокаторы рецепторов ангиотензина						
• моно	4	7,6	1	3,5	5	6,1
• комби	0	0	3	10,4	3	3,7
Статины	2	3,8	3	10,3	5	6,1
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	2	3,8	2	6,9	4	4,9
Производные бензодиазепина	1	1,9	2	6,9	3	3,7
Фенилалкиламины	0	0	1	3,5	1	1,2
α, β-Адреноблокаторы	1	1,9	0	0	1	1,2
Антиаритмические препараты III класса	0	0	1	3,5	1	1,2
Тиазидные диуретики	1	1,9	0	0	1	1,2
Другие	8	15,1	4	13,8	12	14,6
<b>Средства, влияющие на кровь и процессы кроветворения</b>						
Антагонисты витамина К	18	33,96	11	37,93	29	35,37
Деагреганты	13	24,53	2	6,90	15	18,29
Прямые ингибиторы фактора Ха	2	3,77	3	10,34	5	6,10
Препараты железа	0	0,00	1	3,45	1	1,22
<b>Препараты для улучшения пищеварения и обмена веществ</b>						
Ингибиторы протонной помпы	10	18,87	5	17,24	15	18,29
Магnezия	4	7,55	1	3,45	5	6,10
Сульфонилмочевина	2	3,77	0	0,00	2	2,44
Аминокислоты	1	1,9	0	0,0	1	1,2
Антациды	1	1,9	0	0	1	1,2
Бигуаниды	0	0	1	3,5	1	1,2
Желчегонные	1	1,9	0	0	1	1,2
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	0	0	1	3,5	1	1,2
Ферменты	1	1,9	0	0	1	1,2
Слабительные	1	1,9	0	0	1	1,2
Другие препараты для лечения язвенной болезни и ГЭРБ	1	1,9	0	0	1	1,2
Другие	1	1,9	0	0	1	1,2
<b>Гормональные препараты</b>						
Тиреоидные гормоны	3	5,7	1	3,5	4	4,9
<b>Противомикробные препараты</b>						
Фторхинолоны	1	1,9	0	0	1	1,2
Ингибиторы нейраминидазы	1	1,9	0	0	1	1,2
Другие	0	0	1	3,5	1	1,2
<b>Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты</b>	1	1,9	2	6,9	3	3,7
<b>Бронхолитики: антихолинергические средства</b>	0	0	1	3,5	1	1,2
<b>Ингибиторы карбоангидразы</b>	0	0	1	3,45	1	1,22

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.  
Note. ACE – angiotensin converting enzyme.

**Таблица 7. Частота назначения, количество ингаляций илоprostа на визитах и комплаентность пациентов в исследовании**  
**Table 7. Frequency of prescription, number of inhalations of iloprost on visits and patient compliance in the study**

Показатель	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)	Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)	Все больные (n=82)
<b>Комплаентность</b>			
1-й визит наблюдения, среднее (±CO)	96,9±5,4	49,1±29,1	82,3±27,7
2-й визит наблюдения (заключительный визит), среднее (±CO)	96,6±5,8	46,4±29,9	81,8±28,4
<b>Назначена ли пациенту терапия ингаляционным илоprostом?</b>			
Визит включения, n (%)	Нет	0 (0,0)	0 (0,0)
	Да	53 (100)	82 (100)
1-й визит наблюдения, n (%)	Нет	0 (0,0)	3 (3,7)
	Да	51 (96,2)	73 (89,0)
2-й визит наблюдения (заключительный визит), n (%)	Нет	1 (1,9)	8 (9,8)
	Да	47 (88,7)	62 (75,6)
	Отсутствие данных	1	4
<b>Количество ингаляций илоprostа, среднее (±CO)</b>	Визит включения	6,1±1,2	5,9±1,3
	1-й визит наблюдения	6,2±1,3	6,1±1,3
	2-й визит наблюдения (заключительный визит)	6,3±1,3	6,1±1,3

тов, на заключительном визите – отказ от дальнейшего приема препарата. На рис. 2 представлено распределение пациентов и формирование групп для анализа.

Популяцию исследования составили преимущественно женщины – 63 (76,8%), преобладали пациенты европеоидной расы – 66 (80,5%). Средний возраст больных равнялся 47,6±14,2 (19,0–77,5) годам (табл. 2). Средний рост пациентов в общей группе составил 166,6±9,5 см, масса тела – 72,3±19,9 кг.

Средняя длительность ЛГ в общей группе составила в среднем 3,2±5,7 года (95% ДИ 1,9–4,4). Пациенты из группы с недостаточной комплаентностью имели большую исходную массу тела и были старше комплаентных больных, отмечалась большая доля мужчин (31% против 18,9%).

Табаккурение в анамнезе отрицали 67 (81,7%) пациентов, в прошлом курили 12 (14,6%) пациентов (табл. 3). 74 (90,2%) пациента не употребляли алкоголь, 8 (9,8%) больных указали на употребление алкоголя менее 10 единиц в неделю. Женщины в большинстве случаев имели в анамнезе до 3 беременностей и 2 родов, у большинства наступила менопауза. Барьерным методом контрацепции пользовались 18 (21,9%) пациенток.

Основными методами верификации диагноза являлись ЭхоКГ – у 25 (30,5%) больных и КПОС – у 37 (45,1%) больных (табл. 4).

В анамнезе наиболее часто у пациентов отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы: перенесенный эпизод ТЭЛА отмечался у 29 (35,4%) пациентов, порок сердца – у 12 (14,6%), артериальная гипертензия – у 30 (36,6%), сердечная недостаточность – у 58 (70,7%); табл. 5.

При анализе сопутствующей терапии было показано, что наиболее часто пациенты применяли препараты, принадлежащие к группе сердечно-сосудистых препаратов (классификация АТХ), затем препараты, влияющие на систему крови и метаболизм (табл. 6).

### Анализ первичной переменной интереса

Для данного наблюдательного исследования приверженность считалась высокой (или достаточной), если среднесуточное количество ингаляций и среднесуточная доза находились в пределах 80–120% от назначенных врачом. Если этот показатель выходил за пределы 80–120%, пациент считался не соблюдающим назначения (низкая приверженность). Уровень комплаенса был проанализирован на 1 и 2-м визитах наблюдения на популяции ИТТ. В общей группе приверженность составила 82,3±27,7% (95% ДИ 75,9–88,6), на заключительном – 81,8±28,4% (95% ДИ 74,9–88,7). Группы с достаточной и недостаточной приверженностью составили соответственно

52 (смерть 1 больного наступила до 1-го визита) и 29 пациентов. В группе с достаточной комплаентностью приверженность терапии илоprostом на визите наблюдения составила 96,9±5,4% (95% ДИ 95,4–98,4), на заключительном – 96,6±5,8% (95% ДИ 94,9–98,2). Приверженность терапии илоprostом в группе с недостаточной комплаентностью на 1-м визите составила 49,1±29,1% (95% ДИ 36,5–61,7) и на заключительном визите – 46,4±29,9% (95% ДИ 32,4–60,5); табл. 7.

На визите включения 82 пациентам назначался илоprost в средней суточной дозе 8,0±7,9 мкг (95% ДИ 6,2–9,7), на 1-м визите наблюдения средняя доза составила 7,7±5,5 (95% ДИ 6,4–8,9), на заключительном – 7,2±4,96 мкг (95% ДИ 5,9–8,5). Шестикратные ингаляции на визите включения проводились у 52 (63,4%) пациентов, на 1-м визите наблюдения – у 48 (58,5%) пациентов, на заключительном – у 40 (48,8%) пациентов. Среднее количество ингаляций в общей группе исследования на момент включения составляло 5,9±1,3 (мин.-макс. 4,0–9,0) раза в сутки, на 1-м визите наблюдения – 6,1±1,3 (мин.-макс. 3,0–9,0), на заключительном визите – 6,1±1,3 (мин.-макс. 2,0–9,0).

В обеих группах отмечался перерыв в приеме препарата, к заключительному визиту – у 12 (22,6%) пациентов в группе достаточной приверженности, у 19 (65,5%) – в группе с низкой приверженностью. В целом по популяции исследования перерывы были зарегистрированы у 31 (37,8%) пациента к окончанию наблюдения. Преждевременное прекращение приема препарата отмечалось в исследуемых группах у 7 (8,5%) пациентов к 1-му визиту наблюдения и 17 (20,7%) – к заключительному визиту. Коррекция дозы зарегистрирована у 5 пациентов: 4 (4,9%) к 1-му визиту и 1 (1,2%) – к заключительному визиту. В одном случае отмечалось снижение дозы (с режима приема 5 мг 8 раз в день на 2,5 мг 8 раз в день) в связи с гипотонией и попыткой повышения дозы.

### Анализ вторичных переменных интереса

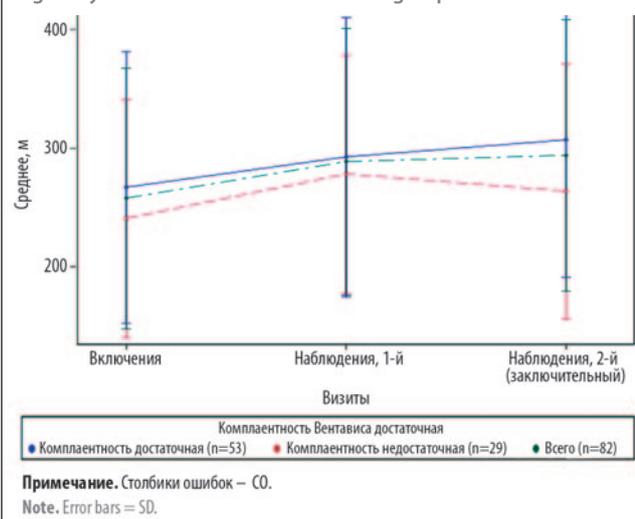
Основными причинами прекращения лечения илоprostом в группе как с высокой, так и низкой приверженностью стали: НЯ, отсутствие препарата, неэффективность, отсутствие желания у пациента принимать препарат. Так, НЯ стали причиной прекращения приема: на 1-м визите наблюдения у 1 (1,9%) пациента в группе с достаточной комплаентностью против 6 (20,7%) пациентов в группе с низкой приверженностью, на заключительном визите – у 3 (5,7%) пациентов против 2 (6,9%). Отсутствие препарата стало причиной прекращения его приема по данным заключительного визита 5 (6,1%) пациентов, из них 1 (1,9%) пациент был в группе с достаточной комплаентностью, 4 (13,8%) пациента – в группе низкой.

**Таблица 8. Результаты оценки Т6МХ в зависимости от визита в группах исследования**  
 Table 8. Results of the 6 MWT evaluation depending on a visit in the studied groups

	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)	Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)	Все больные (n=82)
<b>Д6МХ, м</b>			
Визит включения, среднее (±CO)	266,9±114,2	240,5±100,2	257,7±109,6
1-й визит наблюдения, среднее (±CO)	292,8±117,5	278,2±100,6	288,4±112,1
2-й визит наблюдения (заключительный), среднее (±CO)	307,1±115,4	263,5±107,4	294,1±114,04
<b>Степень одышки по Боргу, баллы</b>			
Визит включения, среднее (±CO)	6,1±3,8	6,9±4,9	6,4±4,2
1-й визит наблюдения, среднее (±CO)	6,0±3,4	6,7±5,2	6,2±4,01
2-й визит наблюдения (заклучительный), среднее (±CO)	6,3±3,6	7,7±5,7	6,7±4,3

**Рис. 3. Динамика Д6МХ в исследуемых группах.**

Fig. 3. Dynamics of D6MWT in the studied groups.



низкой приверженностью лечению. Основными причинами несоблюдения рекомендаций врача стали: административные причины (перебой в лекарственном обеспечении и экономия препарата), подбор терапии (добавление или переход на новый препарат), а также единичные случаи, связанные с НЯ (гипотония) и отсутствием эффекта. В результате анализа количества пропущенных доз и соблюдения рекомендованного режима приема препарата (больше или меньше количество ингаляций от рекомендованных) показано, что пациенты были привержены терапии, назначенной лечащим врачом.

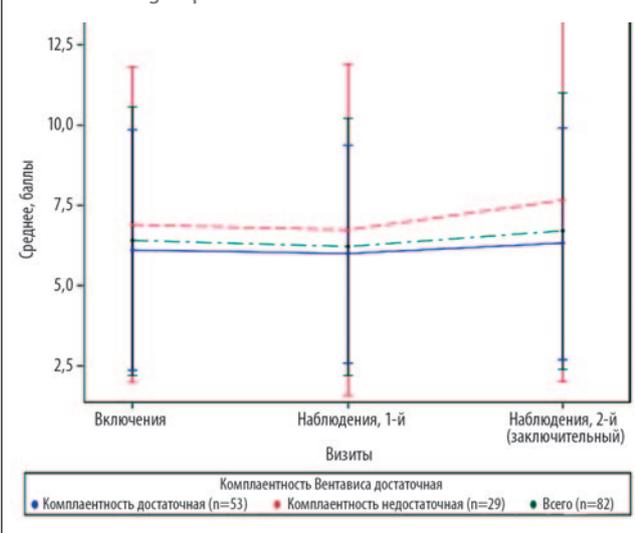
Исследование переносимости физической нагрузки на визите включения показало, что в исследуемой популяции Д6МХ составила 257,7±109,6 м (95% ДИ 233,3–282,1) в группе с достаточной комплаентностью – 266,9±114,2 м (95% ДИ 235,1–298,7) против 240,5±100,2 м (95% ДИ 201,7–279,3) в группе с низкой комплаентностью (табл. 8). На заключительном визите был выявлен существенный прирост Д6МХ в общей группе до 294,1±114,04 м (95% ДИ 266,2–321,9); в группах с достаточной и недостаточной приверженностью – 307,1±115,4 м (95% ДИ 273,2–340,9) против 263,5±107,4 м (95% ДИ 213,2–313,8) соответственно (рис. 3).

На визите включения степень одышки по Боргу по исследуемой популяции в целом составила 6,4±4,2 балла (95% ДИ 5,5–7,3). В группах с достаточной и недостаточной комплаентностью выраженность одышки была сопоставимой – 6,1±3,8 (95% ДИ 5,1–7,1) и 6,9±4,9 балла (95% ДИ 5,0–8,8); см. табл. 8. К заключительному визиту индекс одышки по Боргу в группах с достаточной и недостаточной комплаентностью составил 6,3±3,6 (95% ДИ 5,3–7,4) против 7,7±5,6 (95% ДИ 5,0–10,3), а по популяции исследования в целом 6,7±4,3 балла (95% ДИ 5,7–7,7); рис. 4. Таким образом, в группе с достаточной комплаентностью переносимость физической нагрузки по данным Д6МХ улучшилась при стабильной выраженности одышки, в то время как в группе с недостаточной комплаентностью степень выраженности одышки увеличилась.

При анализе результатов инструментальных исследований было показано, что изменения, характерные для ЛГ, сохранялись в течение 1 года наблюдения. При рентгенографии органов грудной клетки выявлено 86 изменений у 42 (51,2%) пациентов, из них в группе с достаточной комплаентностью – 51 изменение у 27 (50,9%) пациентов, в группе с низкой приверженностью – 35 изменений у 15 (51,7%) пациентов. Наиболее частыми изменениями в общей группе исследования были: признаки ЛГ, которые регистрировались у 21 (25,61%) пациента, из них у 14 (26,42%) – в группе с достаточной комплаентностью; дилатация легочной артерии – у 5 (6,1%) пациентов, из них в группе с достаточной комплаентностью у 4 (7,6%) пациентов, и фиброз легких – у 5 (6,1%) пациентов, из них у 3 (5,7%) пациентов в группе с достаточной комплаентностью. Дилатация правого предсердия выявлялась у 15 (18,3%) пациентов, из них у 8 (15,1%) пациентов в группе с достаточной комплаентностью; дилатация правого желудочка – у 15 (18,3%) пациентов, из них у 8 (15,1%) больных в группе с достаточной комплаентностью. Кардиомегалия наблюда-

**Рис. 4. Динамика степени выраженности одышки по шкале Борга в исследуемых группах.**

Fig. 4. Dynamics of dyspnea severity according to the Borg scale in the studied groups.



Неэффективность препарата была зарегистрирована у 2 (6,9%) пациентов в группе с низкой приверженностью на заключительном визите. Также зарегистрированы единичные случаи, связанные с ценой препарата – 4 (13,8%) пациента и отсутствием желания пациента принимать препарат – 2 (6,9%), последние случаи были зарегистрированы в группе с

**Таблица 9. Расчетное давление в легочной артерии больных ЛГ: данные результатов ЭхоКГ**  
**Table 9. Estimated pressure in the pulmonary artery in patients with PH: data from EchoCG**

СДЛА, мм рт. ст.	Группа с достаточной комплаентностью (n=53)	Группа с недостаточной комплаентностью (n=29)	Все больные (n=82)
Визит включения, среднее (±CO)	82,5±24,1	84,5±34,5	83,2±27,9
1-й визит наблюдения, среднее (±CO)	70,4±28,2	75,7±29,9	72,7±28,8
2-й визит наблюдения (заключительный визит), среднее (±CO)	76,5±26,7	76,8±35,7	76,6±29,7

лась у 5 (6,1%) пациентов, преимущественно в группе пациентов с достаточной комплаентностью – 4 (7,6%).

При спирометрии в исследуемой популяции было выявлено 30 изменений у 13 (15,9%) пациентов, из них в группе с достаточной комплаентностью – 16 изменений у 7 (13,2%) пациентов, в группе с низкой комплаентностью – 14 изменений у 6 (20,7%) пациентов. У пациентов были выявлены признаки дыхательной недостаточности, изменения кривой спирометрии, обструкция дыхательных путей, уменьшение общей емкости легких.

При электрокардиографии (ЭКГ) на визите включения патологические изменения были выявлены у 72 (87,8%) пациентов, на заключительном визите – у 60 (73,2%) больных. В большинстве случаев изменения, выявленные при включении пациентов в исследование [138 изменений у 72 (87,80%) пациентов], были связаны с кардиальной патологией [106 изменений у 65 (79,3%) пациентов]. В 37 (45,1%) случаях установлена гипертрофия правого желудочка, из них в группе комплаентных пациентов – у 23 (43,4%); блокада правой ножки пучка Гиса выявлялась у 13 (15,9%) пациентов, из них у 6 (11,3%) – в группе комплаентных пациентов; правожелудочковая сердечная недостаточность – у 12 (14,6%) пациентов; гипертрофия правого предсердия и увеличение правого желудочка – у 8 (15,1%). Кроме того, у пациентов выявлялось отклонение электрической оси сердца и инверсия T.

На визите включения ЭхоКГ была проведена всем пациентам, на заключительном визите – 68 (82,9%) больным. Патологические изменения выявлялись у 68 (82,9%) и 57 (69,5%) пациентов, соответственно, на визите включения и заключительном визите. При ЭхоКГ тромбы в полостях сердца были выявлены на визите включения у 1 пациента в группе пациентов с недостаточной комплаентностью, на 1-м визите наблюдения – у 3 пациентов: у 1 пациента в группе с достаточной комплаентностью и 2 пациентов в группе с недостаточной комплаентностью.

Систолическое ДЛА (СДЛА) на момент включения в общей группе было 83,2±27,9 мм рт. ст. (95% ДИ 77,1–89,4), в группах комплаентных и некомплаентных пациентов – 82,5±24,1 (95% ДИ 75,9–89,1) и 84,5±34,5 (95% ДИ 71,4–97,6) соответственно (табл. 9). На заключительном визите отмечалось снижение ДЛА во всех группах и по популяции в целом. СДЛА в общей группе несколько снизилось до 76,6±29,7 мм рт. ст. (95% ДИ 69,4–83,8), в группе комплаентных и некомплаентных пациентов – до 76,5±26,7 мм рт. ст. (95% ДИ 68,6–84,5) и 76,8±35,7 мм рт. ст. (95% ДИ 69,4–83,8) соответственно. Существенной динамики фракции выброса не отмечалось.

КПОС при включении в исследование была выполнена 51 (62,2%) пациенту, на заключительном визите – только 6 (7,3%) больным. На визите включения по когорте в целом определялись следующие гемодинамические показатели: срДЛА – 58,0±19,4 мм рт. ст. (95% ДИ 52,5–63,4); давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) – 8,5±4,58 мм рт. ст. (95% ДИ 7,1–9,8); давление в правом предсердии (ДПП) – 10,7±7,7 мм рт. ст. (95% ДИ 7,7–13,7); ЛСС – 9,5±5,2 ед. Вуда (95% ДИ 7,9–11,1). В связи с единичными данными, полученными на визитах, оценить динамику показателей на фоне терапии илопростом, основываясь на данном инвазивном методе обследования, не представлялось возможным.

В результате оценки качества жизни по шкале SF-12 было показано, что на визите включения средний балл в группе ком-

плаентных пациентов равнялся 30,8±7,7 (95% ДИ 28,6–32,9), на заключительном визите увеличился до 35,1±9,3 балла (95% ДИ 32,4–37,8). В группе некомплаентных пациентов на визите включения в исследование средний балл был 27,7±5,1 (95% ДИ 25,7–29,7), к заключительному визиту он существенно не изменился – 31,6±8,5 балла (95% ДИ 27,8–35,3). Подобная динамика была выявлена при оценке психического компонента: в группе пациентов с достаточной комплаентностью на момент включения в исследование средний балл составил 41,7±10,6 (95% ДИ 38,8–44,6) и увеличился к заключительному визиту до 46,3±10,9 (95% ДИ 43,2–49,5), а в группе с недостаточной комплаентностью – 40,6±11,4 (95% ДИ 36,2–45,0) и 40,2±11,7 балла (95% ДИ 34,9–45,4) на визите включения и заключительном визите соответственно.

За время исследования было зарегистрировано 64 НЯ у 20 (24,4%) пациентов, в большинстве случаев они были связаны с респираторной, торакальной, медиастинальной и нервной системой, общими расстройствами. 37 НЯ у 14 (17,1%) пациентов были связаны с приемом препарата, в 27 случаях у 10 (12,2%) пациентов связи с приемом препарата отмечено не было. В 23 случаях у 11 (13,4%) пациентов доза не менялась, в 20 случаях у 7 (8,5%) пациентов препарат был отменен, 9 НЯ у 2 (2,4%) пациентов привели к снижению дозы илопроста. К окончанию наблюдения 35 НЯ у 13 (15,9%) пациентов разрешились, 16 НЯ у 7 (8,5%) пациентов продолжились, 12 НЯ у 4 (4,9%) были в статусе разрешения, статус исхода 1 НЯ у 1 (1,2%) пациента остался неуточненным.

Наиболее частыми НЯ, связанными с респираторной, торакальной и медиастинальной системами, были: кашель – 8 случаев у 8 (9,8%) пациентов, 3 случая дисфонии у 3 (3,7%) пациентов и по одному случаю асфиксии, кровохарканья, заложенности носа и боли в горле. Частыми НЯ, связанными с нервной системой, были: головная боль – 5 случаев у 5 (6,1%) пациентов, 4 случая головокружения – у 4 (4,9%) больных и 3 случая синкопального состояния у 3 (3,7%) больных. НЯ, связанные с общими расстройствами, характеризовались 3 случаями астении у 3 больных и 2 случаями отека у 2 (2,4%) больных. Было зарегистрировано 24 случая СНЯ у 17 (20,7%) пациентов, из них 17 СНЯ у 11 (37,9%) пациентов произошли в группе некомплаентных пациентов. Большая часть СНЯ были связаны с кардиальной системой – 12 случаев у 12 (14,6%) пациентов, 5 СНЯ с респираторной, торакальной и медиастинальной системой – у 4 (4,9%), по 2 случая с общими нарушениями – у 2 (2,4%) и гепатобилиарными нарушениями – 2 (2,4%) пациентов, 2 СНЯ были связаны с инфекцией и инвазией и 1 – с обследованием. Все случаи не были связаны с приемом исследуемого препарата, доза илопроста оставалась прежней в 8 случаях СНЯ у 5 (6,1%) пациентов, в 1 случае у 1 (1,2%) пациента прием препарата был приостановлен и еще в 1 случае препарат был отменен у 1 (1,2%) пациента. В 8 случаях у 6 (7,3%) пациентов какие-либо меры коррекции дозы илопроста не применялись, в случаях 6 СНЯ у 5 (6,1%) пациентов информация о предпринятых мерах отсутствовала. 13 СНЯ у 11 (13,4%) пациентов закончились летальным исходом, 4 СНЯ у 4 (4,9%) пациентов разрешились, 3 СНЯ у 2 (2,4%) пациентов находились на стадии разрешения и 4 СНЯ у 2 (2,4%) на момент окончания наблюдения продолжались (табл. 10, 11).

В качестве терапии НЯ в исследовании в единичных случаях использовались препараты следующих групп: ингибиторы протонной помпы (для терапии тошноты и эрозивного гастрита по

Таблица 10. Обобщенные данные по НЯ в зависимости от связи с препаратом и исходами  
Table 10. Gross data on AE depending on a link with the drug and outcomes

	Пациенты, n (%) / События, n		
	комплаентность достаточная (n=53)	комплаентность недостаточная (n=29)	всего (n=82)
Все	7 (13,21)/13	13 (44,83)/51	20 (24,39)/64
<b>Причинно-следственная связь с препаратом</b>			
Да	4 (7,55)/5	10 (34,48)/32	14 (17,07)/37
Нет	4 (7,55)/8	6 (20,69)/19	10 (12,20)/27
<b>Меры в отношении</b>			
Доза не изменена	5 (9,43)/6	6 (20,69)/17	11 (13,41)/23
Отменена	0 (0,00)/0	7 (24,14)/20	7 (8,54)/20
Не применимо	3 (5,66)/6	2 (6,90)/4	5 (6,10)/10
Доза снижена	0 (0,00)/0	2 (6,90)/9	2 (2,44)/9
Неизвестно	1 (1,89)/1	0 (0,00)/0	1 (1,22)/1
Приостановлена	0 (0,00)/0	1 (3,45)/1	1 (1,22)/1
<b>Исход</b>			
Прекратилось, разрешилось	3 (5,66)/4	10 (34,48)/31	13 (15,85)/35
Не прекратилось, не разрешилось	3 (5,66)/4	4 (13,79)/12	7 (8,54)/16
Прекращается, разрешается	1 (1,89)/5	3 (10,34)/7	4 (4,88)/12
Неизвестно	0 (0,00)/0	1 (3,45)/1	1 (1,22)/1

Таблица 11. Обобщенные данные по СНЯ  
Table 11. Gross data on SAE

	Пациенты, n (%) / События, n		
	комплаентность достаточная (n=53)	комплаентность недостаточная (n=29)	всего (n=82)
Любое	6 (11,32)/7	11 (37,93)/17	17 (20,73)/24
<b>Связь</b>			
Нет	6 (11,32)/7	11 (37,93)/17	17 (20,73)/24
<b>Меры</b>			
Не применимо	2 (3,77)/2	4 (13,79)/6	6 (7,32)/8
Доза не изменена	3 (5,66)/4	2 (6,90)/4	5 (6,10)/8
Неизвестно	1 (1,89)/1	4 (13,79)/5	5 (6,10)/6
Отменена	0 (0,00)/0	1 (3,45)/1	1 (1,22)/1
Приостановлена	0 (0,00)/0	1 (3,45)/1	1 (1,22)/1
<b>Исход</b>			
Летальный исход	4 (7,55)/4	7 (24,14)/9	11 (13,41)/13
Прекратилось, разрешилось	2 (3,77)/2	2 (6,90)/2	4 (4,88)/4
Не прекратилось, не разрешилось	0 (0,00)/0	2 (6,90)/4	2 (2,44)/4
Прекращается, разрешается	1 (1,89)/1	1 (3,45)/2	2 (2,44)/3

1 случаю); препараты желчных кислот (гепатит); ферменты (тошнота); другие препараты для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – ГЭРБ (эрозивный гастрит); фторхинолоны (пневмония); сердечные гликозиды (ЛГ).

В ходе наблюдения не было обозначено НЯ особого интереса. С целью характеристики частоты встречаемости НЯ был определен порог 10% от всех НЯ в качестве значимого явления. В данном исследовании НЯ не достигли порога 10%, в связи с чем показана достаточная безопасность приема препарата.

### Обсуждение

ЛГ – тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, при которой повышение ЛСС и ДЛА приводит к перегрузке правого желудочка и, как следствие, развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. В спектре современной специфической терапии ЛАГ дериваты ПЦ – простаноиды занимают особое место: они рекомендованы, как правило, для лечения тяжелых больных ФК III и IV (ВОЗ) [1, 4, 5]. Терапия эпипростенолом из класса простаноидов требует проведения постоянной внутривенной инфузии, вследствие чего повышается риск инфекционных и тромботических осложнений [2]. Благоприятный профиль безопасности и эффективности терапии илопростом реализуется за счет многократных ингаляций препарата через небулайзер, что позволяет избежать по-

тенциальных рисков, связанных с необходимостью применения внутривенного катетера [6, 8].

Для достижения эффективности лечения чрезвычайно важно тщательное соблюдение пациентами рекомендованного режима лечения – ингаляции 6–9 раз в день (2,5–5,0 мкг). Использование специального медицинского оборудования (небулайзера) и многократность рекомендованной дозы не всегда удобны для пациентов и, как следствие, могут влиять на эффективность лечения. Поэтому основной целью исследования IVENT было изучение приверженности пациентов ингаляционной терапии илопростом – препаратом Вентавис в условиях реальной клинической практики.

В исследовании приняли участие 17 врачей в 16 центрах 14 городов России. Результаты статистического анализа суммированы для всей популяции исследования и для групп с различной приверженностью терапии. Описательные данные представлены по популяции безопасности, в которую вошли 82 пациента. В основу разделения на группы положена номинальная шкала, заявленная как «высокая приверженность» и «низкая приверженность». Учитывая цели исследования, эта первичная переменная рассматривается как бинарная конечная точка. Таким образом, описание популяции и исходных данных представлены для подгрупп с учетом фактора комплаентности и популяции ИТ в качестве характеристики популяции исследования.

В данном наблюдательном исследовании приверженность считалась высокой (или достаточной), если среднесуточное число ингаляций и среднесуточная доза находились в пределах 80–120% от назначенных врачом. Если этот показатель выходил за пределы 80–120%, пациент считался не соблюдающим назначения (низкая приверженность).

В ходе исследования анализировался целый ряд временных факторов: число дней, в течение которых пациенты не принимали никакой лекарственной терапии; число полных ингаляционных доз по отношению к общему числу ингаляций в день; число пропущенных от рекомендованного количества доз в день; количество реально вдыхаемых доз в день по сравнению с количеством, рекомендованным лечащим врачом или рекомендованным в инструкции к препарату. Для изучения указанных факторов было проведено исследование с целью оценки соответствия лечения рекомендациям врача у пациентов с ЛГ, а также оценки изменения качества жизни пациента в зависимости от степени соблюдения рекомендуемого режима лечения.

В настоящем исследовании на момент включения у пациентов преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: у 35,4% пациентов был зарегистрирован эпизод ТЭЛА, у 14,6% – порок сердца, у 36,6% – артериальная гипертония. У большинства больных (70,7%) на момент включения отмечались признаки сердечной недостаточности. Среди многообразия форм ЛГ в современной клинической классификации выделяется 5 групп: ЛАГ, ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца, ЛГ в результате заболеваний легких или хронической гипоксемии, ЛГ в результате перенесенной ТЭЛА и ЛГ смешанного генеза [1, 2]. Основными методами верификации на момент включения в исследование явились ЭхоКГ у 30,5% больных и КПОС у 45,1% больных.

На визите включения 82 пациентам был назначен Вентавис со среднесуточной дозой 8,0±7,9 мкг (95% ДИ 6,2–9,7), на 1-м визите наблюдения – 7,7±5,5 (95% ДИ 6,4–8,9), на заключительном – 7,2±4,96 мкг (95% ДИ 5,9–8,5). Обычно в начале первая ингаляционная доза илопроста должна составлять 2,5 мкг, которая доставляется через мундштук небулайзера [6, 7]. Для ингаляции илопроста готовый к применению раствор назначается с помощью небулайзера. При хорошей переносимости дозу илопроста следует увеличить до 5 мкг и поддерживать ее при последующих ингаляциях. При плохой переносимости следует уменьшить дозу до 2,5 мкг. Для ингаляций препарата Вентавис подавляющее число больных использовали небулайзер производства компании ОМРОН. В клинической практике для ингаляционного назначения илопроста используются различные небулайзеры, обеспечивающие доставку препарата через мундштук в дозе 2,5 мкг или 5 мкг в течение периода времени приблизительно от 4 до 10 мин [6]. Масс-медианный аэродинамический диаметр частиц аэрозоля должен составлять 1–5 мкм. Стандартные небулайзеры (компрессоры) или ультразвуковые небулайзеры – это системы постоянного потока, постоянно генерирующие аэрозоль [7]. У пациентов с различными моделями дыхания отмечается вариабельность получаемой дозы. Это может быть допустимо для препаратов с широким терапевтическим окном (например, альбутерол и ипратропия бромид). Илопрост – мощный аналог ПЦ, имеющий узкий терапевтический индекс, поэтому соблюдение его точного и воспроизводимого дозирования крайне важно для обеспечения безопасности и эффективности препарата.

Ингаляционное назначение илопроста в виде аэрозоля способствует селективному поступлению активной субстанции в высоких дозах в легкие, а также системному эффекту путем легкой абсорбции [6, 8]. Часто из-за прямого локального эффекта препарата в легком требуется значительно более низкая его доза, чем при системном назначении. Для эффективности ингаляционной терапии активная субстанция должна достигать терминальных бронхиол и альвеол.

В исследовании IVENT в большинстве случаев ингаляции проводились шестикратно: на визите включения – у 63,4% па-

циентов, на 1-м визите наблюдения – у 58,5% и на заключительном – у 48,8%. Среднее количество ингаляций по популяции исследования составляло 5,9±1,3 мкг, на 1-м визите – 6,1±1,3, на заключительном – 6,1±1,3, что соответствует рекомендациям. Ингаляции илопроста следует проводить от 6 до 9 раз в день в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата [6–8]. Продолжительность сеанса ингаляции составляет 4–10 мин в зависимости от типа небулайзера и дозы препарата, доставляемой через мундштук.

В обеих группах исследования отмечался перерыв в приеме препарата, к заключительному визиту у 12 (22,6%) пациентов в группе достаточной приверженности, у 19 (65,5%) пациентов – в группе с низкой приверженностью. В целом по популяции исследования перерывы зарегистрированы у 37,8% пациентов к окончанию наблюдения. Преждевременное прекращение приема препарата отмечалось в исследуемых группах у 8,5% пациентов к 1-му визиту наблюдения и 20,7% – к заключительному визиту. Коррекция дозы зарегистрирована у 4,9% к 1-му визиту и 1,2% – к заключительному. В одном случае отмечалось снижение дозы (с режима приема 5 мг 8 раз в день на 2,5 мг 8 раз в день) в связи с гипотонией и с попыткой повышения дозы.

Анализ комплаентности проводился на популяции ИТТ (по данным 1-го визита наблюдения и заключительного визита). По результатам анализа группу с достаточной комплаентностью составили 53 пациента, и группу с недостаточной комплаентностью – 29 пациентов. Приверженность по популяции исследования на 1-м визите составила 82,3±27,7%, на заключительном – 81,8±28,4%; в группе с достаточной комплаентностью на 1-м визите наблюдения составила 96,9±5,4% и на заключительном – 96,6±5,8%; в группе с недостаточной комплаентностью на 1-м визите – 49,1±29,1%, на заключительном – 46,4±29,9%.

Одной из задач исследования было определить причины низкой приверженности. Основными причинами прекращения приема препарата в подгруппах как с высокой, так и с низкой приверженностью стали: НЯ, отсутствие препарата, неэффективность, отсутствие желания у пациента принимать препарат. Так, НЯ стали причиной прекращения приема: на 1-м визите наблюдения у 1,9% пациентов в группе с достаточной комплаентностью против 20,7% пациентов в группе с низкой приверженностью; на заключительном визите – у 5,7% пациентов против 6,9%. Отсутствие препарата стало причиной прекращения приема препарата по данным заключительного визита у 6,1% пациентов, из них 1 (1,9%) пациент был в группе с достаточной комплаентностью, 4 (13,8%) пациента в группе с низкой. Неэффективность препарата была зарегистрирована у 6,9% пациентов в группе с низкой приверженностью на заключительном визите. Также зарегистрированы единичные случаи, связанные со стоимостью препарата (13,8% пациентов) и отсутствием желания пациента принимать препарат – (6,9%), последние случаи были зарегистрированы в группе с низкой приверженностью лечению.

При анализе причин несоблюдения предписания врача основными причинами стали: административные причины (перебои в лекарственном обеспечении, экономия препарата), подбор терапии (добавление или переход на новый препарат), а также единичные случаи, связанные с побочным явлением (гипотония) и отсутствием эффекта. Проведенный анализ количества пропущенных доз и соблюдения рекомендованного режима приема препарата (большее или меньшее количество ингаляций от рекомендованных) показал, что пациенты были привержены терапии, назначенной лечащим врачом.

В задачи исследования входило описание влияния препарата на выраженность одышки, оцениваемой по 10-балльной шкале Борга, и переносимость физической нагрузки, оцениваемой при помощи 6мМХ. В группе с достаточной комплаентностью к 1 году наблюдения выраженность одышки оставалась стабильной, в то время как в группе с недостаточной комплаентностью она увеличилась. В группе с достаточной комплаентностью к

лечению илопростом переносимость физической нагрузки существенно увеличилась по оценке динамики ДБМХ.

При оценке данных инструментального обследования для оценки структурных изменений в легких проводилась рентгенография органов грудной клетки, функции легких – спирометрия, для исследования гемодинамики – ЭхоКГ и КПОС. На визите включения рентгенографическое исследование в исследуемой популяции было проведено у 91,5% больных, на заключительном визите – у 63,4% больных. Патологические изменения были выявлены у 51,2% пациентов на этапе включения в исследование. Наиболее частыми изменениями по популяции исследования были признаки ЛГ (25,6%), дилатация легочной артерии (6,1%), легочный фиброз (6,10%) без достоверных различий между группами с достаточной и низкой комплаентностью.

При спирометрии у пациентов выявлялись дыхательная недостаточность, обструкция дыхательных путей, уменьшение общей емкости легких, изменения кривой спирометрии.

На визите включения ЭхоКГ была проведена всем пациентам, на заключительном – у 82,9% пациентов. Патологические изменения были выявлены у большинства пациентов (82,9%), на заключительном визите – у 69,5% больных. При ЭхоКГ у части больных были выявлены тромбы в полостях сердца на визите включения и к 1-му визиту наблюдения. Значительное повышение СДЛА отмечалось у всех больных, включенных в исследование. На заключительном визите существенное снижение СДЛА достигалось в обеих группах и по популяции в целом. Исследование гемодинамических параметров при КПОС на визите включения выявило типичную картину в виде значительного повышения срдЛА, ДПП, ЛСС при нормальном уровне ДЗЛА. В связи с единичными данными к заключительному визиту оценить динамику показателей не представлялось возможным. В плацебо-контролируемом РКИ AIR-1 у больных с ЛАГ и ХТЭЛГ илопрост в разовой дозе 2,5–5 мкг 6–9 раз (медиана суточной дозы 30 мкг) по сравнению с плацебо приводил к существенному уменьшению ЛСС [8].

ЭКГ при включении пациентов в исследование было выполнено всем пациентам (100,0%), на заключительном визите наблюдения – 84,1%. Патологические изменения на визите включения были выявлены у подавляющего большинства пациентов (87,8%), на заключительном – у 73,2% пациентов. У больных в исследовании выявлялись типичные изменения на ЭКГ: у 45,1% пациентов – гипертрофия правого желудочка, у 15,9% – блокада правого пучка Гиса, у 14,6% – правожелудочковая недостаточность. Типичные изменения на ЭКГ, выявленные при включении пациентов, сохранялись и на заключительном визите.

Одной из задач исследования было оценить уровень жизни в зависимости от степени комплаентности на основании изменения среднего балла по шкале SF-12. Оценка среднего балла физического функционирования показала прирост среднего балла по показателю как физического самочувствия, так и психического здоровья в группе пациентов, комплаентных к лечению, что согласуется с результатами РКИ AIR [8].

За время исследования НЯ зарегистрированы у 24,4% пациентов, в большинстве случаев они были связаны с респираторной, торакальной и медиастинальной системой, нервной системой и общими расстройствами. Наиболее частыми НЯ были: кашель (9,8% пациентов), дисфония (3,7%), головная боль (6,1%), головокружение (4,9%) и синкопе (3,7%).

Известно, что терапия илопростом характеризуется хорошей переносимостью благодаря селективному поступлению в легкие. Потенциальные побочные эффекты связаны с вазодилатирующим действием препарата или могут возникать как местная реакция на ингаляцию (кашель) [1, 6, 13]. Наиболее частыми побочными эффектами, наблюдавшимися в клинических исследованиях, были кашель, приливы и боль в челюсти (тризм). Как правило, они чаще наблюдаются в начале терапии и в большинстве случаев оцениваются как слабо выраженные и проходящие.

В настоящем исследовании только у 17,1% пациентов НЯ были связаны с приемом препарата. У 13,4% пациентов доза илопроста не менялась, у 2,4% пациентов – снижалась, у 8,5% пациентов препарат был отменен. К окончанию наблюдения у 15,9% пациентов НЯ полностью разрешились.

В исследовании IVENT СНЯ были зарегистрированы у 20,7% пациентов, из них 17 СНЯ у 37,9% в группе некомплаентных пациентов. Большинство СНЯ были связаны с сердечно-сосудистой системой (14,6%), с респираторной, торакальной и медиастинальной системами (4,9%), общими нарушениями (2,4%) и гепатобилиарными нарушениями (2,4%). По объединенным результатам клинических исследований II и III фазы и пострегистрационных наблюдательных программ показано, что наиболее серьезными НЯ были гипотония, кровотечения и бронхоспазм [7, 13]. Все случаи в данном исследовании не были связаны с исследуемым препаратом, доза препарата оставалась прежней (6,1%), в 1 (1,2%) случае ингаляции были приостановлены и еще в 1 (1,2%) случае – отменены. В 8 случаях у 6 (7,3%) пациентов какие-либо меры не применялись, и в 6 СНЯ у 5 (6,10%) пациентов информация о предпринятых мерах отсутствует. 13 СНЯ у 11 (13,4%) пациентов закончились летальным исходом, 4 СНЯ у 4 (4,9%) пациентов разрешились, 3 СНЯ у 2 (2,4%) пациентов – в стадии разрешения и 4 СНЯ у 2 (2,4%) на момент окончания наблюдения продолжались. Учитывая изучаемую популяцию исследования – пациенты с ЛГ, данные СНЯ являются ожидаемыми, уровень летальности (13,4%) соответствует статистическим данным [1, 2].

В ходе данного наблюдения не было НЯ, которые являлись бы предметом особого интереса. С целью характеристики частоты встречаемости НЯ был определен порог 10% от всех НЯ в качестве значимого явления. НЯ в исследовании IVENT не достигли порога 10%, что указывает на достаточную безопасность лечения препаратом Вентавис.

#### Ограничения

Методы описательной статистики, предположения и подходы к проведению анализа в данной наблюдательной программе были основаны на наиболее часто применяющихся статистических методах. В целом интерпретация результатов, в том числе степень достоверности, включала определение степени и возможности отклонения. С учетом неинтервенционного характера исследования некоторые данные отсутствовали и не заменялись. Основным критерием оценки был прием препарата. В связи с этим анализ проводился по фактически полученным данным.

#### Интерпретация

Исследование продемонстрировало, что комплаентность является важным фактором в терапии. В группе пациентов с высокой приверженностью терапии было показано: уменьшение выраженности одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, повышение качества жизни пациентов. Таким образом, в результате исследования продемонстрирован основной симптоматический эффект илопроста при соблюдении режима лечения.

#### Обобщаемость

Источником данных для анализа служили ИРК и опросники, которые пациенты заполняли на визитах наблюдения, проводившихся в условиях рутинной клинической практики. Отобранная популяция больных соответствовала критериям включения и исключения. В исследовании отмечались отклонения от протокола, связанные, в основном, с отсутствием данных. С учетом неинтервенционного характера исследования данные для анализа являются валидными, поскольку полученный объем данных позволил корректно провести статистический анализ.

В заключение следует отметить – настоящее исследование продемонстрировало, что достаточная комплаентность является важнейшим фактором для достижения эффективности ингаляционной терапии илопростом. В группе пациентов с

высокой приверженностью лечению препаратом Вентавис удалось достичь уменьшения выраженности одышки, повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни пациента (как физического, так и психического компонентов здоровья). Таким образом, в результате исследования IVENT продемонстрирован основной симптоматический эффект препарата при соблюдении режима приема, а также показана достаточная безопасность приема препарата. В общей популяции исследования в условиях реальной клинической практики была показана достаточная приверженность терапии препаратом Вентавис. Учитывая наблюдательный характер исследования, данные следует интерпретировать с осторожностью.

**Раскрытие интереса.** Исследование IVENT (NCT01971450) спонсировалось компанией АО «Байер». Публикация результатов исследования происходила, главным образом, в соответствии с требованиями Good Publication Practice – 3 (2015 г.), а также основываясь на рекомендациях по публикации результатов наблюдательных исследований STROBE (2007 г.) и RECORD (2015 г.). Компания АО «Байер» не финансировала процесс/результат написания статьи и не выплачивала гонорар авторам; осуществлялась только техническая редакция настоящей публикации. Компания АО «Байер» предоставляла отчет по наблюдательному исследованию IVENT (NCT01971450) от 6 декабря 2018 г., а также иные материалы исследования.

#### Вклад исследователей и персонала исследования

Выражается благодарность членам научно-консультативного совета исследования: академику РАН, профессору, доктору медицинских наук И.Е. Чазовой; члену-корреспонденту РАН, профессору, доктору медицинских наук С.Н. Авдееву; кандидату медицинских наук А.В. Волкову; кандидату медицинских

наук Н.А. Царевой; кандидату медицинских наук К.В. Мершину. Авторы настоящей публикации и главный исследователь выражают благодарность исследователям IVENT (NCT01971450): А.Н. Быкову (ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург), М.В. Баталиной (ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург), О.М. Моисеевой (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург), К.И. Иванову (ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 Национальный центр медицины», Якутск), А.И. Давлетбаевой (ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», Уфа), С.А. Помосову (БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», Ижевск), О.Э. Яковлевой (ГБУЗ «Челябинский областной кардиологический диспансер», Челябинск), М.Ф. Киняйкину (ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1», Владивосток), Т.М. Коломейцевой (ГУЗ «Городская больница №13 г. Тулы», Тула), Д.Ю. Платонову (ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», Тверь), А.В. Нохрину (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово), А.В. Волкову (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва), Н.А. Царевой (ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России», Москва), П.И. Павлову (БУ Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары), Д.В. Ополонскому (БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», Ижевск), В.М. Лойфману (КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск), а также персоналу исследования компании АО «Байер» и исследовательской организации ООО «Лиганд ресерч». Профессиональные медицинские писатели не привлекались.

## Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9: 4–23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Therapeutic Archive. 2014; 9: 4–23 (in Russian).]
2. Galie N, Humbert M, Vachiery J et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016; 37: 67–119.
3. Валиева З.С., Валеева Э.Г., Глухова С.И. и др. Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 4: 62–7. [Valieva Z.S., Valeeva E.G., Glukhova S.I. et al. Razrabotka skrininogovo oprosnika dlia uluchsheniia ranni diagnostiki legochnoi arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2014; 4: 62–7 (in Russian).]
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Проблемы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Тихоокеанский мед. журн. 2017; 4 (70): 6–16. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Problemy diagnostiki i lecheniia khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Tikhookeanskii med. zhurn. 2017; 4 (70): 6–16 (in Russian).]
5. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 46–65. [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 (in Russian).]
6. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Илопрост – ингаляционный аналог простаглицина для лечения больных легочной гипертензией. Системные гипертензии. 2011; 8 (4): 57–63. [Martyniuk T.V., Chazova I.E. Iloprost – inhalatsionnyi analog prostatsiklina dlia lecheniia bol'nykh legochnoi gipertenziei. Systemic Hypertension. 2011; 8 (4): 57–63 (in Russian).]
7. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М: Практика, 2015. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. Legochnaia gipertenziia. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian).]
8. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322–9.
9. Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. Respir Med 2010; 104: 731–40.
10. 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.
11. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени рабочей группы по разработке и подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). Терапевтический архив. 2016; 88 (10): 63–74. [Chazova I.E., Martyniuk T.V. ot imeni rabochei gruppy po razrabotke i podgotovke teksta Rossiiskikh rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii (II chast'). Therapeutic Archive. 2016; 88 (10): 63–74 (in Russian).]
12. Вентавис. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вентавис. Регистрационный номер: ЛСР-005775/10 (от 15.03.2018). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=511c65f9-2b5f-447b-b6c7-276cdf19c6d8&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=511c65f9-2b5f-447b-b6c7-276cdf19c6d8&t=) [Ventavis. Instruksiiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Ventavis. Registratsionnyi nomer: LSR-005775/10 (ot 15.03.2018). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=511c65f9-2b5f-447b-b6c7-276cdf19c6d8&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=511c65f9-2b5f-447b-b6c7-276cdf19c6d8&t=) (in Russian).]
13. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М: Медицинское информационное агентство, 2018. [Martyniuk T.V. Legochnaia gipertenziia: diagnostika i lechenie. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018 (in Russian).]
14. Отчет по наблюдательному исследованию IVENT (NCT01971450) от 6 декабря 2018 года. [Otchet po nabludatel'nomu issledovaniui IVENT (NCT01971450) ot 6 dekabria 2018 goda. (in Russian).]

## Информация об авторе / Information about the author

**Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф. каф. кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им Н.А. Пирогова». E-mail: [trukhiniv@mail.ru](mailto:trukhiniv@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

**Tamila V. Martynyuk** – D. Sci. (Med.), A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [trukhiniv@mail.ru](mailto:trukhiniv@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.06.2019