

*На правах рукописи*

Резухина Елизавета Алексеевна

**КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ  
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИМЕНЕНИИ  
АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ПРОСТАЦИКЛИНА СЕЛЕКСИПАГА, У  
БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ**

3.1.20 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Мартынюк Тамила Витальевна**

**Официальные оппоненты:**

**Дупляков Дмитрий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова».

**Черногринов Игорь Евгеньевич** – доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 7 (Отделение хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России).

**Защита диссертации состоится** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

**Автореферат разослан** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Внедрение в клиническую практику современной патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) привело к значительному снижению смертности: годовая выживаемость больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) возросла с 68% до 84% [Galie N., 2016; Мартынюк Т.В., 2018]. Целью терапии ЛАГ является достижение низкого риска смертности (<5% в течение года) по комплексу определяющих прогноз функциональных и гемодинамических показателей [Чазова И.Е., 2024]. В современных рекомендациях обозначена обязательная оценка тяжести пациентов как при установлении диагноза ЛАГ, так и при динамическом наблюдении каждые 3-6 месяцев с определением риска смертности [Humbert M., 2022; Чазова И.Е., 2024].

По данным регистров разработаны модели оценки риска смертности у больных ЛАГ с помощью панели параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, эхокардиографии (ЭхоКГ), уровня биомаркеров. В российских рекомендациях используется шкала оценки риска, адаптированная из рекомендаций европейского общества кардиологов 2022 года [Humbert M., 2022; Чазова И.Е., 2024].

Для оптимизации медикаментозного влияния на сигнальный путь простаглицлина (ПЦ) создан селективный агонист IP рецепторов ПЦ, изученный в рандомизированном клиническом исследовании GRIPHON: применение селексипага в различных режимах ЛАГ-специфической терапии обеспечило сопоставимую эффективность с увеличением периода до наступления первичной конечной точки (ухудшение ЛАГ/смерть) на 40% (OR = 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78;  $p < 0,001$ ) [Sitbon O., 2015]. В 2019 г. селексипаг зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с ЛАГ II-IV функционального класса (ФК) (ВОЗ) с целью замедления прогрессирования заболевания [Чазова И.Е., 2024].

Таким образом, требуется разработка оптимальной для российской практики модели стратификации риска больных ЛАГ и изучение новых подходов к выбору терапии ЛАГ с применением селексипага в составе комбинированной терапии на основании комплексной оценки результатов с помощью современных методов диагностики и поиска новых предикторов течения ЛАГ.

**Цель исследования.** Изучить влияние терапии агонистом рецепторов простаглицлина селексипагом в составе различных схем комбинированной терапии ЛАГ

на клинико-функциональный и гемодинамический статус пациентов, частоту клинического ухудшения ЛАГ в зависимости от этиологии и схемы терапии.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ клинико-демографических показателей, гемодинамического и функционального статуса впервые выявленных больных с ЛАГ различной этиологии в зависимости от профиля риска смертности с применением доступных шкал и дать комплексную характеристику группы с показаниями к назначению агониста рецепторов простаглицина селексипага.

2. Сопоставить динамику клинико-функциональных и гемодинамических показателей, параметров ремоделирования сердца у пациентов с ЛАГ различной этиологии в результате применения комбинированной специфической терапии, включающей селексипаг при назначении в течение 6 и 12 месяцев.

3. Сопоставить эффективность селексипага в составе различных схем двойной и тройной комбинированной терапии у больных ЛАГ.

4. Провести сравнительный анализ гемодинамического и функционального статуса, уровня биомаркеров у пациентов с ЛАГ различного риска в результате применения комбинированной специфической терапии, включающей селексипаг.

5. Провести анализ частоты нежелательных событий и выживаемости больных ЛАГ, получающих селексипаг в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

6. Дать характеристику больных ЛАГ, требующих переключения с селексипага на ингаляционный илопрост в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

**Научная новизна.** В исследовании впервые проведен комплексный анализ показателей пациентов с впервые выявленной ЛАГ в России в зависимости от профиля риска смертности с использованием таких валидизированных шкал стратификации, как COMPERA, ESC/ERS 2015 и 2022, неинвазивной и инвазивной французских шкал, калькуляторов REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2. Показано, что 60-месячная выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от статуса исходного риска наилучшим образом предсказывалась данными шкалы COMPERA и калькуляторами REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2.

Впервые выявлены новые отрезные значения ранее установленных предикторов прогноза для группы низкого риска, а также получены новые предикторы, отражающие низкий риск смертности пациентов с ЛАГ.

Впервые по результатам динамического наблюдения пациентов, принимающих селексипаг в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, выявлены предикторы благоприятного ответа на терапию селексипагом. Описаны особенности эффективности и переносимости терапии селексипагом в зависимости от этиологии ЛАГ и схемы ЛАГ-специфической терапии.

Применение селексипага в комбинированных схемах ЛАГ-специфической терапии продемонстрировало сопоставимую эффективность у пациентов, получавших селексипаг в составе двойных схем независимо от комбинации с препаратом пути оксида азота (NO) или антагонистом рецепторов эндотелина (АРЭ).

**Теоретическая и практическая значимость.** Впервые для известных ранее факторов риска определены новые отрезные значения (дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ)  $>458,0$  м, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ  $>91,8$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)  $<313,2$  пг/мл), а также установлены новые предикторы (показатели спировелоэргометрии (СВЭМ): парциальное давление углекислого газа в конце выдоха на максимуме выполненной нагрузки (PET CO<sub>2</sub> peak)  $>30,1$  мм рт. ст., вентиляционная мощность (VP)  $>3,5$  мм рт.ст.; сатурация периферической крови при пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>)  $>96,5\%$  до проведения Т6МХ, кардио-торакальный индекс (КТИ)  $<50,5\%$  по данным рентгенографии органов грудной клетки; показатели катетеризации правых отделов сердца (КПОС): легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $<848,5$  дин\*сек/см<sup>5</sup>, эластичность легочной артерии (ЛА)  $>1,4$  мл/мм рт.ст.), определяющие низкий риск смертности больных ЛАГ.

Впервые выявлены предикторы благоприятного клинического ответа на применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ (длительность периода времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага  $<0$  месяцев, уровень NT-proBNP  $<300$  пг/мл, площадь правого предсердия (ПП)  $<18$  см<sup>2</sup>, соотношение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к величине систолического давления в легочной артерии (TAPSE/СДЛА)  $>0,32$  мм/мм рт.ст., ФК (ВОЗ) I-II, дистанция в Т6МХ (Д6МХ)  $>440$  м).

Результаты исследования способствуют улучшению стратификации риска у больных ЛАГ различной этиологии и внедрению современных подходов к выбору стартовой стратегии и эскалации ЛАГ-специфической терапии.

**Методология и методы исследования.** Реализация диссертационной работы осуществлена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На первом этапе исследования в ходе ретро- и проспективного анализа базы данных 310 пациентов ЛАГ различной этиологии в возрасте старше 18 лет сформированы группы с различным риском смертности по шкале COMPERA. На втором этапе в проспективное исследование включено 102 пациента с ЛАГ с наличием показаний для назначения селексипага. В ходе наблюдения через 6 и 12 месяцев проводились контрольные визиты для оценки эффективности и безопасности терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. На основании сравнительного анализа совокупности моделей оценки риска смертности у больных ЛАГ с полным набором данных показана наибольшая информативность шкалы COMPERA в плане прогноза 60-месячной выживаемости в зависимости от профиля исходного риска и соотношения пациентов низкого (23,6%) и высокого риска (9,1%).

2. Получены новые характеризующие низкий риск смертности предикторы, а также выявлены новые пороговые значения, соответствующие низкому риску, для уже известных предикторов прогноза.

3. При сравнительной оценке эффективности терапии селексипагом в составе комбинированной терапии наибольший прирост ДбМХ с улучшением функционального класса и достижением низкого риска смертности достигнут у пациентов с ИЛГ, что может быть обусловлено более тяжелым исходным статусом пациентов с ассоциированной ЛАГ (АЛАГ).

4. Применение селексипага в составе схем двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии обладает наибольшей эффективностью по сравнению с тройной терапией, что приводит к более выраженному снижению вентиляционного эквивалента по углекислому газу ( $VE/VCO_2$  slope) через 6 месяцев терапии, а давления в легочной артерии – через 12 месяцев терапии. При этом эффективность терапии селексипагом в составе схем двойной комбинированной терапии сопоставима при совместном назначении с АРЭ или с препаратом пути NO.

5. При применении селексипага в составе схем комбинированной терапии наиболее выраженный положительный эффект получен в группе больных исходно высокого риска по шкале COMPERA.

6. При изучении эффективности и безопасности терапии селексипагом в составе комбинированных схем детально описан профиль нежелательных явлений и показана частота эскалации с заменой препарата на ингаляционный илопрост.

**Внедрение результатов в практику.** Ключевые положения и результаты диссертации интегрированы в практику клинических отделений НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Включенное в исследование количество пациентов с различными вариантами легочной артериальной гипертензии обеспечило достоверность результатов работы. В ходе проведенного исследования использовались актуальные и высоко информативные лабораторные и инструментальные методики с последующей статистической обработкой полученной информации, что послужило обоснованием для полученных выводов и практических рекомендаций.

Полученные в ходе исследования результаты, как и основные положения диссертации, были доложены на российских и международных научных, научно-практических конференциях и конгрессах в виде устных и постерных докладов: Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2023» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (2023 г., Москва), XI Всероссийский конгресс «ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – 2023» (2023 г., онлайн), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 224» и 64-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (2024 г., Москва). В ходе работы межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России произведена апробация диссертационной работы (протокол №118 от 30 сентября 2024 года). Диссертация рекомендована к защите.

**Личный вклад автора.** Участие автора отмечалось на всех этапах диссертационного исследования: от включения пациентов и динамического наблюдения до формирования базы данных, анализа полученных результатов и статистической обработки материала. Ключевой вклад автора состоит в написании научных статей, представлении результатов работы на конгрессах и конференциях и внедрении результатов в практику.

**Публикации.** По результатам диссертационного исследования издано 7 печатных работ в журналах перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа представлена на 160 страницах печатного текста и имеет классическую структуру. Текст диссертации снабжен 31 таблицей, 31 рисунком и 1 клиническим примером. Всего в работе использовано 142 источника литературы: 33 отечественных и 109 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Тема исследования, предмет, материалы и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании независимого этического комитета клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 274 от 29.11.2021г.). Исследование включало два этапа.

На первом этапе в ходе ретро- и проспективного анализа скринировано 310 пациентов с впервые выявленной ЛАГ, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России за период с 2016 г. по 2022 гг. Из 310 больных в исследование включено 263 пациента с полным набором клинико-инструментальных данных для создания групп низкого, промежуточного и высокого риска по шкале COMPERA (шкала COMPERA характеризуется наиболее сбалансированным разделением пациентов с ЛАГ по величине риска по сравнению с иными использованными в исследовании шкалами), у 47 (15,2%) пациентов диагноз ЛАГ не подтвердился.

*Критериями включения* в исследование стали: возраст  $\geq 18$  лет; впервые установленный диагноз ИЛГ или АЛАГ (после коррекции врожденного порока сердца (ЛАГ-ВПС) (резидуальная ЛАГ), ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), ассоциированная с ВИЧ-инфекцией (ЛАГ-ВИЧ)); отсутствие предшествующей специфической терапии; стандартная терапия (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в стабильных дозах в течение не менее 3 месяцев; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии не включения:* возраст  $< 18$  лет; ЛГ другой этиологии

(портолегочная гипертензия, ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца, ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией, хроническая тромбоэмболическая ЛГ); тяжелая сопутствующая патология, препятствующая участию пациента в исследовании (печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадии); несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста, беременность, лактация; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ.

В ходе анализа демографических и анамнестических данных, результатов клинико-инструментального обследования сформирована характеристика группы промежуточного риска с показаниями к назначению селексипага в рамках комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Дизайн первого этапа исследования представлен на «Рисунке 1».



Рисунок 1 – Дизайн первого этапа исследования

На втором этапе в исследование включено 102 пациента с ЛАГ при наличии показаний к назначению селексипага. В течение проспективного наблюдения визиты для оценки эффективности и безопасности терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии проводились через 6 и 12 месяцев.

Все пациенты с ЛАГ были разделены на группы: в зависимости от этиологии (с ИЛГ (n=67) или с АЛАГ (n=35)), от стартовой терапии (двойная (n=55) или тройная (n=46) комбинированная ЛАГ-специфическая терапия (распределение пациентов в данные группы происходило методом простой рандомизации), группа стартовой двойной ЛАГ-специфической терапии имела две подгруппы для оценки динамики через 6 месяцев стабильного приема селексипага: комбинация селексипага с АРЭ (n=20) и комбинация

селексипага с препаратами, влияющими на путь NO (ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил и стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат) (n=22)), а также в зависимости от стартового риска по шкале COMPERA (низкий (n=16), промежуточный (n=72) или высокий риск неблагоприятного прогноза (n=14)). Дизайн второго этапа исследования представлен на «Рисунке 2».

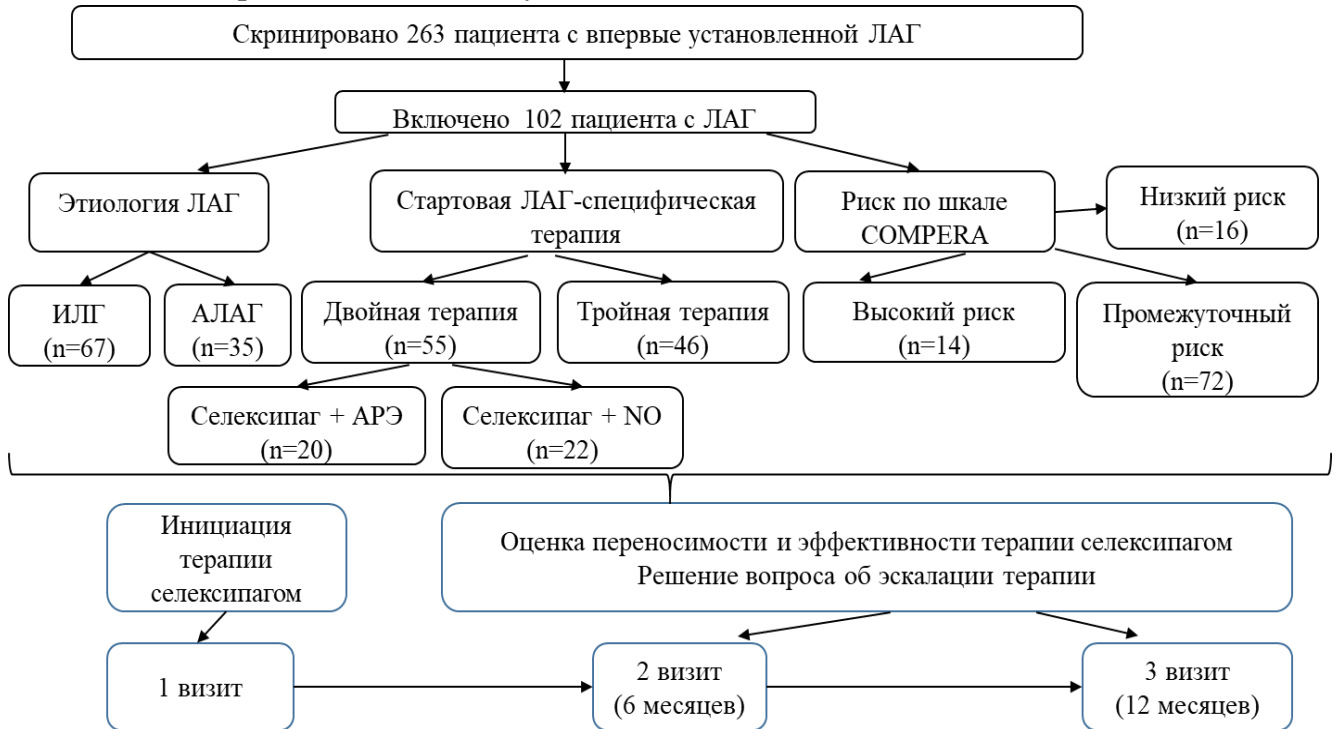


Рисунок 2 – Дизайн второго этапа исследования

Всем пациентам назначался селексипаг 200 мкг 2 раза с титрацией дозы в соответствии со стандартным алгоритмом с визитами в трех контрольных точках: при инициации терапии селексипагом, через 6 и 12 месяцев стабильного приема ЛАГ-специфической терапии, включавшей селексипаг, с коррекцией терапии (замена селексипага на ингаляционный илопрост) при недостижении профиля низкого риска к 6 и 12 месяцам лечения.

**Статистический анализ результатов** проводился с помощью приложения Microsoft Excel (версия 2411) и Statistica 10 for Windows (Statsoft Inc., США). Описание количественных данных проводилось с помощью параметров: число пациентов, среднее арифметическое значение, медиана и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей – [25%; 75%], критерия  $\chi^2$  Пирсона, непарного t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия Манна-Уитни, парного t-критерия Стьюдента или непараметрического метода Вилкоксона. Для изучения количественных данных более чем двух групп использовался метод Шеффе множественных сравнений или непараметрический критерий Краскела-

Уоллиса. Взаимосвязи между отдельными показателями определялись с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Качественные параметры описывались абсолютными и относительными частотами (%). Величина  $p < 0,05$  показывала на статистически значимые различия.

Изучение эффективности терапии селексипагом у больных ЛАГ за период наблюдения, определение выживаемости пациентов с ЛАГ низкого, промежуточного и высокого риска неблагоприятного прогноза по шкале COMPERA осуществлялось путем построения кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера. Прогностическая ценность новых количественных шкал, их чувствительность и специфичность определялась методом ROC (receiver operating characteristics). Анализ таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона с определением ОШ и построением графика форрест-плот использованы в поиске предикторов ответа на терапию селексипагом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования для оценки профиля риска сформирована группа из 263 пациентов с полным набором клинико-лабораторных и инструментальных данных, «Таблица 1».

Таблица 1 – Характеристика пациентов с ЛАГ

Показатель		Общая группа (n=263)
Возраст, лет		44,0 [34,0; 56,0]
Женщины, %		86,7 (n=228)
Время от появления симптомов ЛАГ до верификации диагноза ЛАГ, мес.		21,0 [7,0; 57,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		25,0 [22,0; 29,0]
Этиология ЛАГ, n (%)	ИЛГ	131 (49,8%)
	ЛАГ-СЗСТ	66 (25,1%)
	ЛАГ-ВПС	55 (20,9%)
	ЛАГ-ВИЧ	11 (4,2%)
Функциональный класс (ВОЗ), n (%)	I	2 (0,8%)
	II	81 (30,8%)
	III	172 (65,4%)
	IV	8 (3,0%)
Дистанция в Т6МХ, м		395,0 [319,0; 460,0]
NT-proBNP, пг/мл		665,2 [216,8; 1767,7]
<b>Эхокардиография:</b> Площадь правого предсердия, см <sup>2</sup>		22,0 [18,0; 26,0]

Продолжение таблицы 1

Показатель	Общая группа (n=263)
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,19 [0,15; 0,26]
Выпот в полости перикарда, %	33,1
<b>Катетеризация правых отделов сердца:</b>	
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	55,0 [46,0; 66,0]
Давление в правом предсердии, мм рт.ст.	6,0 [4,0; 9,0]
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	2,1 [1,7; 2,5]
Сатурация смешанной венозной крови, %	62,0 [56,0; 68,0]
Легочное сосудистое сопротивление, дин×сек/см <sup>5</sup>	1028,0 [721,9; 1375,0]

С учетом всех полученных в ходе обследования данных произведена оценка риска смертности с использованием шкал определения риска, предложенных в европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 и 2022г., шкалы COMPERA, неинвазивной и инвазивной шкал французского регистра, а также с помощью калькуляторов расчета риска из регистров REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2, «Рисунок 3».

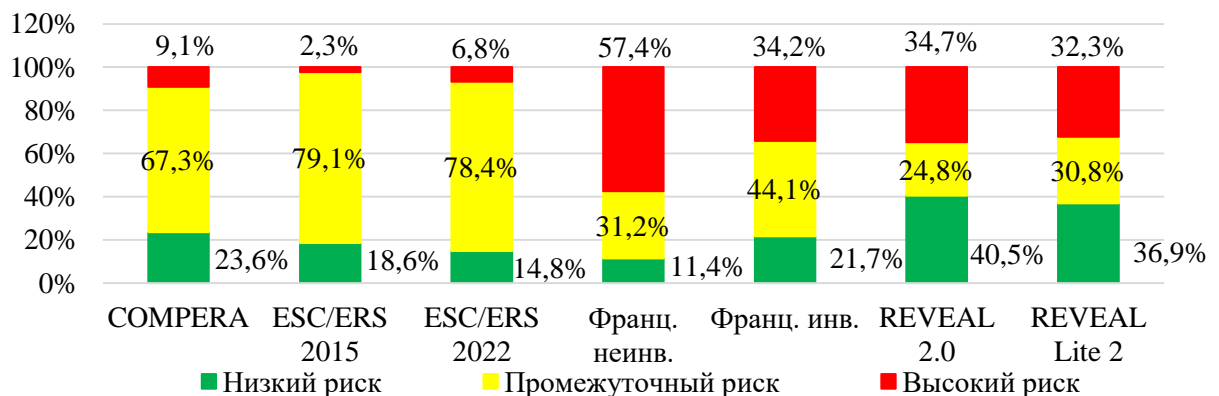


Рисунок 3 – Стратификация риска пациентов с ЛАГ при включении в исследование

Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ЛАГ по результатам оценки риска с применением различных моделей большинство больных относились к группе промежуточного риска смертности. При оценке по американским моделям REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 так же, как и по французской неинвазивной шкале, определены наибольшие доли больных высокого риска. Шкала COMPERA по сравнению с европейскими и американскими моделями по нашим данным позволяет стратифицировать 67,3% больных в группу промежуточного риска, при этом выделить «взвешенные» когорты низкого и высокого риска. При анализе 60-месячной выживаемости в зависимости от исходного профиля риска получены статистически значимые различия выживаемости пациентов с ЛАГ по четырем моделям риска (COMPERA, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2 и французская инвазивная шкала).

Выживаемость пациентов с ЛАГ исходно промежуточного риска по шкале COMPERA составила 89% и была выше по сравнению с данными, полученными по шкалам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2 для больных промежуточного риска, «Рисунок 4». Оценка прогноза больных ЛАГ с помощью калькулятора REVEAL 2.0 показала достоверно сходную выживаемость пациентов исходно промежуточного и высокого риска при долгосрочном наблюдении.

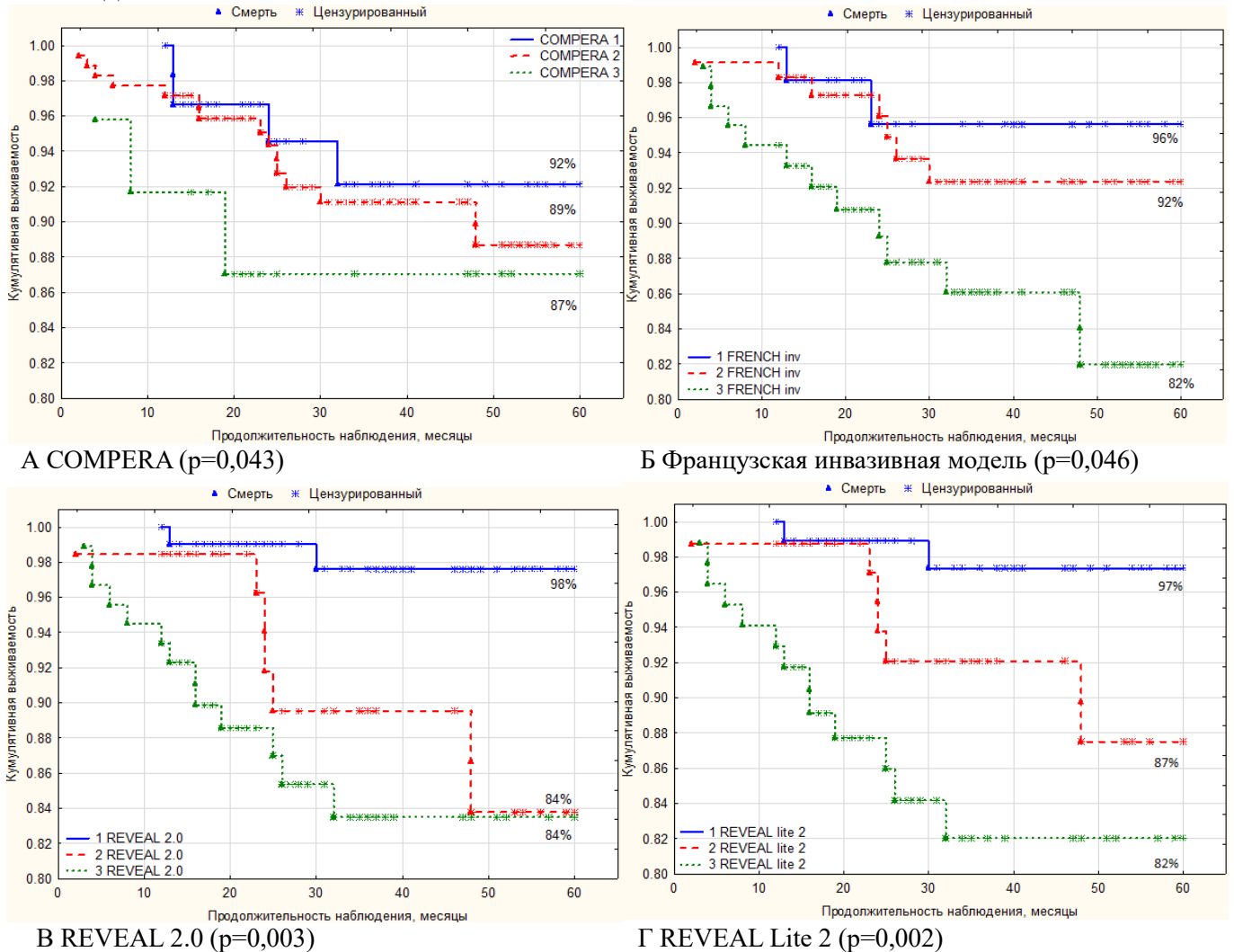


Рисунок 4 – 60-месячная выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от стартового риска по исследуемой шкале

Примечание – для всех графиков: 1 – низкий риск, 2 – промежуточный риск, 3 – высокий риск

С целью поиска новых предикторов риска у пациентов с ЛАГ и выявления пороговых значений ранее установленных показателей оценки риска определялись различия между пациентами низкого и суммарной группой больных промежуточного и высокого риска при оценке пациентов с ЛАГ по шкале COMPERA. Такими показателями стали данные лабораторных тестов, функционального статуса (Т6МХ и СВЭМ) и параметров гемодинамики (КПОС). Для определения пороговых значений, соответствующих низкому риску неблагоприятного прогноза, использован ROC-анализ.

При анализе известных предикторов прогноза получены новые разделяющие значения для следующих показателей, «Таблица 2».

Таблица 2 – Предикторы прогноза для впервые выявленных больных ЛАГ

Параметр	Площадь под кривой	p	95% ДИ	Точка разделения	Чувствительность	Специфичность
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	0,717	0,000	0,649 - 0,785	91,8	65,5	69,4
NT-proBNP, пг/мл	0,813	0,000	0,735 - 0,890	313,2	78,7	77,8
Кардио-торакальный индекс, %	0,703	0,000	0,633 - 0,774	50,5	68,8	62,3
Легочное сосудистое сопротивление, дин*сек/см <sup>5</sup>	0,740	0,000	0,660 - 0,820	848,5	72,4	66,7
Эластичность легочной артерии, мл/мм рт.ст.	0,788	0,000	0,715 - 0,862	1,4	81,4	62,2
РЕТ СО <sub>2</sub> реак, мм рт. ст.	0,676	0,002	0,569 - 0,783	30,1	75,3	52,6
Вентиляционная мощность (САД на max нагрузки/VE/VCO <sub>2</sub> ), мм рт.ст.	0,673	0,003	0,565 - 0,782	3,5	68,5	63,2
Дистанция в Т6МХ, м	0,803	0,000	0,736 - 0,869	458,0	87,1	67,7
Сатурация периферической крови при пульсоксиметрии до Т6МХ, %	0,623	0,004	0,543 - 0,704	96,5	65,3	51,6

### **Оценка эффективности терапии селексипагом в составе различных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии**

В ходе второго этапа диссертационного исследования с целью изучения эффективности и безопасности терапии селексипагом в составе различных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии в проспективное исследование включено 102 пациента с ЛАГ промежуточного риска летальности.

При назначении селексипага пациентам с ЛАГ наблюдалось улучшение ФК (ВОЗ), прирост Д6МХ на 70 м к 12 месяцам терапии, трехкратное уменьшение уровня NT-proBNP при долгосрочном наблюдении, улучшение прогностических показателей по данным КПОС, существенное снижение ЛСС на 324 дин\*сек/см<sup>5</sup>, а также модификация профиля риска с достижением целей лечения у 27,4% больных по шкале COMPERA, 33,6% - ESC/ERS 2015, 31,3% - ESC/ERS 2022 и у 26,9% пациентов по французской неинвазивной шкале соответственно к 12 месяцам терапии селексипагом, «Таблица 3».

Таблица 3 - Динамика клинико-инструментальных данных у пациентов с ЛАГ (n=102)

Показатели		Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Лабораторные данные				
СКФ по формуле СКД-ЕPI, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>		85,0 [67,3; 97,0]	89,0 [72,0; 100,0]*	89,0 [69,0; 106,8]
NT-proBNP, пг/мл		966,2 [274,9; 2122,2]	521,7 [159,1; 1269,0]*	326,3 [150,0; 935,2]*
Функциональный статус				
Дистанция в Т6МХ, м		380,0 [300,0; 450,0]	420,0 [330,0; 500,0]*	450,0 [337,5; 524,3]*
Функциональный класс (ВОЗ), n (%)	I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	II	30 (29,4%)	32 (41,6%)*	34 (58,6%)*
	III	67 (65,7%)	42 (54,6%)*	22 (37,9%)*
	IV	5 (4,9%)	3 (3,8%) *	2 (3,5%) *
Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин		10,4 [8,3; 13,0]	12,0 [10,7; 13,8]	14,8 [12,6; 15,6]*
Вентиляционный эквивалент		38,7 [33,9; 44,8]	36,1 [30,7; 40,1]	34,3 [30,4; 35,6]*
Катетеризация правых отделов сердца				
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.		90,0 [74,0; 104,0]	90,0 [75,0; 100,0]	83,0 [70,0; 99,0]*
Среднее ДЛА, мм рт.ст.		56,0 [47,0; 65,0]	54,0 [45,0; 62,0]	52,0 [45,0; 60,0]*
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>		2,0 [1,6; 2,3]	2,2 [1,8; 2,7]*	2,3 [1,8; 2,9]*
Индексированный ударный объем, мл/м <sup>2</sup>		26,5 [20,9; 33,1]	31,2 [23,9; 36,7]*	32,6 [24,4; 38,6]*
Сатурация смешанной венозной крови, %		60,0 [55,0; 66,0]	63,0 [57,0; 67,0]*	65,0 [59,0; 70,0]*
Легочное сосудистое сопротивление, дин*сек/см <sup>5</sup>		1082,0 [759,0; 1481,0]	852,0 [679,0; 1417,0]*	758,0 [571,4; 1162,0]*

Примечание – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]. ^ Приведены данные ЭхоКГ, применяющиеся для оценки риска. \* - достоверные различия исходных значений с значениями через 6 месяцев и через 12 месяцев (p < 0,05).

### Результаты терапии селексипагом пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии

Проведен сравнительный анализ данных пациентов для оценки влияния этиологии ЛАГ среди больных с ИЛГ (n=67) и АЛАГ (n=35). Применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии сопровождалось достоверным уменьшением ФК (ВОЗ) к 6 месяцам наблюдения, а также приростом ДбМХ к 6 и 12 месяцам терапии, «Таблица 4». При этом эффект от приема селексипага был наиболее выраженным в группе ИЛГ. При отсутствии достоверной динамики по данным трансторакальной ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки при КПОС к 12 месяцам терапии отмечалось значительное снижение величины СДЛА и среднего ДЛА (срДЛА) в группе пациентов с АЛАГ по сравнению с ИЛГ.

Таблица 4 - Динамика функционального статуса и ДЛА пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии

Показатели	Пациенты с ИЛГ			Пациенты с АЛАГ		
	Исходно (n=67)	Через 6 месяцев (n=54)	Через 12 месяцев (n=43)	Исходно (n=35)	Через 6 месяцев (n=23)	Через 12 месяцев (n=15)
Функциональный класс I/II/III/IV (ВОЗ), n (%)	0/28/38/1 (0/41,8/56,7/1,5%)*	0/27/27/0 (0/50,0/50,0/0%)**	0/28/14/1 (0/65,1/32,6/2,3%)*	0/2/29/4 (0/5,7/82,9/11,4%)*	0/5/15/3 (0/21,7/65,2/13,1%)**	0/6/8/1 (0/40,0/53,3/6,7%)*
Дистанция в ТбМХ, м	425,0 [325,0; 475,0] *	440,0 [350,0; 510,0]**	456,0 [385,0; 535,0]**	321,0 [260,0; 400,0] *	330,0 [210,0; 450,0]**	330,0 [280,0; 470,0] *
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	91,0 [79,0; 105,0]	90,0 [80,0; 107,0]	86,0 [71,0; 104,0]**	85,0 [65,0; 104,0]	82,0 [56,0; 95,0]	70,0 [50,0; 86,0]**
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	56,0 [48,0; 66,0]	56,0 [46,0; 63,0]	54,0 [45,0; 63,0] *	54,0 [43,0; 64,0]	46,0 [32,0; 55,0] *	46,0 [30,0; 52,0]**

Примечание – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]. \* - достоверные различия исходных значений с значениями через 6 месяцев и через 12 месяцев (p < 0,05). \*\* - достоверные различия по сравнению с группой ИЛГ (p < 0,05).

При оценке риска неблагоприятного прогноза через 6 месяцев терапии селексипагом по шкалам COMPERA и REVEAL 2.0 у пациентов с ИЛГ доля больных низкого и промежуточного риска значительно увеличилась по сравнению с группой АЛАГ, а через 12 месяцев назначение селексипага привело к отсутствию пациентов высокого риска по шкале COMPERA в группа АЛАГ, «Рисунок 5 и 6».

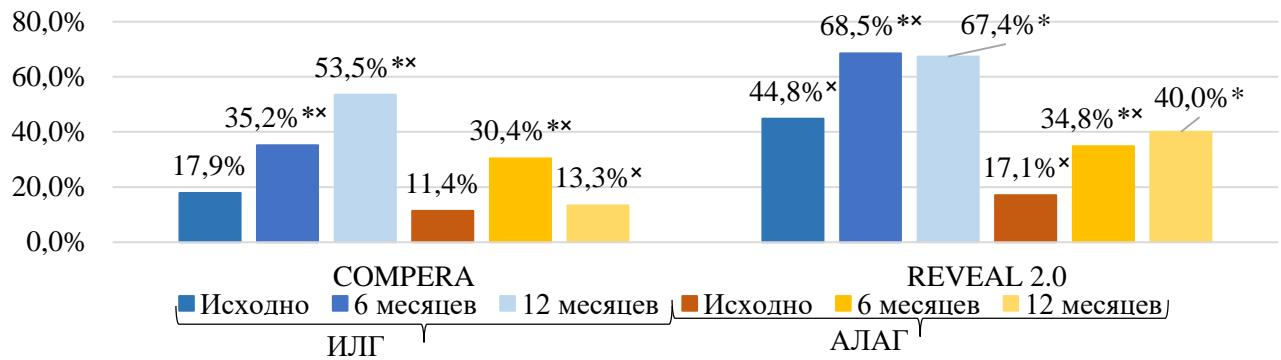


Рисунок 5 – Динамика доли больных низкого риска смертности по шкалам COMPERA и REVEAL 2.0 у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии

Примечание - \* - достоверные различия исходных значений с значениями через 6 месяцев и через 12 месяцев ( $p < 0,05$ ). \* - достоверные различия по сравнению с группой ИЛГ ( $p < 0,05$ ).

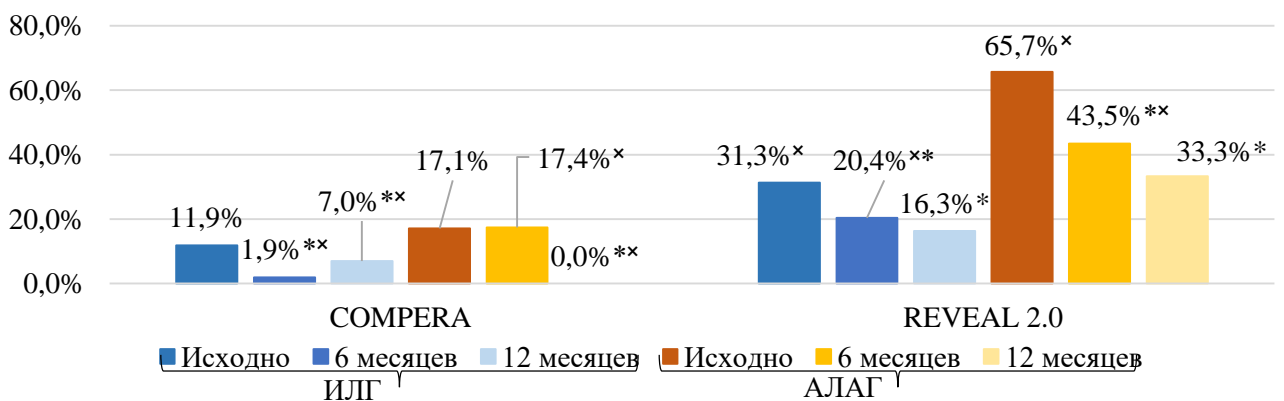


Рисунок 6 – Динамика доли больных высокого риска смертности по шкалам COMPERA и REVEAL 2.0 у пациентов с ЛАГ в зависимости от этиологии

Примечание - \* - достоверные различия исходных значений с значениями через 6 месяцев и через 12 месяцев ( $p < 0,05$ ). \* - достоверные различия по сравнению с группой ИЛГ ( $p < 0,05$ ).

### Результаты терапии селексипагом пациентов с ЛАГ в зависимости от схемы ЛАГ-специфической терапии

Изучение результатов влияния схемы ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, осуществлялся в группах больных, получающих двойную ( $n=55$ ) и тройную ( $n=46$ ) стартовую комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, в виде стартовой монотерапии селексипаг был назначен лишь одному пациенту.

Применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии в динамике продемонстрировало значимое снижение величин СДЛА и срДЛА в группе больных стартовой двойной терапией, в которой также сохранялись высокие значения  $SpO_2$  и меньшее  $VE/VCO_2$  slope по сравнению с группой тройной терапии при 6-месячном наблюдении, «Таблица 5». Терапия селексипагом оказалась равно эффективной как в составе схем двойной ЛАГ-специфической терапии с препаратами АРЭ, так и с препаратами пути NO.

Таблица 5 - Динамика показателей СВЭМ и ДЛА у пациентов с ЛАГ в зависимости от стартовой схемы ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг

Показатели	Группа двойной терапии			Группа тройной терапии		
	Исходно (n=55)	Через 6 месяцев (n=42)	Через 12 месяцев (n=32)	Исходно (n=46)	Через 6 месяцев (n=34)	Через 12 месяцев (n=25)
Пиковое потребление кислорода, мл/кг/мин	10,3 [8,1; 12,3]	12,0 [10,3; 15,2] *	15,0 [12,6; 15,9] *	10,6 [8,4; 13,2]	12,1 [11,9; 13,1] *	14,4 [12,6; 15,0] *
Вентиляционный эквивалент	38,0 [31,1; 42,3]	35,0 [26,4; 37,0] **	32,2 [30,4; 35,5] *	40,0 [36,4; 45,2]	42,9 [40,0; 48,4] *	35,0 [33,4; 37,8] *
Систолическое ДЛА, мм рт.ст.	88,0 [75,0; 100,0]	87,0 [74,0; 95,5] *	78,0 [66,0; 95,0] **	92,0 [75,0; 112,5]	95,0 [87,0; 110,0] *	91,0 [77,5; 108,5] *
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	54,0 [47,0; 64,0]	49,0 [45,0; 57,5] * *	46,0 [40,0; 55,0] * *	60,0 [47,5; 66,0]	61,0 [48,0; 67,0] *	58,0 [49,0; 64,5] * *

Примечание – данные представлены в виде Me [25 %; 75 %]. \* - достоверные отличия исходных данных с соответствующими значениями показателей через 6 месяцев и 12 месяцев ( $p < 0,05$ ). \* - достоверные различия между группами сравнения ( $p < 0,05$ ).

### Результаты терапии селексипагом пациентов с ЛАГ в зависимости от исходного профиля риска по шкале COMPERA

Комплексный анализ данных пациентов для оценки влияния исходного профиля риска проводился среди пациентов низкого ( $n=16$ ), промежуточного ( $n=72$ ) и высокого риска ( $n=14$ ) по шкале стратификации риска COMPERA.

По результатам 6-месячного наблюдения на фоне терапии селексипагом произошло снижение уровня срДЛА, среднего давления в ПП, ЛСС и повышение сердечного выброса (СВ), сердечного индекса (СИ), индексированного ударного объема (иУО) и сатурации смешанной венозной крови ( $SvO_2$ ), наибольшее среди пациентов высокого риска, «Таблица 6». К 12 месяцам наблюдения в данной группе также сохранялся наибольший прирост уровня СВ, СИ, иУО по сравнению с группами сравнения. Применение селексипага показало положительное действие в виде снижения уровня NT-proBNP в динамике через 6 и 12 месяцев с 4-х и 6-ти кратным снижением к 12 месяцам в группе пациентов высокого риска.

При динамическом наблюдении на фоне терапии селексипагом через 6 и 12 месяцев отмечалось положительное влияние препарата на профиль риска: наилучший эффект в виде увеличения доли больных низкого риска, наблюдался у пациентов с исходно высоким риском по шкале COMPERA при оценке с помощью шкал REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2.

Таблица 6 – Динамика уровня биомаркеров и параметров КПОС у пациентов с ЛАГ в зависимости от статуса риска по шкале COMPERA на фоне приема селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

Показатели	Группа низкого риска			Группа промежуточного риска			Группа высокого риска		
	Исходно (n=16)	Через 6 месяцев (n=14)	Через 12 месяцев (n=9)	Исходно (n=72)	Через 6 месяцев (n=53)	Через 12 месяцев (n=39)	Исходно (n=14)	Через 6 месяцев (n=10)	Через 12 месяцев (n=10)
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	94,0 [87,0; 107,0] *	94,0 [83,0; 111,0]	104,0 [96,0; 108,0]*	83,0 [67,0; 97,0] *§	87,0 [71,0; 99,0] ×	88,0 [66,0; 108,0]	66,0 [55,0; 80,0] §	72,0 [67,0; 97,0] ×	77,0 [61,0; 101,0]
NT-proBNP, пг/мл	215,0 [107,6; 874,3] *	177,0 [66,9; 289,0] × *	131,9 [70,0; 204,8] × *	731,2 [316,4; 1795,0] *§	560,0 [158,3; 1359,0] ×*§	447,6 [105,7; 965,9] × *§	2735,0 [2539,0; 3876,0] §	906,0 [466,1; 2317,0] × §	589,5 [244,6; 1088,0] × §
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	2,3 [2,1; 2,6] *	2,7 [2,3; 3,2] **	2,8 [2,7; 3,1] **	2,1 [1,6; 2,5] *§	2,2 [1,7; 2,7] ×*§	2,3 [1,8; 3,0] ×*§	1,6 [1,4; 1,8] §	1,8 [1,5; 1,9] ×§	2,0 [1,6; 2,2] ×§
Индексированный ударный объем, мл/м <sup>2</sup>	30,9 [28,5; 51,1] *	33,8 [28,2; 55,2] *	34,1 [34,1; 52,5] × *	26,6 [21,2; 33,2] *§	32,0 [24,8; 36,8] × *§	32,2 [24,4; 38,8] × *§	20,8 [17,1; 25,2] §	23,2 [20,7; 27,6] × §	24,2 [23,4; 32,6] × §
Сатурация смешанной венозной крови, %	69,0 [66,0; 73,0] *	71,0 [65,0; 75,0] × *	74,0 [69,0; 75,0] × *	61,0 [56,0; 66,0] *§	63,0 [57,0; 67,0] × *§	65,0 [59,0; 70,0] × *§	54,0 [51,0; 57,0] §	58,0 [54,0; 63,0] × §	62,0 [55,0; 65,0] × §

Примечание – данные представлены в виде Ме [25 %; 75 %]. × - достоверные различия исходных значений с значениями через 6 месяцев и через 12 месяцев (p < 0,05). \* - достоверные различия между группами низкого и промежуточного риска (p < 0,05). § - достоверные различия между группами промежуточного и высокого риска (p < 0,05).

## Оценка безопасности терапии селексипагом в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии

За период лечения селексипагом смертельных исходов или госпитализаций по причине ухудшения ЛАГ не наблюдалось ни у одного больного в течение 12-месячного наблюдения. 35,2% больных достигли высоких суточных доз (2400-3200 мкг). Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями (НЯ) за весь период наблюдения в рамках проводимого исследования у 60 (58,8%) пациентов стали головная боль (44,7%), диспепсические расстройства (диарея у 20,2% и тошнота у 16,0% пациентов), гиперемия лица (18,1%) и боль в челюсти (17,0%), «Рисунок 7». Частота и выраженность НЯ снижались по мере титрации. 11 (10,8%) пациентам произведена отмена препарата из-за плохо переносимых НЯ через 6,0 [3,5; 9,0] месяцев после начала приема селексипага. Переносимость селексипага не отличалась как среди групп пациентов разной этиологии, так и в зависимости от стартовой схемы ЛАГ-специфической терапии.

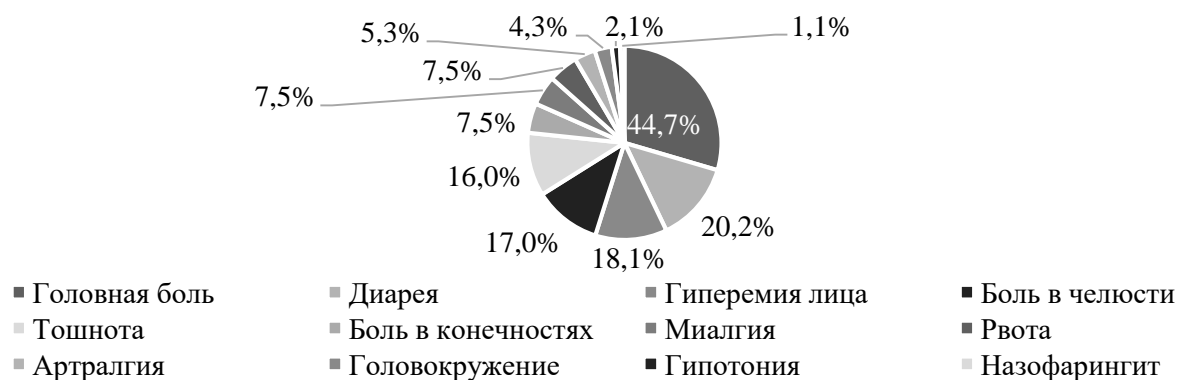


Рисунок 7 – Профиль нежелательных явлений, %

26 (25,5%) больным проводилась дополнительная титрация дозы селексипага на повторном визите в связи со снижением выраженности НЯ и улучшением переносимости препарата. У 18 (17,7%) пациентов в связи с недостижением целей лечения эскалирована ЛАГ-специфическая терапия в виде замены селексипага на ингаляционный илопрост.

### Поиск предикторов достижения клинического улучшения при назначении селексипага

Достижение трех параметров низкого риска (Французская неинвазивная модель (ФК (ВОЗ) I-II, Д6МХ >440 м, NT-proBNP <300 пг/мл)) через 6 месяцев терапии селексипагом по сравнению с исходным являлось критерием эффективности, согласно которым больные ЛАГ были распределены на две подгруппы: достигшие (n=21) и не достигшие трех критериев клинического улучшения (n=56). С целью поиска предикторов неблагоприятного ответа выполнен анализ таблиц сопряженности по критерию Пирсона хи-квадрат с определением ОШ и составлением графика форест-плот, «Рисунок 8».

### Отношение шансов 95% ДИ

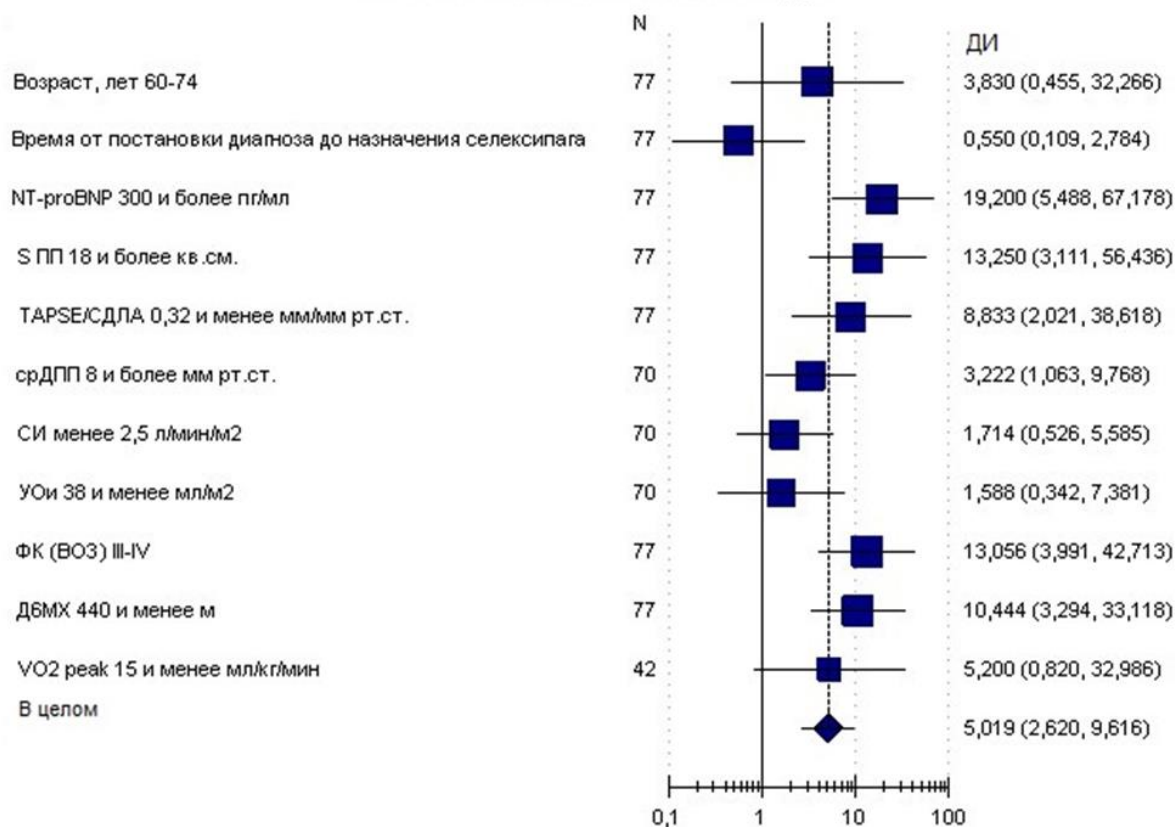


Рисунок 8 - Предикторы, ассоциированные с благоприятным клиническим ответом пациентов с ЛАГ (ОШ, 95% ДИ)

Таким образом, раннее назначение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии больным с сохранным функциональным статусом, отсутствием проявлений сердечной недостаточности, нормальной площадью ПП и исходным отношением TAPSE/СДЛА  $>0,32$  соответствует профилю пациента с наилучшим клиническим ответом при назначении селексипага.

### ВЫВОДЫ

1. При комплексном анализе валидизированных шкал оценки риска смертности наибольшие доли больных промежуточного риска получены по шкале ESC/ERS 2015 (79,1%), ESC/ERS 2022 (78,4%) и французской инвазивной шкале (44,1%). При оценке риска по шкале COMPERA получена максимальная доля пациентов промежуточного риска (67,3%) при наиболее сбалансированном соотношении больных низкого (23,6%) и высокого риска (9,1%), что позволяет выделить группу с показаниями к назначению селексипага, которая характеризуется более выраженными гемодинамическими и функциональными нарушениями при сопоставимой половозрастной характеристике в сравнении с группой низкого риска.

2. 6-месячная терапия селексипагом у больных идиопатической легочной гипертензией приводит к достоверному улучшению функционального статуса по сравнению с пациентами с ассоциированной легочной артериальной гипертензией при отсутствии значимых изменений показателей ремоделирования сердца; модификация риска до низкого и промежуточного по шкале COMPERA достигается к 12 месяцам терапии у всех пациентов с легочной артериальной гипертензией при достижении более выраженного снижения давления в легочной артерии по данным катетеризации правых отделов сердца при ассоциированной легочной артериальной гипертензии.

3. Терапия селексипагом в составе стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии продемонстрировала наибольшую эффективность в группе двойной терапии по сравнению с тройной по данным спировелоэргометрии и катетеризации правых отделов сердца; комбинация селексипага с антагонистом рецепторов эндотелина или с препаратом пути оксида азота демонстрирует сходную эффективность.

4. Применение селексипага в составе схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с зависимости от исходного профиля риска по шкале COMPERA позволяет достичь наибольшего улучшения гемодинамики и биохимических маркеров при отсутствии значимой динамики функционального статуса в группе исходно высокого риска с достижением целей лечения у 60,0% и 63,6% больных по шкалам REVEAL 2.0 и REVEAL Lite 2, соответственно.

5. Терапия селексипагом в составе схем комбинированной специфической терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией характеризуется удовлетворительной переносимостью: у 10,8% пациентов требуется отмена лечения через 6,0 [3,5; 9,0] месяцев от начала приема препарата в связи с некупируемыми нежелательными явлениями, наиболее частыми из которых являются головная боль и боль в челюсти. Годичная выживаемость больных легочной артериальной гипертензией составила 100%.

6. У 19,6% больных легочной артериальной гипертензией необходима эскалация терапии с заменой на ингаляционный илопрост по причине клинического ухудшения. Данная категория пациентов характеризуется длительным периодом от дебюта симптомов до первого обращения, развернутой картиной сердечной недостаточности с наибольшим уровнем NT-proBNP и долей больных высокого риска.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке эффективности ЛАГ-специфической терапии рекомендуется использовать комплекс следующих критериев достижения целей лечения: дистанция в Т6МХ >458,0м, SpO<sub>2</sub> >96,5% до проведения Т6МХ, лабораторные показатели - СКФ по формуле СКД-ЕРІ >91,8 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и NT-proBNP <313,2 пг/мл, показатели СВЭМ (РЕТ СО<sub>2</sub> peak > 30,1 мм рт. ст., VP > 3,5 мм рт.ст.), КТИ <50,5% по данным рентгенографии органов грудной клетки, данные КПОС - ЛСС <848,5 дин\*сек/см<sup>5</sup>, эластичность ЛА >1,4 мл/мм рт.ст.

2. При достоверной эффективности селексиага в составе комбинированной терапии у больных различного профиля риска рекомендуется применять следующие предикторы достижения целей лечения: длительность периода времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексиага (<0 месяцев), уровень NT-proBNP (<300 пг/мл), снижение площади ПП (<18 см<sup>2</sup>), увеличение величины соотношения TAPSE/СДЛА (>0,32 мм/мм рт.ст.), улучшение ФК (ВОЗ) (до I-II), прирост величины Д6МХ (>440 м).

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Резухина Е.А.** Применение агониста рецепторов простациклина селексиага у пациентки с идиопатической легочной гипертензией высокого риска: клинический случай / Е.А. Резухина, О.В. Родненков, Т.В. Мартынюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. – 20. – № 5. – С. 3010.

2. **Резухина Е.А.** Легочная артериальная гипертензия: вызовы и достижения 2021 / Е.А. Резухина, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2022. – № 1. – С. 80-89.

3. Аллахвердиев Э.С. Оценка эффективности ЛАГ-специфической терапии, включающей селексиаг, у пациентов с идиопатической легочной гипертензией по данным комплексного обследования с использованием метода спектроскопии резонансного комбинационного рассеяния / Э.С. Аллахвердиев, Е.А. Резухина, О.В. Слатинская [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 4. – С. 56-63.

4. **Резухина Е.А.** Портрет типичного пациента с легочной артериальной гипертензией для назначения агониста простациклиновых рецепторов селексиага / Е.А. Резухина, О.В. Родненков, Т.В. Мартынюк // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – №1. – С. 94-99.

5. **Резухина Е.А.** Профиль пациентов с впервые установленной легочной

артериальной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани: взгляд кардиолога / Е.А. Резухина, М.А. Зубова, О.В. Родненков [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – №2. – С. 48-55.

6. Аллахвердиев Э.С. Возможности оценки кислород-транспортной функции при идиопатической легочной гипертензии на фоне успешного применения селексипага / Э.С. Аллахвердиев, Е.А. Резухина, О.В. Слатинская [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – №3. – С. 44-52.

7. Резухина Е.А. Вызовы пандемии COVID-19: на пути преодоления трудностей реализации целевой стратегии ЛАГ-специфической терапии / Е.А. Резухина, И.З. Коробкова, Н.М. Данилов [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – №4. – С. 80-86.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NO - оксид азота  
 NT-proBNP - N-терминальный предшественник натрийуретического пептида  
 PET CO<sub>2</sub> peak - парциальное давление углекислого газа в конце выдоха на максимуме выполненной нагрузки  
 SpO<sub>2</sub> - сатурация периферической крови при пульсоксиметрии  
 SvO<sub>2</sub> - сатурация смешанной венозной крови  
 TAPSE/СДЛА - соотношение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана к величине систолического давления в легочной артерии  
 VE/VCO<sub>2</sub> - вентиляционный эквивалент по углекислому газу  
 VO<sub>2</sub> peak – потребление кислорода на максимуме выполненной нагрузки  
 VP - вентиляционная мощность  
 АЛАГ - ассоциированные формы легочной артериальной гипертензии  
 APЭ - антагонисты рецепторов эндотелина  
 Д6МХ - дистанция шестиминутной ходьбы  
 ИЛГ - идиопатическая легочная гипертензия

иУО - индексированный ударный объем  
 КПОС - катетеризация правых отделов сердца  
 КТИ - кардио-торакальный индекс  
 ЛА – легочная артерия  
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
 ЛАГ-ВИЧ - лёгочная артериальная гипертензия на фоне ВИЧ-инфекции  
 ЛАГ-ВПС - лёгочная артериальная гипертензия на фоне врождённого порока сердца  
 ЛАГ-СЗСТ - лёгочная артериальная гипертензия на фоне системного заболевания соединительной ткани  
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
 НЯ - нежелательное явление  
 ПП – правое предсердие  
 ПЦ - простациклин  
 СВ – сердечный выброс  
 СИ – сердечный индекс  
 СВЭМ - спировелоэргометрия  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 Т6МХ - тест шестиминутной ходьбы  
 ФК (ВОЗ) - функциональный класс  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЭхоКГ - эхокардиография